

# DERMATOLOJİDE GELİŞMELER - 12

B.ENGİN

S.SERDAROĞLU

Z.KUTLUBAY

Y.TÜZÜN



İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği, İstanbul 2017



# DERMATOLOJİDE GELİŞMELER-12

---

**Burhan ENGİN**  
**Server SERDAROĞLU**  
**Zekayi KUTLUBAY**  
**Yalçın TÖZÜN**

---

ISBN: 978-605-83259-0-6

*Yayına Hazırlayan:* Sema Güneş Perzeli  
Kitap Hazırlanma Tarihi: Şubat 2018

---

# DERMATOLOJİDE GELİŞMELER-12

B. ENGİN  
S. SERDAROĞLU  
Z. KUTLUBAY  
Y. TÜZÜN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim  
Dalı ve Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği'nin Yayınıdır.

İstanbul 2017

---

## EDİTÖRLER

**Prof. Dr. Burhan ENGİN**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Server SERDAROĞLU**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

**Doç Dr. Zekayi KUTLUBAY**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

---

## Önsöz

Değerli Meslektaşlarım,

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalımız bir faaliyeti olmak üzere “Dermatolojide Gelişmele Simpozyumları” 1991 yılından beri gerçekleştirmektedir. O tarihe kadarki dönemde Türkiye’de merkezi Ankara’da bulunan Türk Dermatoloji Derneğinin gerçekleştirilmekte olduğu Ulusal Dermatoloji Kongresi ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Klübünün düzenlediği Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler Simpozyumu olmak üzere her ikisinde Ankara Kökenli iki dermatoloji toplantısı yapılmaktaydı. Buna karşılık en çok dermatoloji uzmanının bulunduğu İstanbul’da, sonuncusu 1988 yılında olmak üzere, günümüze kadar yalnızca iki Ulusal Dermatoloji kongresi gerçekleşmiştir. İstanbul’da da toplantı yapılmasının çok gerekli olduğu açıldı bu nedenle de 1991 yılında -Türkiye’nin üçüncü dermatoloji toplantısı olarak -ilk simpozyumumuzu gerçekleştirdik. Bu simpozyumların düzenlenmesinde anabilim dalımıza öncel İstanbul Deri ve Zührevi Hastalıkları Derneği’nin katkıları olmuş; daha sonra da Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği’nin katkıları ile devam edilmiştir. Yirmi dört yıldır yapılmakta olan bu simpozyumlar bu güne kaar toplam 11 kez başarıyla gerçekleştirilmiştir. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim 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 detamamının tam metin olarak basılı kitaplarının bulunmasıdır. Dermatolojide Gelişmeler-12 kitabının içerisinde hastalıkların en güncel tanı yöntemleri ve tedavi yaşanan zorlukları aşmanın yöntemler bulunmaktadır.

Dermatolojide Gelişmeler Simpozyumunu hazırlamamızda bizleri destekleyen bizden her türlü yardımı esirgemeyen tüm kişi ve kuruluşlara İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı ve Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği adına şükranlarımızı sunmayı borç biliriz.

**Prof. Dr. Yalçın TüzÜN**  
Simpozyum Başkanı  
Şubat 2018

## YAZARLAR (Alfabetik)

### **Esra ADIŞEN**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı-Ankara

### **Sedat AKDENİZ**

Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

### **Melih AKYOL**

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Sivas

### **Fatma AYDIN**

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı İzmir

### **Bengü Nisa AKAY**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Ankara

### **Murat BORLU**

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı- Kayseri

### **Emel Bülbül BAŞKAN**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Bursa

### **Ayşe BOYVAT**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Ankara

### **Dilek BAYRAMGÜRLER**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı-Kocaeli

### **Filiz CANPOLAT**

Dişkapi Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Ankara

### **Emel Erdal ÇALIKOĞLU**

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Lefkoşa Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

### **Asena Çiğdem DOĞRAMACI**

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Hatay

### **Emine DERVİŞ**

Yeniüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-İstanbul

---

**Nursel DİLEK**

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Rize

**Bilal DOĞAN**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı-İstanbul

**Burhan ENGİN**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı İstanbul

**Fatma Gülru ERDOĞAN**

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı- Ankara

**Emek Kocatürk GÖNCÜ**

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi İstanbul Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-İstanbul

**Müzeyyen GÖNÜL**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı- Ankara

**Fatih GÖKTAY**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi-İstanbul

**Zekayi KUTLUBAY**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-İstanbul

**Arzu KILIÇ**

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Balık

**Nihal KUNDAKÇI**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Ankara

**Nida KAÇAR**

Üniversitesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Denizli

**Rafet KOCA**

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Zonguldak



---

**Selda Pelin KARTAL**

Ankara Dıskapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Ankara

**Mukaddes KAVALA**

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Kars

**Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-İstanbul

**M.Cem MAT**

Meşrutiyet Mah. Halaskargazi Cad. 146/4 Şişli İstanbul

**Oya OĞUZ**

Halaskargazi Cad. Maya Apt. No: 94/15 Kat: 5 Osmanbey-İstanbul

**Müge Güler ÖZDEN**

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Samsun*

**Nilgün SOLAK**

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Zonguldak

**Nilgün ŞENTÜRK**

*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Samsun*

**Neslihan ŞENDUR**

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Aydın

**Zafer TÜRKOĞLU**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-İstanbul

**Ümit TÜRSEN**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Mersin

**Başak YALÇIN**

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Ankara

**Savaş YAYLI**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Trabzon

## İÇİNDEKİLER

Psoriasis 1: Psoriasis Patogenezi. Zekayi KUTLUBAY, Güllü GENÇEBAY.....	11
Psoriasis 1: Anti TNF Ajanları: Etki ve Uzun Süreli Güvenlik. Murat BORLU.....	19
Psoriasis 1: ILN12-23 VE IL-17 Üzeinden Etki Ajanlar. Burhan ENGİN, Muazzez Çiğdem OBA.....	21
Psoriasis 1: Psoriasisde Biyolojik Tedavi Değişimi. Emel Bülbül BAŞKAN.....	32
Dermatolojide Zorluklar 1: Hidradenitisi Süpürativa. Müzeyyen GÖNÜL.....	37
Dermatolojide Zorluklar 1: Kawasaki Hastalığı. Emel ERDAL.....	47
Dermatolojide Zorluklar 1: Akral Dermatolozlarda Ayırıcı Tanı. Ümit TÜRSEN.....	53
Saç ve Tırnak Oturumu: Alopesi Areata'da İmmünoterapinin Etkinliği. Fatma AYDIN, Gökhan ŞAHİN.....	125
Saç ve Tırnak Oturumu: Alopesi Areata'da Yeni Tedavi Yöntemleri. Oya OĞUZ.....	133
Saç ve Tırnak Oturumu: Tırnak Pigmentasyonlarında Ayırıcı Tanı. Fatih GÖKTAY.....	141
Saç ve Tırnak Oturumu: Travmatik Tırnak Bozukluklarında Tedavi. F. Gülrü ERDOĞAN.....	145
Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar: Ülkemizde Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Eğitim Neler Yapılmalı. Nursel DİLEK.....	153
Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar: Çocuklarda Perianal Siğiller. Başak YALÇIN.....	163
Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar: Hangi Dermatolojik Bulgularda HIV Araştırmalıdır. Emine DERVİŞ.....	181
Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar: Genital Lezyonlarda Ayırıcı Tanı. Filiz CANPOLAT.....	182
Dermatolojide Zorluklar 2: Aknede Isotretinoin Kullanımı ve Zorlukları. Ayşe BOYVAT.....	189
Dermatolojide Zorluklar 2: Rozasede Tedavi Başarısı. İlgen ERTAM.....	199
Dermatolojide Zorluklar 2: Vitiligo Tedavi Başarısı. Bilal DOĞAN.....	207
Dermatolojide Zorluklar 2: Palmoplantar Siğillerde Tedavi Başarısı. Arzu KILIÇ.....	217
Deri Tümörler: Deri Melanomunda Tasta Takibi. Bengi Nisa AKAY.....	231
Deri Tümörler: Mikozis Fungoideste Hasta Takibi. Melih AKYOL.....	235

Deri Tümörler: Yassı Hücreli Karsinomda Hasta Takibi. Asena Çiğdem Doğramacı.....	253
Deri Tümörler: Bazal Hücreli Karsinomda Tedavi Seçimi. Dilek BAYRAMGÜRLER.....	259
Psoriasis Otrumu 2: Çocuk Psoriasis. Neslihan ŞENDUR.....	265
Psoriasis Otrumu 2: Gebelikte Psoriasis. Nihal KUNDAKÇI.....	273
Psoriasis Otrumu 2: Tırnak Psoriasis. MÜge Güler ÖZDEN.....	285
Psoriasis Otrumu 2: Püstüler Psoriasis. Esra ADIŞEN.....	295
Dermatolojide Zorluklar 3: Genel Pruritus Nedenleri. Emek Kocatürk GÖNCÜ.....	299
Dermatolojide Zorluklar 3: Layşmanya Kliniği ve Ayırıcı Tanısı. Sedat AKDENİZ.....	307
Dermatolojide Zorluklar 3: Fotodermatozlarda Ayırıcı Tanı. Rafet KOCA.....	313
Dermatolojide Zorluklar 3: Yaşlı Tırnağı. Nilgün SOLAK.....	321
Atopik Dermatit ve Ürtiker: Atopik Dermatitte Hasta Yönetimi. Nilgün ŞENTÜRK.....	327
Atopik Dermatit ve Ürtiker: Atopik Dermatitte Beklenen Tedaviler. Nida KAÇAR.....	337
Atopik Dermatit ve Ürtiker: Kronik Ürtikerde Tedavi Rehberi. Zafer TÜRKOĞLU, Yavuz TEZCAN, Ceyda GÜNDÜZOĞLU.....	345
Atopik Dermatit ve Ürtiker: Kronik Ürtikerde Omalizumab: Klinik Erkinlik ve Güvenlik. Selda Pelin KARTAL.....	357
Büllü Hastalıklar: Pemfigus'ta Klasik Tedavi. Mukaddes KAVALA.....	363
Büllü Hastalıklar:Klinik ve Serolojik Açıdan Sıradışı Pemfigus Olgularının Yönetimi. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLI.....	369
Büllü Hastalıklar: Pemfigus'ta Rituksimab Deneyimi. M. Cem MAT.....	375
Büllü Hastalıklar: Pemfigus Tedavisinde IVIG'in Getirdikleri. Savaş YAYLI.....	383
Yazar ve Konu İndeksi.....	387

## Psoriasis-1

# Psoriasis Patogenezi

Zekayi Kutlubay, Güllü Gencebay

### Giriş

Sıklıkla deride ve eklemlerde patolojiye neden olan kronik, inflamatuvar ve proliferatif bir hastalık olan psoriasis vulgaris, dünyada ortalama görülme sıklığı %2-5 arasında değişen, genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan bir dermatozdur.<sup>1,2</sup> Psoriasisde esas bulgu deride görülmesine karşın psikiyatrik bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve obesite gibi komorbiditeler de hastalığın başlangıcında veya seyri sırasında psoriasisle eşlik edebilir.<sup>3</sup>

Hastalığın etyolojisi konusunda bir çok çalışma yapılmış olmasına rağmen, etyolojisi hala net olarak açıklığa kavuşmamıştır. Hastalığın gelişiminde kalıtsal bir yatkınlık olduğu ve yaşam süresi içinde herhangi bir zamanda travma, infeksiyon, ilaç, stres gibi tetikleyici faktörlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir.<sup>4</sup> Çeşitli çevresel faktörler, infeksiyonlar ve ilaçlar hastalığın ortaya çıkmasına veya şiddetlenmesine katkıda bulunurlar. Beta hemolitik streptokok infeksiyonu guttat psoriasisde ortaya çıkmasına neden olurken, deride veya bağırsaktaki Staphylococcus aureus, Malassezia, ve Candida albicans kolonizasyonunun hastalığın alevlenmesiyle ilişkili bulunmuştur. Papillomavirus, HIV, endojen retrovirusler, lityum, beta blokerler, antimalaryal ajanlar, nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar ve ACE inhibitörleri gibi ilaçlar, psoriasisde alevlenmesinde rol oynayan faktörler olarak kabul edilmektedir.<sup>5</sup> Bu dış uyaranlar haricinde, organizmaya ait antijenler olarak streptokok M proteini ile homolog keratin 17, ısı şok proteini ve henüz tanımlanmamış bir stratum korneum antijeninin etken olabileceği ileri sürülmüştür. Süreci başlatan ilk antijenin ekzojen kaynaklı olduğu, ancak hastalığın süregelenliğinden sorumlu olan faktörün ise bu antijene yapısal olarak benzeyen bir epidermal antijen olabileceği ileri sürülmektedir.<sup>6</sup> Bazı hayvan modelleriyle yapılan çalışmalar, tetikleyici faktörlerin çeşitliliğinin, psoriasisde poligenik kalıtımı ve antipsoriyatik tedavilere olan heterojen cevabı ile uyumlu olduğunu göstermektedir.<sup>7</sup> Psoriasisde oluşum mekanizmasında sorumlu olarak saptanan en güçlü genetik faktör PSORS1 lokusudur. 6p21.3 kromozomu üzerinde bulunmaktadır. Bu bölgede psoriasisde yatkınlık oluşturabilecek üç farklı gen bulunur. HLACw6, HCRWWCC ve CDSN5, psoriasis vulgaris ile ilişkili ve birbirleri ile kuvvetli bağlantıları olan genlerdir. Yapılan bir çalışmada, PSORS1 geni ile ilişkili bu üç allel genin, guttat psoriasis ile psoriasis vulgarise oranla daha güçlü ilişkisi olduğu, palmoplantar püstülozda ise herhangi bir benzerlik saptanmadığı gözlenmiştir.

Psoriasis ile HLACw6 arasındaki ilişki 25 yıldan uzun süredir bilinmektedir. Bu genlerdeki varyasyonlar tanımlandıkça, HLA-C'ya kıyasla psoriasis ile daha kuvvetli bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. CDSN, HCR ve PSORS1C3 gibi genler, deri hücrelerinde ekspres edilmektedir ve bu genler PSORS1 geni için kaynak oluşturur.<sup>8, 9, 10</sup>

---

Doç. Dr. Zekayi Kutlubay, Dr. Güllü Gencebay *İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.*  
E-Posta: zekayikutlubay@hotmail.com

Multipl genlerin çevresel faktörlerle etkileşimi sonucu, doğal ve kazanılmış immun sistem aktivasyonu ortaya çıkar. Dendritik hücreler, makrofajlar, nötrofiller, T lenfositler ve keratinositler arasındaki karmaşık ilişkiler sonucu, psoriasisin histopatolojik özellikleri oluşur. Keratinosit hiperproliferasyonu, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dermiste vasküler aktivasyon psoriasisin karakteristik özellikleridir.<sup>6,11</sup> Psoriasisin histolojik özellikleri akantoz, parakeratoz, bazal keratinositlerde yüksek mitotik aktivite ile retelerde uzama, dermisin kalınlaşması ve inflamatuvar infiltrattır.<sup>12</sup> Doğal immun sistemin hücreleri plazmositoid dendritik hücreler ve myeloid dendritik hücreler, doğal öldürücü (NK) hücreleri, nötrofiller olup, herhangi bir antijen maruziyeti sonucu ilk cevabı birkaç saat içerisinde verirler. Doğal immun yanıt sonrası immun bellek oluşmazken, kazanılmış immun yanıt ile reaksiyon verilen etkene karşı uzun süre bellek oluşturulur. Kazanılmış immun yanıt T lenfositlerce daha yavaş, genellikle günler içerisinde oluşturulur. Psoriasisin klinik ve immünolojik bulguları örtüşürdüğünde immun sistemin bu iki kolundan birinin zaman zaman öne çıkabileceği görülmektedir. Örneğin kronik plak psoriasisde kazanılmış immünite ön plandayken, guttat psoriasis veya püstüler psoriasisde doğal immünite ön plana çıkmaktadır.<sup>6,13,14,15</sup>

## T Lenfositler

Psoriasis, enflamatuvar mediatörlerin karmaşık bir dizisi tarafından yönlendirilir. Psoriasis patofizyolojisinde, T lenfositler önemli bir rol oynar.<sup>16</sup> Ağırlıklı olarak yardımcı T lenfosit fenotipindeki hücrelerde artış gözlenir. T hücreleri; tip 1 ve tip 2 sitokin üretme kapasitelerine göre iki ana grupta incelenebilir. Tip 1 sitokinler arasında interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) yer alırken tip 2 sitokinler arasında ise interleükin (IL)-4 ve IL-5 yer alır. Tip 1 sitokin üreten T helper (Th) hücreleri hücre içi patojenlerin ve tümör hücrelerinin, tip 2 sitokin üreten Th hücreleri ise hücre dışı mikroorganizmaların yok edilmesinde rol oynamaktadır. Psoriasis de Th1 paterninin gözlemlendiği bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Psoriasis hastalarında lezyonlu deri bölgesinde ve periferik kanda tip 1 sitokin yapımının arttığı tespit edilmiştir. Th1 immun yanıtının bozulması otoimmüniteye neden olur. Th1 dışında son yıllarda birçok organ spesifik kronik inflamatuvar hastalık etyolojisinde rol oynayan ve IL-6, TGF-beta aracılığıyla gelişen Th17 polarizasyonunun da psoriasisde rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>4,6,17,18</sup> Th1 ve Th17 lenfositler, keratinosit proliferasyonu ve kronik inflamasyonun devamında rol oynamaktadır.<sup>18</sup>

## Dendritik Hücreler

Psoriasis patogenezinde dendritik hücreler de önemli rol oynamaktadır. Langerhans hücreleri, plazmositoid dendritik hücreler, myeloid dendritik hücreler ve dermal dendrositler, psoriatik lezyonlarda önemli miktarda saptanmaktadır. Bu hücreler, epidermis dışına çıkarak antijeni lenf noduna taşırlar ve antijen sunumu yaparak T lenfosit stimülasyonunu gerçekleştirirler.<sup>10</sup> Matur dermal dendrositler ve inflamatuvar myeloid dendritik hücreler kazanılmış immun cevabın yönetilmesinde rol alırlar. Aktive edilmiş dendritik hücreler, IL-23 ve IL-12 üreterek, Th17, Th1 ve Th22 hücrelerini uyarırlar.<sup>19</sup> Plazmositoid dendritik hücreler, psoriasisin patogenezinde erken dönemde çok önemli rol oynayan bir sitokin olan interferon-alfa'yı diğer hücrelerden 1000 kat daha fazla üretmektedirler.<sup>6</sup> Plazmositoid dendritik hücreler, plazma hücre morfolojisi gösterir, antijenik uyarı sonrası hızla büyük miktarlarda tip 1 interferon (alfa, beta, gama) salgılaya yeteneğine sahiptirler.<sup>20</sup>

## Nötrofiller

Psoriasis lezyonlarında epidermis içerisinde stratum korneum altında, Munro mikroab-seleri denilen nötrofil infiltrasyonu bulunmaktadır. Erken lezyonlarda özellikle parakeratoz alanlarında yoğun olarak bulunmaları, buna karşın eski lezyonlarda sayılarının az olması hastalığın oluşumunda erken evrede önemli rolleri olabileceğini düşündürmektedir. Aktive keratinositlerden salınan IL-8, Gro-a gibi kemokinler ve alternatif kompleman yolağının aktivasyon ürünleri (C5a), psoriasisde nötrofil aktivasyonuna ve göçüne neden olan en önemli faktördür. Yapılan çalışmalarda nötrofillerin, lökosit elastaz enzimleri sayesinde keratinosit proliferasyonuna neden olduğu ve epidermal antijenlerin açığa çıkmasını kolaylaştırdığı saptanmıştır.<sup>4,6</sup> Generalize püstüller psoriasis hastalarında yapılan bir çalışmada, nötrofilik püstüller yakınındaki keratinositler tarafından belirgin IL-36 ekspresyonu tespit edilmiştir. IL-1 ve IL-36'nın sürekli aktivasyonu, kemokinlerin salgılanmasını, nötrofil infiltrasyonunu ve püstül oluşumunu indüklediğini göstermiştir.<sup>21</sup>

## Makrofajlar

Antijen sunumu yapan hücrelerdir. Aynı zamanda birçok mediatör ve sitokin üretebilirler.<sup>10</sup> Psoriasis patogenezi en erken infiltre olan hücreler arasındadır. Makrofaj infiltrasyonunun, epidermal sinyaller ve dendritik hücrelerden salınan sitokinler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Monosit ve makrofajlar, IL-12 ve TNF- $\alpha$  üreterek psoriasis patogenezi katkıda bulunmaktadır. IL-6 ve IL-8 üretimiyle de keratinositleri uyarırlar.<sup>4,6</sup>

## Keratinositler

İmmün sistemin disregülasyonunun yanı sıra, intrinsek epidermal bileşenlerin psoriasisde tetiklenmesinde, hastalığın kronikleşmesinde ve nökslerin görülmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.<sup>22</sup> Epidermal keratinositler, T hücrelerinin aktivasyonunu sağlayan sitokinler eksprese ederek, inflamatuvar yanıtın başlatılması, sürdürülmesi ve artırılmasında önemli rol oynamaktadırlar. Keratinositler aynı zamanda anjiogenez için büyüme faktörü kaynağı olarak görev yaparlar. Psoriatik lezyonda artmış TGF- $\alpha$ , VEGF'i artırarak anjiogenesis ve keratinosit proliferasyonunu uyarır. Keratinositler ve fibroblastlar tarafından üretilen TGF- $\alpha$ , KGF, amfirogulin, GM-CSF, FGF-10, IL-19 ve IL-20 gibi sitokin ve büyüme faktörlerinin sinyallerinde meydana gelen bozulma, anormal hiperproliferasyon ve T hücrelerinde sinyal farklılaşmasına neden olabilir. Aynı zamanda fibroblastlar, mast hücreleri ve endotel hücreleri, T hücrelerinin aktivasyonunda rol oynayan molekülleri eksprese ederek, psoriasis patogenezi katkıda bulunurlar.<sup>23</sup> Psoriasisdeki epidermal proliferasyonu uyarıyan en temel faktör Th1 ve Th17 hücrelerince üretilen IL-20 ve IL-22'dir. Bu sitokinlerden IL-22 keratinosit proliferasyonunun yanısıra önemli antimikrobiyal peptidlerden  $\beta$ -defensinlerin yapımını da uyarır. Psoriatik deride normal bireylerde saptanmayan birtakım defensinlerin sergilendiği bilinmektedir. Epidermiste HBD2, HBD3, LL-37 ve S100A7 gibi çeşitli antimikrobiyal peptidler güçlü bir şekilde eksprese edilir ve psoriasis lezyonlarında bol miktarda bulunur. Psoriasisde anormal keratinizasyon nedeniyle bozuk olan epidermal bariyer fonksiyonuna karşın infeksiyon görülmemesinin en önemli nedeni bu antimikrobiyal peptidlerdir. Psoriasisde antimikrobiyal peptidlerin de immün sistemi farklı basamaklarda aktive edebileceği ve derideki inflamasyonda rol oynayabileceğine ilişkin bulgular vardır.<sup>6,22</sup>

## Sitokinler ve Kemokinler

Psoriasis patogenezinde doğal ve kazanılmış immün sistem hücreleri arasında sitokin ve kemokinlerin iletişimi rol oynamaktadır. Janus kinaz yolağının aktivasyonu, psoriasisin immünpatogenezinde önemli yer tutar. Janus kinaz ailesi, sitoplazmik tirozin kinaz grubuna ait enzimlerdir. JAK aktivasyonu sonucu çeşitli büyüme faktörleri, kemokinler ve sitokinler aracılığıyla, bazı hücrel reseptörler stimüle olur. Aktivasyon sonrasında STAT transkripsiyon faktörleri fosforile olur. Sonuçta STAT faktörleri çekirdeğe taşınarak, spesifik genlerin ekspresyonuna neden olur. IL-6, IL-12, IL-23, interferon-gama gibi proinflamatuar sitokinler aktive olur. Hastalıkta görülen kronik inflamasyon ve keratinosit proliferasyonuna bu sitokinlerin neden olduğu bilinmektedir.<sup>24,25</sup> Şiddetli kronik plak psoriasis olan hastalarda yapılan bir çalışmada, hastalara janus kinaz inhibitörü olan tofasitinib 52 hafta süreyle verilmiş ve hastaların çoğunda 16 haftada PASI75 yanıtlarına ulaşılmıştır.<sup>26</sup> Tofasitinib ile anti TNF inhibitörü etanerceptin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, 5 mg/gün tofasitinib verilen hastaların %39,5'inde, 10 mg/gün tofasitinib verilen hastaların % 63,6'sında 12 haftada PASI75 yanıtlarına ulaşılmıştır.<sup>27</sup>

İnflamatuar myeloid dendritik hücrelerden salınan IL-23 ve IL-12, Th1, Th22 ve Th17 hücrelerini aktive eder. Bu hücreler de anormal psoriatik sitokinler olan IL-17, IFN- $\gamma$ , TNF ve IL-22 üretimine neden olur.<sup>10,28</sup> Psoriasis ve diğer kronik inflammatuar hastalıklarda tip 1 interferonlarda artış gözlenir.<sup>29</sup> IFN- $\beta$  ve IFN- $\alpha$  ile tedavi edilen multiple skleroz ve hepatit C hastalarında, önceden var olan psoriasis lezyonlarında alevlenme gözlemlendiği raporlanmıştır.<sup>30</sup> Bazal hücreli karsinom ve genital siğil tedavisinde kullanılan TLR7 agonisti imikimod, tip 1 interferonların potent uyarıcısıdır. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, günlük imikimod uygulaması, farelerde psoriasis benzeri lezyonların ortaya çıkmasına neden olmuştur.<sup>31</sup> IFN- $\gamma$ , tüm lenfosit alt grupları ve endotel hücrelerinin aktivasyonunu ve çok sayıda sitokinin salınımını sağlar. IL-23, psoriatik deride bol miktarda bulunur ve Th1 ve sitotoksik T lenfosit yanıtını düzenler.<sup>6</sup> IL-23'ün, IL-12'ye göre daha az olsa da, IFN- $\gamma$  üretmek için bellek T hücrelerini uyarabilme kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda IL-23'ün IL-17 üretmek için bellek T hücrelerini yüksek etkinlikte indüklediği saptanmıştır.<sup>32,33</sup> IL-17, keratinositlerin IL-6, IL-8, GM-CSF ve ICAM-1 salgılamasını, dendritik hücrelerin matürasyonunu sağlar.<sup>6</sup> Bununla birlikte inflamasyon bölgesine nötrofil göçünü sağlayan, kemokinlerin (CXCL1, 3, 5, 6 ve 8) ekspresyonunu uyarır. Th17 hücreleri, psoriasis lezyonlarında normal sağlıklı bireylere göre daha fazla sayıda bulunur ve tedavi sonrası azalır. Th17 hücreleri, epidermal akantozu oluşturmak için keratinosit terminal farklılaşma genlerini modüle edebilen IL-22'yi de üretirler.<sup>34,35</sup> IL-17 ve IL-22, epitelyal antimikrobiyal peptidlerin sentezlenmesini artırır.<sup>36</sup> IL-22 reseptörü, immün sistem hücreleri yerine epitelyum ve stromal hücreler üzerinde eksprese edilir. Bu IL-22'nin epitel hücrelerini hedef aldığı ve inflamasyona katkıda bulunduğunu gösterir.<sup>37</sup> IL-21, doğal öldürücü (NK) hücreleri, T hücreleri ve Th17 hücreleri tarafından üretilen immünmodulator bir sitokindir. NK hücrelerinin gelişimi ve fonksiyonları üzerinde çeşitli etkileri olduğu bulunmuştur.<sup>38</sup>

Fosfodiesteraz 4 (PDE4) enzimi, özellikle hematopoietik hücrelerden salınan ancak keratinositlerden de eksprese edilen, psoriasis patogenezinde rol oynayan bir mediatördür. PDE4 inhibisyonu, immün hücrelerde CAMP seviyesini artırarak, inflammatuar cevabı düzenler. PDE4 inhibisyonu yapan apremilast, immünsupresif etkiden çok antiinflammatuar etkilere sahiptir. PDE4 inhibisyonu ile indüklenebilir nitrik oksit sentaz ve IL-23 sentezi azalır ve antiinflammatuar sitokin olan IL-10 sentezi artar. Aynı zamanda in vitro sinoviyal hücrelerde TNF- $\alpha$  üretimini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>39,40</sup> Elli dokuz hasta üzerinde yapılan

bir çalışmada, apremilast verilen hastaların %47'sinde, 16 hafta sonunda PASI75 yanıtına ulaşıldığı gösterilmiştir.<sup>41</sup>

## Kaynaklar

1. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 490-495.
2. Bowcock AM. The genetics of psoriasis and autoimmunity. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005; 6: 93-122.
3. Gülekon A, Psoriasis ve benzeri dermatozlar. *Dermatoloji'de*. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 745-756.
4. Saraç G, Kapıcıoğlu Y. Psoriasisin etyopatogenezi. *Dermatoz* 2015;6:1-4. 5. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007; 25: 606-615.
6. Ergun T. Psoriasisin Etyopatogenezi. *Türkderm* 2008; 42 sayı 2: 18-22.
7. van de Kerkhof PCM. The evolution of psoriatic lesion. *Br J Dermatol* 2007; 157: 4-15.
8. Elder JT. PSORS1: linking genetics and immunology. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1205-1206.
9. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S ve ark. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 627-632.
10. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol* 2014; 32:227-255.
11. Lin X, Huang T. Co-signaling molecules in psoriasis pathogenesis: implications for targeted therapy. *Hum Immunol* 2015; 76: 95-101.
12. Leite Dantas R, Masemann D, Schied Tve ark. Macrophage-mediated psoriasis can be suppressed by regulatory T lymphocytes. *J Pathol* 2016; 240: 366-377.
13. Christophers E. Explaining the phenotype heterogeneity in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 158: 437-441.
14. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 67-80.
15. Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defence systems in psoriasis. *Clinics in Dermatology* 2007; 25: 616-624.
16. James W, Berger T, Elston D. Psoriasis. *Andrews Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji*. 10. Baskı. İstanbul Tıp Kitabevi 2008; 193-202.
17. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MBM, Psikin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1098-1107.



18. Chong HT, Kopecki Z, Cowin AJ. Lifting the silver flakes: the pathogenesis and management of chronic plaque psoriasis. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 168321.
19. Alexander H, Nestle FO. Pathogenesis and immunotherapy in cutaneous psoriasis: what can rheumatologists learn? *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29: 71-78.
20. Liu YC. IPC: Professional type I interferon producing cells and Plasmacytoid dendritic cell precursors. *Ann Rev Immunol* 2005; 23: 275-306.
21. Johnston A, Xing X, Wolterink L ve ark. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; S0091-6749 32489-32497.
22. Tschachler E. Psoriasis: the epidermal component. *Clin Dermatol*. 2007; 25: 589-595.
23. Albanesi C, De Pità O, Girolomoni G. Resident skin cells in psoriasis: a Special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. *Clin Dermatol* 2007; 25: 581-588.
24. Bissonnette R, Luchi M, Fidelus-Gort R ve ark. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of the safety and efficacy of INCB039110, an oral janus kinase 1 inhibitor, in patients with stable, chronic plaque psoriasis. *J Dermatol Treat* 2016; 27: 332-338.
25. Shreberk-Hassidim R, Ramot Y, Zlotogorski A. Janus kinase inhibitors in dermatology: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 745-753.
26. Zhang J, Tsai TF, Lee MG ve ark. The efficacy and safety of tofacitinib in Asian patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol Sci* 2017; S0923-1811 30500-30505.
27. Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R ve ark. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386: 552-561.
28. Kim J, Krueger JG. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin* 2015; 33: 13-23.
29. Grine L, Dejager L, Libert C, Vandenbroucke RE. An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015; 26: 25-33.
30. La Mantia L, Capsoni F. Psoriasis during interferon beta treatment for multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2010; 31: 337-339.
31. van der Fits L, Mourits S, Voerman JSA ve ark. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol* 2009; 182: 5836-5845.
32. B. Oppmann, R. Lesley, B. Blom ve ark. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity* 2000; 13: 715-725.

33. S. Aggarwal, N. Ghilardi, M.H. Xie, F.J. de Sauvage, A.L. Gurney. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* 2003; 278: 1910–1914.
34. Nograles KE, Krueger JG. Anti-cytokine therapies for psoriasis. *Exp Cell Res* 2011; 317; 1293-1300.
35. Martin DA, Towne JE, Kricorian G ve ark. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: Preclinical and clinical findings. *J InvestDermatol* 2013;133: 17-26.
36. S.C. Liang, X.Y. Tan, D.P. Luxenberg ve ark. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides, *J Exp Med* 2006; 203: 2271–2279.
37. Peng C, Zhang S, Lei L ve ark. Epidermal CD147 expression plays a key role in IL-22-induced psoriatic dermatitis. *SciRep* 2017; 8; 7: 44172.
38. Hegab DS, Elgarhy LH, Attia M. Are Peripheral Natural Killer Cells and Interleukin-21 Interrelated in Psoriasis Pathogenesis? *AnnDermatol* 2017; 29:108-110.
39. Reed M, Crosbie D. Apremilast in the treatment of psoriatic arthritis: a perspective review. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2017; 9: 45-53.
40. Torres T, Puig L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Am J Clin Dermatol* 2017.
41. Wong TH, Sinclair S, Smith B, Fraser C, Morton CA. Real-world, single-centre experience of apremilast for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2017; 42: 675-676.



## Psoriasis-1

# Anti TNF Ajanlar: Etki ve Uzun Süreli Güvenlik

**Murat Borlu**

## Giriş

Psoriasis tedavisinde TNF (Tümör nekrozis Faktör ) bloke edici ajanlar önemli bir yer tutmaktadır. Orta ve şiddetli hastalığı olanlarda ve tedaviye direnç gösteren hastalarda tercih edilmektedirler. Hangi biyolojik ajanların hangi hastalarda daha etkili, uzun etkili, güvenli ve hastalar tarafından beğenilen tedavi ajanı olduğu sorularını cevaplamak ise oldukça zordur. Çeşitli çalışmalarda etkinlik ve güvenlik verileri yayınlanırsa da, kafa kafaya çalışmaların azlığı ve çoğu çalışmanın firma destekli olarak yapılandırılması nedeniyle bu verilerin de güvenilirliği sınırlıdır. Uzun süredir kullanımda olan ilaçların uzun dönem kullanım verileri de bu soruların cevaplanmasında önemli bilgiler vermektedir. Türkiye’de psoriasis tedavisinde kullanılan anti TNF ajanlar ruhsatlandırma tarih sırasına göre etanercept, infliksimab ve adalimumab’tır. Anti-TNF ajan olan golimumab ve certalizumab ise artrit tedavisinde endikasyonu olan ancak deri psoriasis tedavisinde endikasyonu olmayan ajanlardır.<sup>1</sup> Tedavi seçiminde en önemli noktalardan biri ilaçların yarı ömrüdür. Bu süre etanercept için 3 gün, infliksimab için 9 gün, adalimumab için 14 gündür. Psoriasis tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde özellikle faz3 çalışmaların sonuçları ve hasta kayıt sistem verilerinin sonuçları kıyaslanmaya çalışılmıştır. Faz 3 çalışmalarında yöntem farklılıkları bulunsa da PASI 75 verilerine baktığımızda 60. haftaları baz alırsak her üç ajan için de % 60 değerinde bir başarı görmekteyiz. Daha erken verilerde ise infliksimab için % 80’e adalimumab için ise % 70’e varan PASI 75 değerleri görülebilmektedir. İlk biyolojik ajan olarak hangi ajanın en uzun süre kullanıldığını araştıran bir çalışmada etanercept 1534 gün, infliksimab 1108 ve adalimumab ise 960 gün ortalama kullanılmıştır.<sup>2</sup> İngiltere’de psoriasis kayıt sistemi BADBIR’da 3 yıllık süre sonunda en uzun süre devam edilen anti-TNF sırasıyla adalimumab, infliksimab ve etanercept olmuştur.<sup>3</sup> Kuzey Amerika psoriasis kayıt sistemi PSOLAR’da ise 2500 gün sonunda en uzun süre tedavide kalım sıralaması anti-TNF ajanlar içinde eğer ilk seçenek olarak başlanmışsa infliksimab, adalimumab, etanercept şeklinde olmuştur. Eğer ikinci seçenek biyolojik ise bu sıralama Adalimumab, etanercept , infliksimab şeklinde olmuştur. Üçüncü seçenek olarak başlanan anti-TNF’lerde en uzun kalım ise anlamlı farklılık olmadan infliksimab, adalimumab, etanercept şeklindedir. Tedaviyi bırakmanın en sık nedeni etkinlik kaybı olarak ortaya çıkmıştır<sup>4</sup> Danimarka psoriasis kayıt sistemi DermBio verilerine göre 6 yılın sonunda anti-TNF ajanlar içinde en uzun tedavide kalım sırasıyla Adalimumab, infliksimab ve etanercept’te görülmüştür. Bu sıralama ilk ajan olarak başlandığında veya ikinci ajan olarak başlandığında aynı olmuştur.<sup>5</sup> Hollanda psoriasis kayıt sistemi BioCapture’da ise 5 yıllık tedavide en fazla doz artımı gereksinimi etanercept kullananlarda görülmüştür.<sup>6</sup> Avusturya psoriasis kayıt sistemi verileri 3 anti-TNF ajanı çeşitli yönleriyle karşılaştırmış; en uzun tedavide kalım adalimumab, etanercept, infliksimab sıralamasıyla bulunmuştur. 12. Ay sonunda adalimumab etanercept ve infliksimab’tan etkin etanercept ve infliksimab eşde-

---

Prof. Dr. Murat Borlu, *Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Kayseri*

E-Posta: muratborlu@erciyes.edu.tr

ğer etkin bulunmuştur. En fazla primer etkisizlik etanercept'te, en fazla primer etki kaybı, yan etki, diğer ajana geçiş ve tam iyileşme nedeniyle ilacı bırakma infliksimab'ta görülmüştür. En fazla ilaç bırakma % 86 ile infliksimab'ta, daha sonra % 48 ile etanerceptte ve % 38 ile adalimumab'ta görülmüştür. İngiltere'de romatoid artritli hastalarda ciddi enfeksiyon riski etanercept'te infliksimab ve adalimumab'a göre daha düşük bulunmuştur. Almanya'da psoriasisli hastalarda ciddi enfeksiyon olayları en fazla infliksimab daha sonra etanercept ve en az da adalimumab'da izlenmiştir.<sup>1</sup> PSOLAR çalışmasında malignite gelişimi, ciddi enfeksiyon riski infliksimab'ta diğer biyolojiklerden fazla bulunmuşken mortalite oranları diğer biyolojiklerle aynı ancak biyolojik kullanmayanlardan oldukça düşük bulunmuştur.<sup>4</sup> Sonuçta tüm bu verilerin değerlendirilmesi anti-TNF veya diğer biyolojiklerin, konvansiyonel ve topikal ilaçların arasından hastaya en uygun, en etkili, en az yan etkili ve sürdürülebilir tedaviyi belirlemek dermatoloji uzmanlarının hünerlerine kalmaktadır.

## Kaynaklar

1. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, ve ark. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1331-1344.
2. Esposito M, Gisondi P, Cassano N ve ark. Survival rate of antitumour necrosis factor- $\alpha$  treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicentre observational study. *Br J Dermatol* 2013; 169: 666-672.
3. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, ve ark. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR) *J Invest Dermatol* 2015; 135: 2632-2640.
4. Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, ve ark. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR) *Br J Dermatol* 2014; 171: 137-147.
5. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2015; 172: 244-252.
6. Zweegers J, Groenewoud JMM, van den Reek JMPA ve ark. Comparison of the 1- and 5-year effectiveness of adalimumab, etanercept and ustekinumab in patients with psoriasis in daily clinical practice: results from the prospective BioCAPTURE registry. *Br J Dermatol* 2017; 176: 1001-1009.

## Psoriasis-1

# IL-12/23 ve IL-17 Üzerinden Etkili Ajanlar

**Burhan Engin, Muazzez Çiğdem Oba**

## Giriş

Psoriasis batı toplumunun %2'sini etkileyen kronik inflamatuvar deri hastalığıdır.<sup>1</sup> Psoriasis patogenezi son yıllarda üzerinde durulan bir konu olup hastalığın inflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımından kaynaklandığı bilinmektedir.<sup>2</sup> İnterlökin (IL)-23/ T yardımcı hücre (Th)17 ve Th1 yolakları psoriasis patogenezinde temel rol oynamaktadır.<sup>3</sup> Son yıllarda spesifik inflamatuvar yolakları hedef alarak IL-12, IL-17 ve IL-23'ü inhibe eden yeni monoklonal antikorlar geliştirilmiştir.<sup>4</sup>

## İmmünopatogenez

Çevresel, enfeksiyöz ve/veya genetik faktörler deride plazmasitoid dendritik hücreler, makrofaqlar ve doğal öldürücü hücreleri aktive edecek antijenik bir uyarı oluşturur. Bu hücrelerden salınan interferon alfa, tümör nekroz faktör alfa gibi sitokinler miyeloid dendritik hücrelerden IL-12 ve IL-23 salınımını stimüle eder. IL-12 naif CD4+ T hücrelerinin Th1 alt tipine, IL-23 ise Th17 alt tipine dönüşümünü sağlar.<sup>3</sup> Th1 hücrelerden temel olarak interferon (IFN)-gamma ve tümör nekroz faktör (TNF)-alfa salınmaktadır.<sup>4</sup>

IL-12 ve IL-23 sitokinlerinin yapısında bulunan alt birimler üçüncü jenerasyon biyolojikler olarak bilinen ve TNF-alfa dışı sitokinleri bloke eden çeşitli yeni biyolojiklerin hedefidir.<sup>4,5</sup> Her iki sitokinde de ortak olarak bulunan p40 alt birimine IL-12'de p35 alt birimi, IL-23'de ise p19 alt birimi eşlik etmektedir.<sup>4</sup> Lee ve arkadaşları psoriatik deride IL-23'e özgü olan p19 alt biriminin artışı tespit ettikleri halde IL-12'ye özgü olan p35 alt biriminde anlamlı bir artış bulmamışlardır. Bu bulgu IL-23'ün hastalık patogenezinde IL-12'den daha önemli rol oynadığını düşündürmüştür.<sup>6</sup>

T yardımcı hücrelerin uzun zamandır bilinen Th1 ve Th2 alt tiplerine 2005 yılında farklı bir alt tip olan Th17 alt tipi eklenmiştir.<sup>7</sup> Aktive Th17 hücrelerinden salınan başlıca sitokinler IL-17, IL-21, IL-22, IL-26 ve IFN-gamma'dır.<sup>4</sup>

IL-17 sitokin ailesi IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ve IL-17F üyelerinden oluşmaktadır.<sup>8</sup> IL-17A bu ailedeki en potent sitokin olup üzerinde en çok çalışılmış alttıptir.<sup>3</sup> IL-17 keratinositler, dendritik hücreler, makrofaq, fibroblast ve endotel hücreleri gibi birçok hücre üzerine etki ederek psoriasisle ilişkili inflamatuvar cevabı artırmaktadır.<sup>8,9</sup> IL-17, keratinositlerin CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL6 ve CXCL8 gibi nötrofil-kemoatraktan etkili kemokin ekspresyonunu artırır. Psoriatik epidermiste görülen subkorneal mikroabselerdeki nötrofillerin buraya çağrılmasında IL-17'nin rolü vardır.<sup>9</sup> Ayrıca IL-17A, başta  $\beta$ -defensin olmak üzere birçok antimikrobiyal peptidin ekspresyonunu artırarak ekstraselüler bakteri ve funguslara konak cevabında rol oynar.<sup>10</sup> IL-17A'nın keratinositlerdeki filagrin

---

Prof. Dr. Burhan Engin, Dr. Muazzez Çiğdem Oba, *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastlıkları AD, İstanbul*  
E-Posta: burhanengin2000@yahoo.com

ekspresyonunu ve keratinosit adezyonu üzerine etkili genlerde ekspresyonu azaltarak deri bariyer fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir.<sup>9</sup>

## IL-12/23 İnhibitörleri

### Ustekinumab

Ustekinumab 2009 yılından beri erişkin hastalarda, orta ila şiddetli plak psoriasis tedavisinde onaylıdır. IL-12 ve IL-23'ün ortak p40 alt birimini hedef alan insan monoklonal antikorudur. 100 kg ve altındaki hastalarda 45 mg, 100 kg'dan fazla hastalarda 90 mg 0, 4. hafta ve sonrasında 12 haftada bir olarak subkütan olarak uygulanır.<sup>4</sup>

PHOENIX 1 ve PHOENIX 2 ustekinumabın plasebo ile karşılaştırıldığı çift kör faz III klinik çalışmalarıdır. 766 hastanın takip edildiği PHOENIX 1 çalışmasında 0. ve 4. haftada ve sonrasında 12 haftada bir 45 veya 90 mg ustekinumab alan gruplar 0. ve 4. haftada plasebo uygulanıp sonrasında ustekinumab uygulamasına geçilen grupla karşılaştırılmıştır. Yalnızca iki uygulama ile 12. haftadaki PAŞİ 75 yanıtları ustekinumabın plaseboya üstünlüğünü göstermiştir (plasebo ile %3, ustekinumab 45mg ile %67, ustekinumab 90mg ile %66). PHOENIX 2 çalışması PHOENIX 1 çalışmasının sonuçlarını desteklemiştir. Her iki çalışmada da ustekinumab tedavisi ile hastaların 3/4'ünden fazlasında PAŞİ 75 yanıtı elde edilmiştir. PHOENIX 1 çalışmasında 28. ve 40. haftalarda PAŞİ 75 yanıtına ulaşan hastaların bir bölümünde idame tedavisine geçilirken bir bölümünde tedavi kesilmiştir. İdame tedavisi alan grupta PAŞİ 75 yanıtları tedavisiz bırakılan gruba göre en az bir yıl boyunca daha iyi korunmuştur.<sup>11,12</sup>

PHOENIX 1 çalışmasının takip dönemindeki verilere göre 5 yıllık sürekli tedavi ile ustekinumabın klinik yanıtları stabil olup tedavi hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Başlangıçta tedaviye yanıt veren hastaların her iki ustekinumab dozu ile de 244.haftada yaklaşık %80'inde en az PAŞİ 75 yanıtı korunmuştur.<sup>13</sup>

Etanersept ile karşılaştırıldığında ustekinumab psoriasis tedavisinde daha etkili bulunmuştur. Hastalarda ustekinumab uygulanan grupta 12. haftadaki PAŞİ 75 oranları 45 mg ve 90 mg için sırasıyla %68 ve %74 iken, haftada 2 kez 50 mg etanersept uygulanan grupta bu oran %57 olarak bulunmuştur. 12.haftada etanerseptte yanıtı olmayan hastalarda ustekinumaba geçilmiş ve hastaların %49'unda en az PAŞİ 75 yanıtına ulaşılmıştır.<sup>14</sup>

Ustekinumabın tırnak psoriasisinde anlamlı iyileşme sağladığı da bildirilmiştir. PHOENIX 1 çalışmasındaki hastalardan elde edilen verilere göre PAŞİ 50 ve altındaki grupta NAPSI'de %30 gerileme gözlenirken, PAŞİ 90 ve üzerindeki grupta NAPSI'de %57 gerileme kaydedilmiştir.<sup>15</sup>

Faz II çalışmalar ve PHOENIX 1 ve PHOENIX 2 çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre ustekinumab tedavisi sırasında görülen yan etkilerin sıklığı plasebo ile benzerdir. PHOENIX 1 çalışmasında idame tedavisine geçilen grupta en sık gözlenen yan etkiler üst solunum yolu enfeksiyonları (%13.7), nazofarenjit (%9.9), baş ağrısı (%3.7) ve artralji (%1.9)dir. PHOENIX 2 çalışmasında da çalışma boyunca yan etkiler genellikle hafif olmuştur. En sık bildirilen ciddi yan etkiler enfeksiyonlar (%0.7) ve kardiyak hastalıklar (%0.7)dir.<sup>16</sup>

PSOLAR çalışmasındaki 12,093 hastanın prospektif olarak kaydedilen verileri incelendiğinde ustekinumab tedavisi ile malinite, majör kardiyovasküler olaylar, ciddi enfeksiyonlar ve mortalite riskinde artış saptanmamıştır.<sup>17</sup>

## Briakinumab

Briakinumab, IL-12 ve IL-23'ün ortak p40 alt birimini hedef alan tam insan monoklonal antikordur. Faz II çalışmasında briakinumab tek doz 200 mg, briakinumab 12 hafta boyunca 2 haftada bir 100 mg, briakinumab 4 hafta boyunca haftalık 200 mg, briakinumab 12 hafta boyunca 2 haftada bir 200 mg, briakinumab 12 hafta boyunca haftalık 200 mg ve plasebo gruplarında PAŞİ 75 skorları sırasıyla %63, %93, %90, %93, %90 ve %3 olarak bulunmuştur.<sup>18</sup>

Faz III klinik çalışmalarda 12.haftada briakinumab tedavisi (0. ve 4. haftada 200 mg, 8.haftada 100 mg) ile %80.7 hastada PAŞİ 75 yanıtı elde edilmiştir. 12. haftada hekimin global değerlendirmesinde tam düzelme veya minimal hastalığı olan gruba 4 haftada bir 100 mg briakinumab idame tedavisi uygulandığında 52.haftada hastaların % 79.2'sinde lezyonlar tamamen veya tama yakın kaybolmuştur.<sup>19</sup>

İki ayrı 12 haftalık faz III çalışmasında ise briakinumab (0. ve 4. haftada 200mg, 8.haftada 100 mg) tedavisi etanersept ve plaseboya üstün bulunmuştur.<sup>20, 21</sup>

Bu başarılı sonuçlara rağmen 2011 yılında tüm klinik çalışmaları ilacın güvenilirlik sorunları nedeniyle durdurulmuştur.4 Miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olaylar ve kardiyak ölümü içine alan majör advers kardiyovasküler olayların sıklığında briakinumab tedavisi altında artış görülmüştür.<sup>5</sup>

## IL-23 İnhibitörleri

Selektif olarak IL-23'ün p19 alt biriminin inhibe edilmesi p40 blokajına kıyasla hem etkinlik hem de güvenilirlik açısından üstünlük göstermektedir.<sup>22</sup> IL-23 inhibisyonu yapan üç biyolojik ajan rizankizumab, guzelkumab ve tildrakizumabdır.

## Rizankizumab

Rizankizumab p19'a karşı geliştirilmiş tam insan yapıda IgG1 monoklonal antikordur. 39 hasta üzerinde gerçekleştirilen faz 1 çalışmalarında değişen dozlarda subkütan ve intravenöz rizankizumab uygulamasının 12. haftada plasebodan üstünlüğü gösterilmiştir. 12. haftada rizankizumab alan hastaların %87'si PAŞİ 75'e ulaşırken plasebo grubunda bu oran %0 bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların %65'inde üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit ve baş ağrısı bildirilmiştir. İlaç ilişkili ciddi yan etki görülmemiştir.<sup>23</sup>

166 hasta üzerinde yapılan faz II çalışmada subkütan rizankizumab üç farklı rejimde uygulama (0. haftada tek doz 18 mg; 0., 4., 16. haftada 90 mg; 0., 4., 16. haftada 180 mg) ustekinumab uygulaması (45 veya 90 mg 0., 4., 16. haftada) ile karşılaştırılmıştır. 12. haftada PAŞİ 90 yanıtları 90 mg rizankizumab uygulanan grupta %73, 180 mg rizankizumab uygulanan grupta %81 iken ustekinumab uygulanan grupta %40 olarak bildirilmiştir. 24. haftada bu oranlar sırasıyla %63, %81 ve %55 olarak raporlanmıştır. PAŞİ skorlarındaki yanıt genel olarak son rizankizumab uygulamasından 20 hafta sonrasına kadar (36.hafta) korunmuştur. 180mg rizankizumab uygulanan grup ustekinumab uygulanan gruba kıyasla PAŞİ 90 yanıtına 8 hafta daha erken olarak ulaşmıştır. Yan etkiler tüm tedavi gruplarında benzer bulunmuştur.<sup>24</sup> Rizankizumabın faz III çalışmaları halen sürmektedir.<sup>25</sup>



## Guzelkumab

IL-23'ün p19 alt birimini hedef alan IgG1 yapıda tam insan monoklonal antikorudur. IL-23 inhibisyonu sayesinde kanda ve lezyonel deride IL-17A düzeylerini düşürerek etki gösterir.<sup>26</sup>

Bilindiği üzere IL-12'nin immün fonksiyonlar üzerinde önemli regülatör etkileri bulunmaktadır. IL-12, T hücreler ve doğal öldürücü hücrelerden interferon gamma üretimini uyararak intraselüler patojenlere karşı savunma sağlar. Guzelkumab ile IL-12/Th1 yolağı bloke edilmez. Bu sayede Mycobacterium ve Salmonella gibi intraselüler patojenlere karşı vücut direnci korunur.<sup>26</sup>

52 haftalık faz II çalışmada subkütan guzelkumab tedavisi (5 mg 0., 4. haftada sonra 12 haftada bir, 15 mg 8 haftada bir, 50 mg 0., 4. haftada sonra 12 haftada bir, 100 mg 8 haftada bir, 200 mg 0., 4. haftada sonra 12 haftada bir) etkinlik açısından adalimumab ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. 16. haftada hekimin global değerlendirmesinde tam iyileşme veya minimal hastalık (skor 0 ve 1) 5 mg grubunda %34, 15 mg grubunda %61, 50 mg grubunda %79, 100 mg grubunda %86, 200 mg grubunda %83, adalimumab grubunda %58 ve plasebo grubunda %7 olarak bildirilmiştir. 40. haftada 50 mg, 100 mg ve 200 mg guzelkumab gruplarında hekimin global değerlendirmesinde 0 ve 1 skorlanan hastaların oranı (%71, %77, %81) adalimumab grubuna (%49) göre anlamlı fark göstermiştir.<sup>27</sup>

Faz III çalışmalarının ilki olan VOYAGE-1 çalışmasında guzelkumab 0., 4. hafta sonrasında 8 haftada bir 100 mg uygulama 16.haftada plasebo ve adalimumaba göre anlamlı başarı elde etmiştir. Guzelkumabla 16.haftada PAŞİ 90 yanıtı %73.3 iken adalimumabla % 49.7, plasebo ile %2.9 bulunmuştur. 24. ve 48. haftalarda da guzelkumabla yanıtlar adalimumaba göre üstündür. Çalışmada guzelkumab ile yan etkiler plasebo ve adalimumabdan farksız bulunmuştur.<sup>28</sup>

VOYAGE-2 çalışmasında VOYAGE-1'i destekler şekilde guzelkumab 16.haftada plasebo ve adalimumaba göre üstün bulunmuştur. Ayrıca idame tedavi aralıklı tedaviden üstün olduğu gösterilmiştir. Adalimumaba yanıtız grupta (PAŞİ 90'a ulaşılammama) guzelkumabla %66.1 oranında PAŞİ 90 yanıtı elde edilmiştir.<sup>29</sup>

## Tildrakizumab

Tildrakizumab p19'a karşı geliştirilmiş hümanize IgG1 yapıda monoklonal antikorudur. 355 hasta ile yapılan faz II çalışmasında 5 mg, 25 mg, 100 mg, 200 mg subkütan tildrakizumab 0., 4. hafta ve sonrasında 12 haftada bir uygulama plasebo uygulaması ile karşılaştırılmıştır. 16. haftada PAŞİ 75 yanıtları sırasıyla % 33.3, %64.4, %66.3, %74.4 ve %4.4 olarak kaydedilmiştir. 52. haftada tedavi kesildikten sonra 100 mg grubunda %96, 200 mg grubunda %93 hastada PAŞİ 75 yanıtları 20 hafta boyunca korunmuştur.<sup>30</sup>

64 haftalık faz III randomize plasebo kontrollü reSURFACE-1 çalışmasına 772 hasta dahil edilerek subkütan tildrakizumabın 0., 4. hafta ve sonrasında 12 haftada bir uygulamasının etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. 0.-12. haftalarda hastalar tildrakizumab 100 mg, tildrakizumab 200 mg ve plasebo gruplarına ayrılmıştır. 12.-28.haftalarda tildrakizumab alan hastalarda tedavi devam edilirken plasebo grubunda tildrakizumaba geçilmiştir. Bu çalışmada tildrakizumab ile 12. haftada 100 mg dozunda %64, 200 mg dozunda %62 oranında PAŞİ 75 yanıtına ulaşılmıştır. 28. haftada PAŞİ 75 yanıtları 100 ve 200 mg dozlarında sırasıyla %80 ve %82'dir. 52 haftalık faz III randomize kontrollü re-

SURFACE-2 çalışmasında ise 1090 hasta ele alınarak tildrakizumab 100 mg ve 200 mg dozları, etanersept haftada iki kez 50 mg uygulaması ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. 12. haftadaki PAŞİ 75 yanıtları tildrakizumab 100 mg dozunda %61, 200 mg dozunda %66, etanersept ile % 48 oranında bulunmuştur. 28. haftada PAŞİ 75 yanıtları 100 ve 200 mg dozlarında %74 iken etanersept grubunda %56'dır.<sup>22, 31, 32</sup>

## IL-17 İnhibitörleri

### Sekukinumab

Sekukinumab IL-17A'yı hedef alan tam insan monoklonal antikordur. <sup>2</sup> 2015 yılından bu yana Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkin hastalarda, orta ila şiddetli plak psoriasis tedavisinde endikedir. Ayrıca 2016 yılında psoriatik artrit ve ankilozan spondilit tedavisinde de kullanımı onaylanmıştır.<sup>33</sup>

Standart uygulama rejimi subkütan olarak 0, 1, 2, 3, 4. hafta ve sonra 4 haftada 1 300 mg şeklindedir. Bazı hastalarda 150 mg kullanılabilir fakat etkinliği daha düşüktür.<sup>3</sup>

Langley ve arkadaşları randomize, çift-kör, plasebo kontrollü iki faz III çalışmasında sekukinumabın etkinliğini bildirmişlerdir. Bu çalışmalardan ERASURE çalışmasına 738, FIXTURE çalışmasına ise 1306 hasta dahil edilmiştir. ERASURE çalışmasında sekukinumab haftada bir 5 kez ardından 4 haftada bir 150 veya 300 mg şeklinde uygulanmıştır. 12.haftadaki PAŞİ 75 yanıtları 300 mg ve 150 mg sekukinumab gruplarında sırasıyla %81,6 ve % 71,6 iken plasebo grubunda %4,5 bulunmuştur. FIXTURE çalışmasında sekukinumab aynı rejimde uygulanmış ve etanersept (12 hafta boyunca haftada iki kez 50 mg, sonrasında haftalık 50 mg) tedavisi ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. 12.haftadaki PAŞİ 75 yanıtları 300 mg ve 150 mg sekukinumab gruplarında sırasıyla %77,1 ve % 67 iken etanersept grubunda %44 ve plasebo grubunda %4,9 bulunmuştur. Çalışmalarda ssekukinumab ile en sık gözlemlenen yan etkiler nazofarenjit, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonları ve diyare olarak bildirilmiştir. Her iki çalışmada da sekukinumab grubunda enfeksiyon ve enfestasyonlar daha sık gözlenmiştir. ERASURE çalışmasında 150 ve 300 mg sekukinumabla sırasıyla %26,9 ve %29,4 iken plasebo ile %16.2 bildirilmiştir. Benzer şekilde FIXTURE çalışmasında tedavi sırasında enfeksiyon ve enfestasyon görülme oranları sekukinumab ile 150 ve 300 mg için sırasıyla %30,9 ve %26,7 iken etanersept ile %24,5 ve plasebo ile %19.3 olarak raporlanmıştır. Candida enfeksiyonları sekukinumab ile etanerseptte kıyasla daha sık görülmüştür. 300 mg sekukinumab uygulanan grupta Candida enfeksiyonları %4,7 oranında görülürken etanersept ile % 1,2 oranında bildirilmiştir. Sekukinumab ile 9 hastada (%1) grade 3 nötropeni bildirilirken etanersept ile grade 3 nötropeni görülmemiştir. Grade 4 nötropeni sekukinumab ile görülmezken etanersept alan bir hastada (%0,3) bildirilmiştir.<sup>34</sup> Sekukinumab tedavisi sırasında dikkatli olunması gereken bir diğer nokta Chron hastalığında alevlenme olabilmesidir. 3430 sekukinumab tedavisi altındaki psoriasisli hastanın 3'ünde Chron hastalığında alevlenme tespit edilmiştir.<sup>35</sup>

52 haftalık çift-kör CLEAR çalışmasında 676 hasta ele alınarak 300 mg standart rejimde sekukinumab tedavisi ile ustekinumab tedavisinin etkinliği karşılaştırılmıştır. 16. haftada hastaların PAŞİ 90 yanıtları sekukinumab grubunda %79 iken ustekinumab grubunda %57 bulunmuştur. (p<.0001) <sup>36</sup> Sekukinumab ile ustekinumabın etkinliklerini karşılaştıran bir başka çalışma olan CLARITY çalışması ise halen sürmektedir.<sup>33</sup>

SCULPTURE çalışmasında 12. haftada PAŞİ 75 yanıtı elde edilen hastalarına gereğinde yeniden tedavi rejimi uygulaması ile kronik tedavi rejimi uygulaması PAŞİ 75 yanıtlarının idamesi açısından karşılaştırılmış. Etkililik sonuçlarında gereğinde yeniden tedaviye göre kronik tedavinin tutarlı olarak daha iyi olduğu saptanmıştır. 150 mg sekukinumab grubunda gereğinde yeniden tedavi ile PAŞİ 75 yanıtı % 52.4 oranında sağlanırken kronik tedavi ile bu oran %62.1 olarak raporlanmıştır. Benzer şekilde 300 mg sekukinumab grubunda gereğinde yeniden tedavi ile PAŞİ 75 oranı % 67.7 iken kronik tedavide %78.2 bulunmuştur. Anti-sekukinumab antikor oluşumu tüm çalışma boyunca hastaların %0.5'inden azında gözlenmiştir. Bu nedenle yazarlar sekukinumab tedavisinin kesildikten sonra gereğinde tekrar başlanmasının güvenli olduğunu belirtmişlerdir.<sup>37</sup>

Yeni yayınlanan bir çalışmada 205 palmoplantar psoriasis hastasında sekukinumab 150 mg, sekukinumab 300 mg ve plasebo tedavilerinin etkinliği karşılaştırılmıştır. 16. haftada hastalarda lezyonların tamamen veya tama yakın kaybolması sekukinumab 150 mg dozu ile %22.1, 300 mg dozu ile %33.3 ve plasebo ile %1.5 olarak bildirilmiştir. Tedavi direnci yüksek olan palmoplantar psoriasis hastalarının 1/3'ünde sekukinumab ile 16. haftada tam veya tama yakın iyileşme gözlenmesi palmoplantar psoriasis bugüne kadar bildirilmiş en başarılı sonuçtur.<sup>38</sup>

Sekukinumabın tırnak psoriasisine olan etkinliği konusundaki veriler yetersizdir. Paul ve arkadaşları faz II çalışması subanalizinde sekukinumabın psoriatik tırnak değişikliklerinde anlamlı düzelmeye sağladığını bildirmişlerdir.<sup>39</sup> 198 tırnak psoriasisli hastanın dahil edildiği TRANSFIGURE çalışmasında sekukinumab 150 mg ve 300 mg dozlarında NAPSI skorlarındaki düzelmeye açısından plaseboda üstün bulunmuştur. 16. Haftadaki ortalama NAPSI skor düşüşleri sekukinumab 300 mg, sekukinumab 150 mg ve plasebo için sırasıyla %45.3, %37.9 ve %10.8 olarak bildirilmiştir.<sup>40</sup>

## İksekizumab

İksekizumab IL-17A'ya karşı geliştirilmiş hümanize IgG4 yapıda monoklonal antikordur.<sup>3</sup> Mart 2016'da FDA tarafından orta ila şiddetli plak psoriasis tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Önerilen uygulama rejimi 0. haftada 160 mg ardından 2, 4, 6, 8, 10. ve 12. haftalarda 80 mg ve sonrasında 4 haftada bir 80 mg şeklindedir.<sup>25</sup>

UNCOVER-1 çalışmasında 1296 hasta üzerinde iki farklı iksekizumab rejimi (0. haftada 160 mg uygulamasından sonra 2 haftada bir 80 mg grubu ve 0. haftada 160 mg uygulamasından sonra 4 haftada bir 80 mg grubu ) ve plasebo karşılaştırılmıştır. 12. haftadaki PAŞİ 75 yanıt oranları sırası ile %89.1, %82.6 ve %3.9 bulunmuştur. 2 haftada bir iksekizumab uygulanan grupta hastaların %70.9'unda PAŞİ 90 ve hastaların %35.3'ünde PAŞİ 100 yanıtına ulaşılmıştır. 4 haftada bir iksekizumab uygulanan grupta ise bu değerler PAŞİ 90 için %64.6 ve PAŞİ 100 için %33.6 olarak bildirilmiştir.<sup>41</sup>

Sırasıyla 1224 ve 1346 hastanın ele alındığı UNCOVER-2 ve UNCOVER-3 çalışmalarında iksekizumab 2 haftada bir, iksekizumab 4 haftada bir, etanersept ve plasebo uygulamaları karşılaştırılmıştır. Her iki doz rejimi ile de iksekizumab tedavisi 12. haftada etanersept ve plaseboda üstün bulunmuştur. 12. Haftada iksekizumab 2 haftada bir, iksekizumab 4 haftada bir, etanersept ve plasebo uygulamaları ile PAŞİ 90 yanıtı UNCOVER-2 çalışmasında sırasıyla 70.7%, 59.7%, 18.7%, ve 0.6%, UNCOVER-3 çalışmasında sırasıyla 68.1%, 65.3%, 25.7%, ve 3.1% olarak bildirilmiştir. Tedavinin 1. ve 2. haftasında iksekizumab ile PAŞİ 75 yanıtına ulaşan hastalar bildirilirken plasebo ve etanersept ile bu yanıt gözlenmemiştir.<sup>42</sup>

İksekizumabın saçlı deri psoriasis ve tırnak psoriasisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada 48 haftalık açık etiketli uzatma döneminin sonunda hastaların %50'sinde tırnak psoriasisinde tamamen düzelme bildirilmiştir.<sup>43</sup>

İksekizumab ile en sık bildirilen yan etkiler nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları, enjeksiyon yeri reaksiyonları, artralji ve baş ağrısıdır. Mukokütanöz candida enfeksiyonları iksekizumabla etanersept ve plaseboya göre daha sık olarak gözlenmiştir. İksekizumab ve etanersept ile nötropeni plaseboya kıyasla daha sık bildirilmiştir. İksekizumab ilişkili nötropeni geçici ve geri-dönüşümlü seyir göstermiş ve herhangi bir enfeksiyona yol açmamıştır.<sup>42</sup>

## Brodalumab

IL-17RA reseptörüne karşı geliştirilmiş tamamen insan kökenli IgG2 monoklonal antikordur. IL-17RA'ya yüksek afinite ile bağlanarak IL-17A, IL-17F ve IL-17E'nin inhibisyonunu sağlar.<sup>3</sup>

Faz III çalışmalarının ilki olan AMAGINE-1'de 661 hastada subkütan brodalumab 140 mg ve 210 mg 2 haftada bir (1.haftada ek doz ile) uygulamasının plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir. 12.haftada hastaların 140 mg grubunda %60'ı, 210 mg grubunda %83'ünde ve plasebo grubunda %3'ünde PAŞİ 75 yanıtına ulaşılmıştır. PAŞİ 90 yanıtına ise sırasıyla hastaların %43,%70 ve %1'inde ulaşılmıştır.<sup>44</sup>

AMAGINE-2 ve AMAGINE-3 çalışmalarında brodalumab (2 haftada bir 210 veya 140 mg) ustekinumab ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. AMAGINE-2 çalışmasında 12.haftada 140 mg brodalumab grubunda %49, 210 mg brodalumab grubunda %70, ustekinumab grubunda %47, plasebo grubunda %3 oranında PAŞİ 90 yanıtı elde edilmiştir. Benzer şekilde AMAGINE-3 çalışmasında 140 mg brodalumab grubunda %52, 210 mg brodalumab grubunda %69, ustekinumab grubunda %48, plasebo grubunda %2 oranında PAŞİ 90 yanıtı elde edilmiştir. 12. haftada PAŞİ 100 yanıtları 210 mg brodalumab (%44) ile ustekinumaba (%22) kıyasla anlamlı olarak üstün bulunmuştur.<sup>45</sup>

Brodalumab ile en sık bildirilen yan etkiler nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı ve artraljidir. Nötropeni brodalumab ile ustekinumab ve plaseboya kıyasla daha sık gözlenmiştir. Nötropeni vakalarında ciddi enfeksiyon gözlenmemiştir ve çoğunluğu hafif ve geçici seyir göstermiştir. Candidial enfeksiyonlar brodalumab ile ustekinumab ve plaseboya kıyasla daha sık gözlenmiştir. Tüm kandida vakaları hafif-orta şiddette olup, hiçbiri sistemik değildir.<sup>45</sup> 12.-52. haftalardaki idame fazında iki hastanın intiharı brodalumab tedavisi ile süisid riski arasında ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Yapılan güvenlik çalışmalarında bu vakaların tesadüfi olduğu, ilacın süisid riskini artırmadığı belirtilmiştir.<sup>46</sup>

## Sonuç

Psoriasis immünopatogenezinin daha iyi anlaşılması ile spesifik hedef molekülleri etkileyecek biyolojik ajanlar geliştirilmektedir. IL-12, IL-23 ve IL-17 üzerinden etkili ajanlar psoriasis patogenezindeki majör yolları etkileyerek tedavi yanıtlarında günümüzdeki en başarılı sonuçları göstermiştir.

## Kaynaklar

1. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1537-1541.
2. Wasilewska A, Winiarska M, Olszewska M, Rudnicka L. Interleukin-17 inhibitors. A new era in treatment of psoriasis and other skin diseases. *Postepy Dermatol Alergol* 2016; 33: 247-252.
3. AbuHilal M, Walsh S, Shear N. The Role of IL-17 in the Pathogenesis of Psoriasis and Update on IL-17 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2016; 20: 509-516.
4. Tausend W, Downing C, Tyring S. Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. *J Cutan Med Surg* 2014; 18: 156-169.
5. Leonardi CL. Antibodies in the Treatment of Psoriasis: IL-12/23 p40 and IL-17a. *Semin Cutan Med Surg* 2016; 35: 74-77.
6. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, ve ark. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med* 2004; 199: 125-130.
7. Gaffen SL. Recent advances in the IL-17 cytokine family. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 613-619.
8. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, ve ark. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1207-1211.
9. Girolomoni G, Mrowietz U, Paul C. Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17. *Br J Dermatol* 2012; 167: 717-724.
10. Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, ve ark. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med* 2006; 203: 2271-2279.
11. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, ve ark. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665-1674.
12. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, ve ark. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675-1684.
13. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, ve ark. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 1535-1545.

14. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, ve ark. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010; 362: 118-128.
15. Rich P, Bourcier M, Sofen H, ve ark. Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol* 2014; 170: 398-407.
16. Campanati A, Ganzetti G, Giuliodori K, Molinelli E, Offidani A. Biologic Therapy in Psoriasis: Safety Profile. *Curr Drug Saf* 2016;11: 4-11.
17. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, ve ark. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSO-LAR). *J Drugs Dermatol* 2015; 14: 706-714.
18. Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, ve ark. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol* 2008; 144: 200-207.
19. Gordon KB, Langley RG, Gottlieb AB, ve ark. A phase III, randomized, controlled trial of the fully human IL-12/23 mAb briakinumab in moderate-to-severe psoriasis. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 304-314.
20. Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, Mehlis S, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2011; 165: 652-660.
21. Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2011; 165: 661-668.
22. Puig L. The role of IL 23 in the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 20:1-10.
23. Krueger JG, Ferris LK, Menter A, ve ark. Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 116-124.
24. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, ve ark. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2017; 376: 1551-1560.
25. Dong J, Goldenberg G. New biologics in psoriasis: an update on IL-23 and IL-17 inhibitors. *Cutis* 2017; 99: 123-127.
26. Nawas Z, Hatch M, Ramos E, ve ark. A Review of Guselkumab, an IL-23 Inhibitor, for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Skin Therapy Lett* 2017; 22: 8-10.
27. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, ve ark. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2015; 373: 136-144.

28. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, ve ark. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 405-417.
29. Reich K, Armstrong AW, Foley P, ve ark. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 418-431.
30. Papp K, Thaçi D, Reich K, ve ark. Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2015; 173: 930-939.
31. Galluzzo M, D'adamio S, Bianchi L, Talamonti M. Tildrakizumab for treating psoriasis. *Expert Opin Biol Ther* 2017; 17: 645-657.
32. Yiu ZZ, Warren RB. The potential utility of tildrakizumab: an interleukin-23 inhibitor for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26: 243-249.
33. Reszke R, Szepietowski JC. Secukinumab in the treatment of psoriasis: an update. *Immunotherapy* 2017; 9: 229-238.
34. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, ve ark. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014; 371: 326-338.
35. Roman M, Madkan VK, Chiu MW. Profile of secukinumab in the treatment of psoriasis: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1767-1777.
36. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, ve ark. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 400-409.
37. Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G, ve ark. Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 27-36.
38. Gottlieb A, Sullivan J, van Doorn M, ve ark. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 70-80.
39. Paul C, Reich K, Gottlieb AB, ve ark. Secukinumab improves hand, foot and nail lesions in moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, regimen-finding phase 2 trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1670-1675.
40. Gottlieb AB, Reich K, Wang Z, ve ark. Secukinumab Reduces the Burden of Nail and Skin Disease in Patients with Psoriasis and Patients with Psoriatic Arthritis: Results



from Two Phase 3 Studies. Presented at: 2015 ACR/ARHP Annual Meeting. P2844, San Francisco, CA, USA, 6-11 November 2015.

41. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, ve ark. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2016; 375: 345-356.
42. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, ve ark. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 541-551.
43. Langley RG, Rich P, Menter A, ve ark. Improvement of scalp and nail lesions with ixekizumab in a phase 2 trial in patients with chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1763-1770.
44. Papp KA, Reich K, Paul C, ve ark. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2016; 175: 273-286.
45. Lebwohl M, Strober B, Menter A, ve ark. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1318-1328.
46. Chiricozzi A, Romanelli M, Saraceno R, Torres T. No meaningful association between suicidal behavior and the use of IL-17A-neutralizing or IL-17RA-blocking agents. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 1653-1659.





## Psoriasis-1

# Biyolojik Tedaviler Arası Geçiş

**Emel Bülbul Başkan**

## Giriş

Yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen şiddetli psoriasis hastalarında sistemik tedavi gereksinimi vardır. Sistemik konvansiyonel tedavilerin kullanımı organ toksisitesine neden olmalarından dolayı sınırlıdır. Bu durumda biyolojik tedaviler psoriasis yönetiminde önemli bir aşama kaydedilmesine yol açmıştır. Ancak hala hastaların neredeyse %30'u bu tedavilere de yeterli yanıt veremez. Ayrıca bazı hastalarda infüzyon reaksiyonu, ilaç erüpsiyonları, paradoksal reaksiyonlar ve enfeksiyonlar gibi advers olaylara rastlanabilmektedir. Biyolojiklere yeterli yanıt vermeyen ya da advers olay yaşayan hastalarda başka bir tedaviye geçiş yapılabilir veya biyolojik tedaviye immünsüpresan ekleme ya da dozu modifikasyonu gibi yöntemlerle tedavi optimize edilmeye çalışılır. Bir yıl sonunda tedaviden çıkanlar konvansiyoneller ile %48, biyolojikler ile %43 arasında değişmektedir.<sup>1,2</sup> Sınıflar arası tedavi geçişine konvansiyonellerde %50, biyolojiklerde %25 oranında rastlanır (Tablo 1 ve 2). Başlangıç tedavisi ne olursa olsun hastalar takip sürecinde örneğin 4 yıllık tedavide en az iki tedavi değişimine uğramaktadır ve hasta takip süresi uzadıkça ilacı değiştirme olasılığı artmaktadır. Örneğin konvansiyonellerden biyolojiklere geçiş tedavinin 1.yılında % 14.4 iken 4. yılında % 57.4'e yükselmektedir. Bu da biyolojiklerle uzun süreli tedavi beklentisinin gerçekleştiğini göstermektedir.<sup>1</sup>

Konvansiyonel tedavilerde ilaç değişiminin başlıca sebebi advers olaylar iken biyolojik tedavilerde değişimin birincil sebebi etkinlik kaybıdır. Biyolojik tedavilerde erkinlik primer ve sekonder etkinsizlik olmak üzere iki şekilde değerlendirilir. Primer etkinsizlik tedavi başladıktan sonra ortalama 24 hafta içinde minimum PAŞİ50 yanıtına ulaşılamamasıdır. Sekonder etkinsizlik ise tedavi başında elde edilen etkinliğin kaybedilmesi, indüksiyon hedefine ulaşıldıktan sonra idamede PAŞİ75 cevabının korunamaması olarak tarif edilir. Sekonder etkinsizlik gelişiminde ilaca karşı otoantikör gelişimi, düzensiz ilaç kullanımı, farmakokinetik heterojenite gibi sebepler akla getirilmelidir. İlaça karşı gelişen antikörler etkinlik kaybından sorumlu tutulmaktadır.<sup>3</sup> Sekonder etkinsizliğe yol açan antikörler en sık infliksimab, takiben adalimumab ve daha az sıklıkla etanersept ve ustekinumab ile görülmektedir. Nötralizan antikörler düşük ilaç serum konsantrasyonlarına yol açar. Etanersept ile etkinlik kaybına yol açan nötralizan antikör gelişimine rastlanmamaktadır. Ayrıca diğer biyolojiklerden farklı olarak infliksimab tedavisinde infüzyon reaksiyonlarının gelişiminde de bu antikörler rol oynar. Tedaviye düşük doz metotreksat eklenmesi antikör gelişimini engelleyebilmektedir. İnfliksimab tedavisinde infüzyon reaksiyonları ve ikincil etkinlik kaybı başlıca geçiş nedeni iken adalimumab ve ustekinumab tedavisinde primer etkinsizliğe daha sık rastlanabilir.<sup>3,4,5</sup>

---

Prof.Dr.Emel Bülbul Başkan, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Bursa*  
E-Posta: bbemel@uludag.edu.tr

Etkinlik kaybı nedeniyle tedavi geçişleri yapılan hastalarda bir anti-tnf ajana yanıtızlık ikinci bir anti-tnf ajana yanıtızlık anlamına gelmemektedir. Örneğin etanersept yetersiz yanıt veren hastalarda infliksimab veya adalimumaba iyi yanıt veya tersi durumlar bildirilmiştir.<sup>4,5</sup>

Enfeksiyonlar (streptokokkal), stres, psoriasis tetikleyen ilaç kullanım, alkol, sigara, travma, tedaviye uyumsuzluk, sosyal ve çevresel etkiler ve psoriatik lezyonların süperenfeksiyonu psoriasis tedavisi sırasında etkinliği azaltan veya alevlenmelere yol açabilecek sebepler arasında olup hastalarda sorgulanması önerilmektedir.

Biyolojiklerden konvansiyonel tedaviye geçişte etkinsizlikten sonra en sık 2. sebep remisyonudur.<sup>1,2</sup> Remisyona giren hastalarda tedavi tatilleri ve maliyet analizlerinin biyolojik çağında da göz önüne alındığını göstermektedir.

Katkı payı, sigorta, iş kaybı, geri ödeme değişimi tedavide kalımı etkileyen diğer ekonomik nedenler arasındadır. Tedavide kalım süresi kısa olan hastalarda sağlık giderlerinin daha yüksek olduğu, yan etkilere daha fazla rastlandığı, tedavi etkinliğinin düştüğü ve alevlenme şiddeti, ayaktan ve yatarak tedavi ve acile başvurunun arttığı gösterilmiştir.

Biyolojik tedavide kalım ve geçiş için prognostik faktörler henüz tam olarak belirlenemmiştir ancak yapılan çalışmalarda ileri yaş, yüksek vücut kitle indeksi, yüksek PAŞİ skoru, 20 yılı aşan psoriasis hikayesi ve psikososyal bozuklukların varlığının biyolojik tedavide geçiş için risk faktörleri olduğunu göstermektedir.<sup>5,6</sup>

Biyolojik tedavilerde geçiş kararı verildiğinde nasıl bir yol izleneceğine ve tedavi değişiminin etkinliğine dair literatürde fazla veri yoktur. Özellikle sekonder etkinsizlik durumunda başka bir biyolojik ajana geçmeden önce mevcut ajanın dozunu artırma (örn. Ustekinumab 45 mgdan 90 mg doza çıkılması, etanersept 50 mg/hftdan 100 mg/hft çıkılması gibi), doz aralıklarını kısaltma (örn. Adalimumab 40 mg/hft, infliksimab 6 haftada bir) veya tedaviye 5-10 mg/hft metotreksat eklenmesi gibi endikasyon dışı uygulamalar ülkemizde bakanlık onayı ile yapılabilmektedir. Uluslararası çalışmalarda endikasyon dışı uygulama maliyetlerinin switch maliyetlerinden daha fazla olduğunun bildirilmesi ve güvenlik profilindeki azalma sebebiyle tedavi düzenlenmesinde modelleme çalışmalarına gereksinim vardır.<sup>7-9</sup>

**Table 1.** Sınıflar Arası Geçiş Önerileri<sup>7</sup>

<b>• Konvansiyonelden biyolojiğe geçiş</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Güvenlik nedeniyle geçiş yapılırsa parametreler stabilize olana veya normalleşene kadar tedavisiz aralık verilebilir</li><li>• Etkinlik kaybı söz konusu ise doğrudan geçiş veya overlap tedavi düşünülebilir</li><li>• Siklosporinden biyolojiğe geçişte reboundu engellemek için 2-8 hft gibi kısa süreli overlap olabilir</li></ul>
<b>• Biyolojikten biyolojiğe geçiş</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Güvenlik nedeniyle geçiş yapılırsa parametreler stabilize olana veya normalleşene kadar tedavisiz aralık verilebilir</li><li>• Etkinlik kaybı söz konusu ise doğrudan geçiş ve indüksiyon dozundan başlanı</li></ul>

**Table 2.** Biyolojikler Arası Geçiş Önerileri<sup>5</sup>

	<b>İnfliksımab</b>	<b>Etanersept</b>	<b>Adalimumab</b>	<b>Ustekinumab</b>
<b>İlk tercih</b>	PAŞİ >10 Kendi kendine enjeksiyona uyumsuz	PAŞİ >10 Artrit var ya da yok	PAŞİ >10 Artrit var ya da yok PAŞİ >20 olup infüzyon almak istemeyen	PAŞİ >10 Artrit yok PAŞİ >20 olup infüzyon almak istemeyen Hepatit B veya C varlığı Haftalık enjeksiyon istemeyen
<b>Sonraki tercih</b>	Adalimumab ve etanerseptte yanıtız Kendi kendine enjeksiyona uyumsuz	Adalimumab ve infliksımaba yanıtız	İnfliksımab ve adalimumaba yanıtız	Anti-TNF tedaviye yanıtız Anti-TNF antikorları olanlar Haftalık enjeksiyon istemeyen

### Kaynaklar

1. Carrascosaa, J.M, Riveraa N, Garcia-Doval I et al. Does the treatment ladder for systemic therapy in moderate to severe psoriasis only go up? The percentage of patients with severe psoriasis on biologics increases over time *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106: 638-643.
2. Rivera R, García-Doval I, Carretero G, et al. BIOBADADERM: registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en Dermatología. Primer informe. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102: 132-41.
3. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011; 303: 1–10.
4. de la Brassinne M, Ghislain PD, Lambert JL et al. Recommendations for managing a suboptimal response to biologics for moderate-to-severe psoriasis: A Belgian perspective. *J Dermatolog Treat* 2016; 27: 128–133.
5. Goodfield M. Sequential use of biologics in moderate-to-severe plaque psoriasis: case studies illustrating an individualized approach. *Br J Dermatol* 2012; 167: 21–26.
6. Arnold, T, Schaarschmidt, M.L, Herr, R, et al. Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2016; 14: 1089–1099.

7. Mrowietz, U, de Jong, E.M, Kragballe, K, et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 438–453.
8. Puig, L. Dose escalation may be effective in patients with psoriasis after treatment failure or suboptimal response, but switching to adalimumab is the most cost-effective measure in different scenarios. *British Journal of Dermatology* 2013; 168: 674–676.
9. Kerdel, F. and Zaiac, M. An evolution in switching therapy for psoriasis patients who fail to meet treatment goals. *Dermatologic Therapy* 2015; 28: 390–403.

## Dermatolojide Zorluklar-1

# Hidradenitis Süpürativa

Müzeyyen Gönül

### Giriş

Hidradenitis Süpürativa (HS) özellikle aksiller, kasık ve anogenital bölgeler gibi apokrin bezlerin yerleştiği bölgelerde, tekrarlayan, derin yerleşimli nodüller ve subkutan abselerle karakterize, takibinde pürülan mayinin drene olduğu sinüs traktlarının ve skar gelişiminin izlendiği, kronik, ağrılı, inflamatuvar bir deri hastalığıdır.<sup>1-4</sup> İlk kez 1839 yılında Velpeau tarafından tanımlanmış olan HS, 1854 yılında ter bezlerinin bir hastalığı olarak düşünülmüş ve Verneuil tarafından isimlendirilmiştir. Schiefferdecker ise 1922 yılında ter bezlerini apokrin ve ektrin ter bezleri olarak sınıflandırmış ve HS'nin apokrin ter bezlerine lokalize olduğunu göstermiştir.<sup>5</sup>

### Epidemiyoloji

Prevalansının %0,00033-4 arasında bildirilmekte, Avrupa'da ise yaklaşık %1 olduğu tahmin edilmektedir. Bu farklılıklar coğrafik bölgelere göre prevalansın değişebilmesinden (ör. Danimarka'da, Afrikan Amerikalılar'da daha fazla fazla ) çalışma dizaynlarının farklılığından kaynaklanmaktadır.<sup>1,5,6</sup> Ancak hastalığın giderek arttığı yönünde görüşler de bulunmaktadır. Kadın/erkek oranı 3/1 olarak bildirilmektedir.<sup>1</sup> Hastalık 2.-3. dekatlarda başlar, çocuklukta ve postmenopozal dönemde de görülebilse de daha çok hormonal olarak aktif dönemde izlenir. Bir çalışmada hastaların %2'sinin 11 yaşın altında başka bir çalışmada ise hastaların %7,7'sinin 13 yaşın altında olduğu gösterilmiştir ve erken başlangıç yaşının daha fazla genetik yatkınlık ve daha ciddi hastalık ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.<sup>2</sup>

### Risk Faktörleri

Genetik yatkınlık, yaş, cinsiyet, obezite ve sigara içimi gibi hastalık için risk oluşturan faktörler tanımlanmıştır (Tablo 1).<sup>6</sup>

**Tablo1.** Risk Faktörleri

	<b>Diğer: veriler sınırlı</b>	
-Genetik	- sıcaklık	- sıkı giysiler,
-Yaş	- egzersiz,	- terleme
-Obezite	- sürtünme	- yorgunluk
-Sigara	- stres	- menstruasyon
-Cinsiyet	- deodorantlar	- diğer kozmetikler,
	- tıraş	

Doç. Dr. Müzeyyen Gönül, SBÜ. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Ankara.

E-Posta: muzeyyengonul@gmail.com

## Patogenez

HS'da primer olayın foliküler oklüzyon olduğu düşünülür. Ancak foliküler oklüzyonun gelişimine ve hastalığın patogenezine etki eden başka faktörler de bulunmaktadır.

## Genetik Faktörler

Hastaların %34'ünde aile öyküsü bulunması genetik faktörlerin rolünü düşündürmüştür.<sup>6</sup> Genetik bazlı çalışmalarda HS'li hastalarda  $\gamma$ -sekretazın 4 subünitinden 3'ünde (Presenilin-1, presenilin enhancer-2 ve nicastrin) fonksiyon kaybı ile sonuçlanan mutasyon bulunduğu gösterilmiştir.<sup>6,7</sup> Bu mutasyonların hedef proteinleri Notch, E-kaderin ve CD44 gibi tip bir integral membran proteinleridir. Notch proteini normal kıl folikülünün gelişiminde rol oynayan bir proteindir ve defektif Notch sinyali keratinle dolu foliküler kist oluşumuna neden olur. Notch aynı zamanda aktive doğal immüniteyi feedback mekanizması ile inhibe eden T hücre aracılı immünitenin önemli bir düzenleyicisidir. Notch sinyali TLR-4 aracılı proinflatuar sitokin salınımının baskılanmasında da rol alır.<sup>7</sup>

HS'nin eşlik ettiği PAPASH sendromu ve diğer otoinflatuar sendromlarda proline–serine–threonine phosphatase-interacting protein 1 (PSTPIP1) geninde mutasyon bulunduğu gösterilmiştir. Ancak HS ile herhangi bir HLA birlikteliği ya da polimorfizm tanımlanmamıştır.<sup>6</sup>

## Foliküler Oklüzyon

Hastalığın patogenezinde en erken bulgudur.<sup>1,4,7</sup> Histopatolojik olarak incelenen örneklerin çoğunda terminal kıl folikülünün epitelyal katlarında hiperplazi ve değişken derecede hiperkeratoz izlenmiştir. Foliküler tıkanma kıl folikülünün genişlemesi ve rüptürü ile keratin ve bakterileri içeren foliküler içeriğin çevre dermise dökülmesine neden olur. Bu durum çeşitli inflamatuar cevaplara, nötrofil, lenfositler ve histiositlerin olay yerinde birikmesine yol açar.<sup>7</sup>

## Mikrobiom

Foliküler infundibulum bir çok mikrobiomun yaşamasına elverişlidir. Mikroorganizmaların HS'nin patogenezindeki rolü ile ilişkili 2 hipotez bulunmaktadır; foliküler derinin immün sistemindeki eksiklikler mikropların aşırı çoğalması ile sonuçlanabilir ya da tam tersine aşırı aktif immün sistem normal olan zararsız floraya karşı inflamatuar cevap geliştirebilir.

HS patogenezinde viral ve fungal patojenlerin rolüne dair veri bulunmamaktadır. Bakterilerin rolü ise tartışmalıdır. HS'li hastalardan alınan kültürlerde ya üreme yoktur ya da kommensal bakteriler ürer. Bakteriye kolonizasyonun primer mi HS lezyonlarının oluşumu esnasında gelişen sekonder bir olay mı olduğu çelişkilidir. Akne vulgariste olduğu gibi herhangi bir spesifik mikroorganizma ile arasında bağlantı kurulamamıştır. Bazı çalışmalarda derin doku örneklerinde *Staphylococcus aureus* ve *Corynebacterium ssp* içeren gram pozitif koklar ve basiller gösterilmiştir. Bunlar normal deri florasının bir bölümünü oluşturmalarına rağmen HS'li hastalarda immün sistem için temel bir hedef oluşturmaları düşünülmektedir. Üstüne üstlük antibiyotiklerin (rifampisin, klindamisin, tetrasiklin) etkinliği patogenezde mikrobiyal rolü desteklemektedir. Fakat bu antibiyotikler immün-modülatör olarak (özellikle T hücrelerine) da etki gösterebilir.

HS'li hastalarla yapılan 9 farklı çalışmanın sonucunda en fazla izole edilen mikro organizmalar koagülaz negatif (KoN) Staphylococcus'lar (%34.1) ve anaerobik bakteriler (%23.3) olmuştur.<sup>8</sup>

Ancak klasik kültür metotlarının spesifitesi sınırlıdır. Genomik yaklaşımlar sağlıklı insan derisinde daha önce düşünüldüğünden çok daha fazla mikrobiyal çeşitlilik olduğunu göstermiştir. Bu nedenle kültüre edilemeyen bakterilerin rolü olabileceği teorisi ortaya atılmıştır ve bu konunun yeniden araştırılması gereken bir konu olduğu düşünülmektedir.

## Sigara

HS'li hastalarda sigara içme oranı %42-92'dir. Bir Alman çalışmasında sigara içmenin 9.4 kat riski arttırdığı, sigara ile hastalık şiddeti arasında ilişki olduğu, sigara içmeyen ve obez olmayanlarda tedavi şansının daha iyi olduğu saptanmıştır. Nikotin, poliaromatik hidrokarbonlar ve dioksin benzeri bileşikler gibi binlerce kimyasal madde içerir. Bu bileşikler:

Keratinositler, fibroblastlar ve immünoisitleri aktive eder.

Keratinositlerde akantoz, infundibular epitelde hiperplazi ve aşırı kornifikasyona yol açar.

Nötrofil kemotaksisine ve Th17 hücre aktivasyonuna neden olan TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinleri uyarır.

Nikotin S. areusun virulansını artırır.

h $\beta$ D-2 gibi antimikrobiyal peptitlerin sentezini inhibe ederek folikülü bakteriyel invazyona yatkın hale getirir.

Sigara içenlerde Notch ligandlarının ve reseptörlerinin downregüle olduğu gösterilmiştir.

## Hormonlar

Hastalığın pubertede başlaması ve obez hastalarda daha fazla görülmesi endokrinolojik faktörlerin patogeneizde etkili olabileceğini düşündürmüştür. Dislipidemi, polikistik over sendromu, diabetes mellitus ve tiroid hastalıklarının eşlik edebilmesi bu görüşü kuvvetlendirmiş ve foliküler keratinositlerin proliferasyonuna intrafoliküler akantoz, hiperkeratoz ve tıkaca yol açarak foliküler oklüzyona neden olabilecekleri düşünülmüştür.<sup>7</sup> Bazı çalışmalarda HS'li hastalarda menstrüel siklusun daha kısa ve menstrüel akışın daha uzun olduğu, menstrüasyon ile semptomların arttığı, böyle bir artış olmuyorsa anovulatuvar veya irregüler bir siklusla ilişkili olabileceği ve bu hastalarda progesteron seviyesinin düşük olduğu bildirilmiştir. Daha sonraki çalışmalar temel seks hormonlarının (östrojen, progesteron, testosteron, DHEAS) seviyelerinin kontrollerden farklı olmadığını göstermiştir. Aksiller apokrin bezlerdeki periferik androjen dönüştürücü enzim aktivitesinde, kontrollere göre hiçbir fark olmadığı hatta lezyonel deriden elde edilen biyopsilerde androjen veya östrojen reseptör ekspresyonunda herhangi bir değişiklik bulunmadığı da gösterilmiştir. Antiandrojen tedavilerin sonuçları ise değişkendir.<sup>7,9</sup>

Deri ve deri eklerinin (kıl folikülü, sebace bezler) steroid hormonları ve pek çok peptidi hem de novo üretebildiğini hem de metabolize edebildiğini gösteren deliller oldukça fazladır. HS'li hastalarda sebace gland volümünün azaldığı hatta tamamen yok olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Periferik hormonal bir dengesizlik saptanmasa bile insitu



hormonal homeostazisteki bir bozukluk HS'yi tetikleyebilir, HS'li deride potansiyel hormonal disregülasyonu gösterebilmek için yeni çalışmalar gerekmektedir.<sup>9</sup>

## Obezite

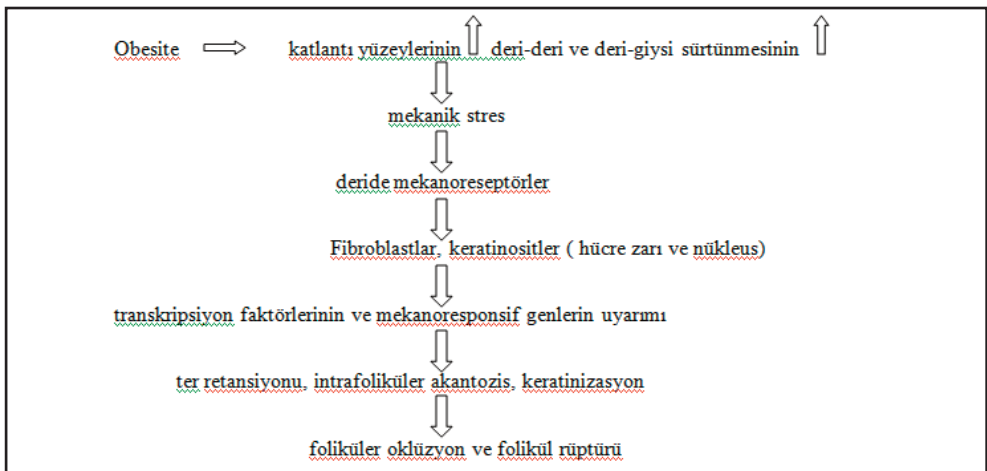
Oldukça geniş literatür sayısı obezitenin HS için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada BMI >30kg/m<sup>2</sup> olanlarda HS riskinin 2.5-6 kat arttığı saptanmıştır. Abdominal obezitesi olanlarda ise risk 2.2-3.6 kat artmıştır. BMI 30kg/m<sup>2</sup> nin üzerinde olanlarda %15'lik kilo kaybının doz-yanıt ilişkisini olumlu etkilediği de gösterilmiştir. Hastalık şiddeti ile BMI ilişkisine ait veriler ise çelişkilidir, bir çalışmada obezitenin hastalık süresi ile ilişkisiz olduğu da bildirilmiştir.<sup>6</sup>

Obezitenin HS patogeneziindeki olası rolü aşağıda (Şekil 1) gösterilmiştir

Obezite deri-deri ve deri-giysi sürtünmesi ile HS'yi şiddetlendirebilir. Mekanik stres folikül oklüzyonu ve folikül rüptürünü arttırabilir. Stetch -aktive iyon kanalları, integrinler, büyüme faktörü reseptörleri ve G proteini ile birleşmiş reseptörler dahil olmak üzere çeşitli membrana bağlı mekanik duyu kompleksleri tarif edilmiştir. Fibroblastlar ve keratinositlerde, fokal adhezyon kompleksleri aktive edilir ve mekanik kuvvet hücre zarı boyunca iletilir ve kalsiyuma bağımlı hedefleri ve nitrik oksit yollarını harekete geçirir. Bu sinyaller çekirdeğe translokasyon yapan ve mekano-duyarlı genleri aktive eden transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu genlerin harekete geçirilmesi, lokal olarak deri irritasyonuna, ter retansiyonuna, intrafoliküler akantozya ve keratinizasyona katkıda bulunabilir. Buna ek olarak, obez bireylerde yaygın olarak bulunan proinflamatuvar ortam lezyonel HS derisinde bulunan proinflamatuvar sitokinlerle sinerji oluşturarak genel inflamasyona artışına neden olabilir.<sup>4,7</sup>

## Antimikrobiyal Peptitler

İnvaziv bir patojenin varlığında doğal immünitenin savunma mekanizmalarından biri olarak keratinositlerden bolca üretilen peptitlerdir ve antijen sunumu, sitokin üretimi,



Şekil 1. Obezitenin patogeneze katkısı

immün hücre birikimi ve yara iyileşmesi gibi proseslerde rol oynayarak immünmodülatör olarak görev alırlar. HS lezyonlarında hβD1 ve psoriasinin mRNA'sında artış, hβD2 de ise göreceli bir azalma olduğunu gösteren bir çalışmaya karşın, tüm AMP'in (hβD1,2,3, psoriasin, kalgranulin A ve B) azaldığı bununda HS'da göreceli olarak İL-20 ve İL-22'nin eksikliğine bağlı olduğunu belirten bir çalışma da bulunmaktadır. Başka bir çalışmada ise hβD-3 ve Rnaz-7 nin azaldığı tersine katelisin, psoriasin ve hβD3'ün arttığı bildirilmiştir. Mevcut bilgilere göre AMP'lerin ekspresyon paternleri tam olarak açıklanamasa da HS'nin başlangıcı ve progresyonunda rol aldığı düşünülebilir.<sup>7</sup>

## Sitokinler ve İnflamatuar Yanıt

Doğal ve kazanılmış immünitinin önemli bir sitokini olan TNF-α'nın HS lezyonlarında varlığı ve hasta serumunda seviyesinin yükseldiği çalışmalarla gösterilmiştir. Anti-TNF-α tedavileri ile iyileşmenin olması da TNF-α'nın rolünü destekler niteliktedir. Ancak tam tersine lezyonel, perilezyonel deride ve invitro olarak HS'li hastaların periferik kan monositlerinde TNF-α'nın azaldığını gösteren çalışma da bulunmaktadır.<sup>7</sup> Bu nedenle TNF-α ile ilgili veriler henüz yetersizdir. İL-1β'nin lezyonel ve perilezyonel deride arttığı gösterilmiştir ve TNF-α ile yapılan çalışmalara göre daha tutarlıdır. İL-10 da yüksek bulunmuş ve artmış proinflamatuar sitokinleri negatif feedback mekanizması ile baskılamak üzere arttığı düşünülmüştür. Lezyonel deride İL-17 ve İL-23 ekspresyonunda arttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Sonuçta İL-1 β, İL-17 ve İL-23'ün lezyonlarda bulunması İL-1β-İL-23/Th17/İL-17 yolağının HS patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir. İL-12'nin varlığını gösteren çalışma sınırlı iken IFN-γ ise uyumlu bulunmamıştır.<sup>7</sup>

## Klinik Bulgular

HS, apokrin ter bezlerinin bulunduğu intertriginöz bölgelerde yerleşir. En sık tutulum bölgeleri aksiller, inguinal ve perineal bölgedir. Ancak, perianal bölge, uylukların iç yüzü, meme altı ve genital bölgeyi de etkileyebilir. Başlangıçta etkilenmiş bölgede hafif bir rahatsızlık ve kaşıntı bunu takiben ağırlı indüre papül olarak başlar. Derin subkutan nodüllere ilerler, daha sonra nodüller süpüre olur ve kötü kokulu materyal drene olur. Her bir nükste subkutan kaviterler biraz daha genişler ve sinüslerden ve kaviterlerden oluşan subkutan bir ağ oluşur. Lezyonlar fibrozis ile iyileşir ve dermal kontraktürlere neden olabilir. Genitofemoral bölgedeki kronik hastalığın bir sonucu olarak anüs, üretra veya rektumda striktürler fonksiyonel bozukluğa neden olabilen genital ödem gelişebilir.<sup>5</sup>

## Klinik Tipler

**Regüler tip:** HS kriterlerini dolduran klasik tip

**Friksiyonel fronkül tipi:** Aşırı kilolu hastalarda görülür. Regüler HS bulgularına ek olarak uyluk abdomen gibi friksiyon alanlarında derin nodül ve abseler bulunur. Sinüs ve tüneller bu bölgelerde nadirdir.

**Sikatrissli folikül tipi:** Aşırı kilolu ve genellikle sigara içen hastalardır. Regüler HS lezyonlarına ek olarak, püstüller, kistler, yüzeysel nodüller, deprese kribriform skarlar, çift sonlu komedonlar izlenir. Daha çok kalçalar, inguinal ve pubik bölgede izlenir. Fistül ve sinüsler nadirdir. Lezyonlar yüzeysel olmasına rağmen (Hurley I) skar oluşumu izlenir.

**Konglobat tipi:** Hastalar genellikle erkektir ve kilolu değildir. Aile öyküsü olabilir, kist oluşumu ile karakterize ve özellikle yüzde ve sırtta akne konglobata eşlik eder. Genellikle

orta ve ciddi (Hurley II ve III) hastalık izlenir. Gama sekretaz mutasyonu olan Çinli hastalar bu gruptadır.

**Ektopik tip:** Yüz tutulumu gibi olağanın dışında yerleşim gösterir.

**Sendromik tip:** Eş zamanlı, akne artrit, pyoderma gangrenozum gibi bulguların eşlik ettiği gruptur.

## Laboratuar Testleri

Klinik fotoğraflar dokümantasyon için önemlidir. Yüksek frekanslı USG ve MRI gibi görüntüleme yöntemleri yapılabilir. CRP yüksekliği ve lökositoz izlenebilir.<sup>10</sup>

## Histopatoloji

Erken dönemde foliküler hiperkeratoz izlenir. Daha sonra ek olarak folikülit veya apse, sinüs oluşumu geç dönemde fibrozis ve granülom oluşumu görülebilir. Olguların %33'ünde apokrin bezlerde inflamasyon saptanır. Subkutiste fibrozis, yağ nekrozu veya inflamasyon bulunabilir.\* Siklosiporin[V20]: Siklosiporin 3 mg/kg 2 hafta boyunca verilirse faydalı olabilir. Tam reepitelizasyon sonrası doz azaltılır.

## Tanı

3 kriterin bulunması gereklidir.

1. Tipik lezyonların bulunması (abseler, sinüsler, köprüleşen skarlar, çift sonlu psödokomedonlar, postinflamatuar kaldırım taşı)
2. Bu lezyonların HS'in predileksiyon bölgesi olan infra-inter mammar, aksilla, inguinal, perineal ve gluteal bölgelerden 1 yada daha fazlasında yerleşmesi
3. Öyküde kronisite ve rekürrenslerin olması (6 aylık periyotta 2 rekürrens tanı için nitelendirici olarak kullanılır)

## HS Tanısını Kuvvetlendiren Nonpatognomonik Faktörler

- Aile öyküsü
- Predileksiyon bölgelerinde rekürren inflamatuvar nonkarakteristik bulgular (folikülit veya açık komedon)
- Atipik lokalizasyonlarda tipik lezyonların olması (genellikle basınç noktaları, uyluk ve kemer bölgesi gibi mekanik friksiyonun fazla olduğu bölgeler)
- Pilonidal sinüs varlığı veya öyküsü
- Kültürün negatif olması

## Hastalık Şiddeti

Hurley skorlaması<sup>10</sup>

**Evre 1.** Sinüs traktları ya da skar olmaksızın tek ya da multipl abse (hastaların çoğunun bu grupta olduğu düşünülür)

**Evre 2.** Sinüs trakt oluşumu ve skatris eşlik eden rekürren abseler, tek ya da multipl geniş olarak dağılmış lezyonlar (tedavi ihtiyacı gösteren hastaların çoğu bu grupta)

**Evre 3.** Diffüz ya da diffüze yakın tutulum; ya da tüm alan boyunca birbiri ile bağlantılı multipl traktlar ya da abseler

Bu evreleme hastalık aktivitesini göstermez sadece hastalığın sonuçlarına odaklanır

Sartorius skorlaması

Etkilenmiş anatomik bölge (aksilla, kasık, genital, gluteal ve diğer inflamatuvar bölgeler sol ve/veya sağ): her bölge için 3 puan

Lezyonların sayısı ve skorları (abseler, nodüller, fistüller, skarlar ) her bir nodül: 2 puan, her bir fistül 4 puan, her bir skar: 1 puan, herbir diğer lezyon için :1 puan

İki ilişkili lezyon arasındaki en uzun uzaklık (nodüller ve fistüller, herbir bölgede veya sadece bir lezyon ise boyutu) <5cm : 2 puan, <10cm: 4puan, >10cm: 8puan

Herbir bölgede lezyonlar normal deriden açık olarak ayırt edilebiliyorsa :0 puan. Değilse 6 puan

### Hekimin Global Değerlendirmesi (HS-spesifik)

6 kategoride değerlendirilir.

**Temiz:** İnflamatuvar ya da noninflamatuvar nodül yok

**Minimal:** Sadece noninflamatuvar nodüller var

**Hafif:** Abse ya da drene olan fistüller olmaksızın 5'ten daha az inflamatuvar nodül var ya da başka inflamatuvar nodül olmaksızın 1 abse ya da drene olan fistül var

**Orta:** 5 veya daha fazla inflamatuvar nodül; veya

1 abse ya da drene olan fistül ve en az 1 inflamatuvar nodül; veya

2 -5 abse veya drene olan fistül ve 10 dan az inflamatuvar nodül

**Şiddetli:** 2-5 abse veya drene olan fistüller ve daha fazla inflamatuvar nodüller,

**Çok şiddetli:** 5 ten fazla abse veya drene olan fistül.<sup>7,10</sup>

### Ayırıcı Tanı

Stafilokokal enfeksiyonlar, kutanöz Crohn hastalığı, basit abseler, primer ya da sekonder neoplazmlar, lenfograduloma venereum, kutanöz aktinomikoz ve skrofloderma ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.<sup>5</sup>

### **Komplikasyonlar**

Sistemik olarak enfeksiyon, septisemi

Lokal olarak sikatris ve hareket kısıtlılığı

Nadir olarak da uzun süren, kronik inflame ve skarlı bölgelerde skuamöz hücreli kanser

Vaka kontrollü bir çalışmada melanoma dışı deri kanserleri

### **Eşlik Eden Sendromlar**

PASH: Pyoderma gangrenozum (PG), akne, HS (PSTPIP1 gen mutasyonu İL-1 $\beta$ )

PAPASH: PG, akne, HS, pyojenik artrit (PSTPIP1 gen mutasyonu İL-1 $\beta$ )

PASS: PG, akne, HS, seronegatif spndiloartropati (gen mutasyonu yok)

### **Komorbid Durumlar**

İnflamatuvar: Crohn hastalığı, nonsendromik PG

Metabolik: Metabolik sendrom (HT, DM, hiperliidemi) obezite, kardiyovasküler risk

### **Foliküler Keratinizasyon**

Foliküler oklüzyon tetrad: HS, Akne konglobata, Disekan selülit Pilonidal sinüs

Dowling Degos Hastalığı

### **Romatolojik**

SAPHO sendromu: sinovitis, artrit, püstülosis, hiperostosis, osteitis

Seronegatif spondiloartropatiler

### **Maliniteler**

Skuamöz hücreli kanser: (HS lezyonu üzerinde ya da komşuluğunda) en sık glutea,

Perianal, perineal, ( aksillada görülmez)

Nonmelanom deri kanseri

Bukkal kanser

Primer karaciğer kanseri

Diğer: Anemi

Amiloidozis

Renal hiperfiltrasyon

## Psikolojik

Yaşam kalitesi bozuk (Kalp transplantasyonu aday hastalardan bile)

Depresyon (kronik, kötü kokulu çirkin ağrılı lezyonlar

Sosyal izolasyon ve seksüel disfonksiyon.<sup>6</sup>

Bir çok hastalığın yaşam kalite indeksi skorlarının karşılaştırıldığı bir derlemede yanık, eritropoetik protoporfiria ve hirsitismustan sonra 4. sırada HS gelmektedir (Şekil 3).<sup>3</sup>

## Tedavi

\* HS'nın günümüzde hala medikal kürü bulunmamakla birlikte tedavide çok çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Genellikle kombinasyon tedavileri veya cerrahi girişimlerle remisyon sağlanabilse de nüksler sıklıdır. Aşağıda HS tedavisinde kullanılan ilaçlar tablo olarak sunulmuştur (Tablo 2,3).<sup>11</sup>

## Cerrahi Tedaviler

İnsizyon ve drenaj

Deroofing (Hurley I ve II)

Deri ve dokuyu koruyan elektrocerrahi peeling: STEEP

Eksizyon (Hurley II ve III)

Primer, sekonder iyileşme, flep ve greft uygulamaları

Cerrahi prosedürlerden sonra kadınlarda erkeklerden inguinal, genital bölge ve meme altında aksilla ve perianal bölgeden relapslar daha fazladır.<sup>12</sup>

## Gelecekteki Tedaviler

İL-17 yi hedefleyen Sekukinumab, iksekuzimab, brodalumab, İL-23'ü hedefleyen Guzelkumab, tildrazikumab ve fosfodiesteraz inhibitörü olan Apremilastın gelecekteki tedaviler olacağı düşünülmektedir.<sup>11</sup>

Bu tedavi seçeneklerine rağmen hala HS'de kür mümkün değildir. Hastanın tedavisi bireysel olarak hastanın durumuna göre ve hastanın tercihlerine göre planlanmalıdır

## Kaynaklar

1. Ingram JR, Desai N, Kai AC ve ark. Interventions for hidradenitis suppurativa (Protocol). Cochrane Database Syst Rev 2012; CD010081.

2. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GB, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord* 2016; 17: 343-351.
3. Deckers IE, Kimball AB. The Handicap of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* 2016; 34: 17-22.
4. Boer J, Nazary M, Riis PT. The Role of Mechanical Stress in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* 2016; 34: 37-43.
5. Gönül M, Gül Ü. Hidradenitis Süpürativa. *Turkish Journal of Dermatology* 2009; 3: 9-12.
6. Miller IB, McAndrew RJ, Hamzavi I. Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* 2016; 34: 7-16.
7. Prens E, Deckers I. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: An update. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: S8-11.
8. Ring HC, Emtestam L. The Microbiology of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* 2016; 34: 29-35.
9. Karagiannidis I, Nikolakis G, Zouboulis CC. Endocrinologic Aspects of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* 2016; 34: 45-49.
10. Revuz JE, Jemec GEB. Diagnosing Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016; 34: 1-5.
11. Deckers IE, Prens EP. An Update on Medical Treatment Options for Hidradenitis Suppurativa. *Drugs* 2016; 76: 215-229.
12. Janse I, Bieniek A, Horváth B, Matusiak L. Surgical Procedures in Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* 2016; 34: 97-109.

## Dermatolojide Zorluklar-1

# Kawasaki Hastalığı

Emel Erdal Çalıkoğlu

### Giriş

Kawasaki Hastalığı beş yaş altındaki çocuklarda görülen, akut febril bir multisistemik vaskülitir. Hastalık orta arterleri ve özellikle de koronerleri tutar. Kawasaki Hastalığı ateş, polimorf ekzantem, ekstremitte değişiklikleri, dudak ve oral kavite lezyonları, bulbar konjunktival enjeksiyon ve unilateral servikal lenfadenopati ile seyreder. Beş yaş altı çocuklarda beş günden fazla süren ateş varlığında Kawasaki hastalığının tanıda düşünülmesi hastaların %1.7 sinde görülen ani ölümleri önlemek ve yine hastaların %15-25'inde görülen koroner arter anormalliklerin zamanında tedavi edilebilmesi için çok önemlidir.<sup>1,2</sup>

Kawasaki Hastalığı ilk kez 1967 yılında Japon literatüründe hastalığa adını veren genç Japon pediatrist Tomisaku Kawasaki tarafından "el parmak uçlarının deskuamasyonu ile karakterli non skarlatiniform eritem" olarak yedi vaka üzerinden tanımlanmıştır. <sup>3</sup> Daha sonra Kawasaki 1974 yılında 50 vakalık gözlemlerini "mukokutanöz lenf nod sendromu" altında yayınlamıştır. <sup>4</sup> Hemen arkasından yine 1974 yılında Marian Melis Amerika Birleşik Devletleri'nden(ABD) benzer vakaları bildirmiştir. <sup>5</sup> İlk vakalar Japonya ve ABD'den bildirilse de bu hastalık giderek tüm dünyaya yayılmıştır.<sup>1,2</sup>

### Epidemiyoloji

Kawasaki Hastalığı en sık Asya ülkelerinde görülmekle birlikte tüm dünyada çocuklarda en sık görülen vaskülitir. Nadiren erişkinlerde de bildirilmişse de hastalık genellikle beş yaş altı çocuk ve bebeklerde görülür. Pık yaptığı yaş ülkelere göre değişkenlik gösterir; Japonya'da 6-11 ay, Amerika'da ise 18-24 ay'da en sık görülür.<sup>1,2,6</sup>

Bazı ülkelerde mevsimsel varyasyonlar bildirilmişse de veriler kesin bir sonuca ulaşmak için çelişkilidir.<sup>1</sup>

### Etyopatogenez

Etyolojide mikroorganizmalar, bakteriyel süperantijenler ve genetik faktörler sorumlu bulunsa da henüz tam olarak nedeni bilinmemektedir. Hastalığın bulguları göz önüne alındığında enfektif bir etyoloji düşünölmüşse de bugüne kadar böyle bir organizma tespit edilememiştir.<sup>1</sup>

Bakteriyel süperantijenler vaskülit patogenezinde suçlanmıştır. Koroner arterlerde, intestinal mukozaya ve kanda VBeta 2 ve V Beta T-hücre reseptörlerinin tespit edilmiş olması bu fikri desteklemişse de kesin bir ilişki tespit edilmemiştir.<sup>1,2</sup>

---

Doç. Dr. Emel Erdal Çalıkoğlu, *Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti*  
E-Posta: emelcalikoglu@hotmail.com



Burns ve arkadaşları etyolojik ajan olarak fungal toksinleri sorumlu tutmuşlardır, ancak hangi mikrobiyal ajanın immünolojik yanıt oluşturarak vaskülitte yol açtığı bilinmemektedir.<sup>7</sup>

## Patoloji

Klinik bulgular orta ve küçük arterlerin sistemik nekrotizan vaskülitine bağlı olarak gelişmektedir. İnflamatuvar infiltrat ağırlıklı olarak IgA sekrete eden plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşmaktadır. Önce mikrovasküler sistem tutulur, ardından panarterit ile karakterli olan bu inflamasyon daha büyük damarları etkiler ve sonuçta damar duvarları zayıflar. Bu durum vasküler frajiliteyi artırır ve anevrizmalara yol açar. Histopatolojik incelemede papiller dermiste ödem ve küçük damarlarda dilatasyon gözlenir. Dermiste ve epidermiste CD4+T hücreler ve CD13+ makrofajlar vardır. Lezyonlarda interlökin 1 alfa ve Tümör Nekrozis Faktör alfa da tespit edilmiştir.<sup>1,2</sup>

## Genetik

Japonya'da hastaların %1-3'ünde aile öyküsü vardır ve bu oran ikizlerde %2.1 olarak bildirilmiştir. HLA genleri ile ilgili net bir ilişki gösterilememiştir(1). Çeşitli gen polimorfizmleri ile hastalık arasında bağlantı bildirilmiş olmakla beraber bu alanda yeni genetik çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>1,2, 8</sup>

## Klinik

Hastalık akut febril faz, subakut faz ve konvalesan faz olmak üzere üç dönemde görülür.<sup>1</sup>

### Akut Febril Faz

10-14 gün süren bu fazda ateş, gözlerde kırmızılık, dilde (çilek dil) ve boğazda kızarıklık, unilateral servikal lenfadenopati, kuru çatlamış dudaklar, ekstremitelerde ödem, ekstremitelerde irritable ve perineal deskuamasyon gözlenir. Akut dönemde taşikardi ile kendini göstere myokardit ve konjestif kalp yetmezliği görülebilir. Bu dönemde mesanede hidrops, steril piüri ve BCG aşı bölgesinde reaktivasyon görülebilir.

### Subakut Faz

Semptomlar ortaya çıktıktan sonraki 2-4 haftalık dönemdir. Periungual deskuamasyon gözlenir. Ekokardiyografide koroner arter anevrizmaları bu dönemde en sık tespit edilir. Hastaların küçük bir kısmında tabloya artrit eşlik eder.

Konvalesan faz: Klinik bulgular silinir. Akut faz reaktanları normale döner. Bu fazda tırnaklarda Beau çizgileri görülebilir.

### Diagnostik Kriterler<sup>1,9</sup>

- Beş ve beş günden fazla süren ateş
- Aşağıdaki temel kriterlerden dört veya daha fazla olması

1. Ektremite değişiklikleri

Akut fazda; el içi ayak tabanlarında eritem

Subakut fazda; el ve ayak parmaklarında periungual soyulma

2. Polimorf Ekzantem

3. Bilateral bulbar konjunktivada eksudatif olmayan injeksiyon

4. Mukoza değişiklikleri ( dudaklar ve oral mukoza); eritem, kuruluk, dudaklarda vertikal çatlama, çilek dil, farigeal ve oral mukozada injeksiyon

5. Büyümüş servikal lenf nodları, çoğunlukla unilaterale (1.5 cm den büyük)

C)Diğer benzer bulguları olan hastalıkların ekarte edilmesi

## Ateş

Antipiretik ve antibiyotiklere cevap vermeyen 40 dereceden yüksek ateş vardır. Genellikle hastalığın ilk bulgusudur. Damar duvarının inflamasyonuna işaret eder. Genellikle daha küçük çocuklarda daha belirgin olan ekstremitte iritabilitesi ile beraberdir.<sup>1</sup>

## Deri Döküntüsü

Akut febril fazda görülür.Makülopapülerden morbiliforme kadar değişen polimorf bir döküntü vardır. Gövdeden başlayan bu döküntü giderek ekstremitelere yayılır. Hastalığın ilk haftasında perineal bölgedeki lezyonlar deskuamasyon ile sonuçlanır. Ateş düşüncü bu lezyonlar da geriler. Kawasaki'de hemen hiçbir zaman vezikül gözlenmez.<sup>1</sup>

## Mukozal Değişiklikler

Mukozanın tutulması kuru kırmızı ve çatlamış dudaklara, çilek dil görünümüne ve oral ve faringeal mukozada eriteme yol açar. Genellikle akut fazda görülen bu bulgular 7-14 gün kadar devam edebilir.<sup>1</sup>

## Ekstremitte Değişiklikleri

Akut fazda el içi, ayak tabanlarında ve el, ayak dorsum bölgelerinde eritem vardır. Subakut fazda el ve ayak parmak uçlarından başlayan bir deskuamasyon gözlenir. Konvalesan fazda ise tırnakta transvers çizgiler ile karakterli Beau çizgileri görülür ki bu durum ateşli dönemde tırnak büyümesinin durmasına bağlıdır.<sup>1</sup>

## Servikal Lenfadenopati

Genellikle unilateraldir ve akut fazda özellikle servikal lenf nodlarını tutar. Hastaların %60-70'inde görülebilir.<sup>1</sup>

## Diğer Deri Bulguları

Kawasaki hastalarında diagnostik kriterler içerisinde bulunmayan psoriasiform lezyonlar, atopik dermatit ve eritema multiforme de bildirilmiştir.<sup>1</sup>

## Diğer Organ Bulguları

Koroner arter anormallikleri, anevrizmalar, kalp yetmezliği ,miyokardit, perikardit, artralji, artrit, abdominal ağrı, hiperbilluribinemi, hidrops, aseptik menenjit, kafa sinir paralizisi, üretrit, steril piüri,anterior üveit hastalığın diğer organ bulgularıdır.<sup>1</sup>

## İnkomplet Kawasaki

Ateş ile beraber hastalığın tüm dört bulgusu mevcut değildir. Koroner arter problemleri ile beraber görüldüğü için tanınması çok önemlidir. Düşük sodyum ile seyredenlerde koroner arter problemleri daha ciddi olarak seyreder.<sup>1,10</sup>

## Afebril Atipik Kawasaki

Hastalık nadiren afebril de seyreder. Tanının koyulması koroner arter hastalığı gelişmesini engeller. BCG aşısı bölgesinde indurasyon ve eritem hastalığın tüm bulgularını içermeyen İnkomplet ve afebril formlarında tanıda yardımcıdır. <sup>11</sup>

## Ayırıcı Tanı

Ateş ve deri döküntüsü ile seyreden tüm infeksiyöz hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir.<sup>1</sup>

## Laboratuvar

Spesifik olmayan testlerde sedimentasyon, CRP, lökosit, trombosit yüksekliği genellikle saptanır. Anemi ve trombositopeni makrofaj aktivasyon sendromu var ise tabloya eşlik edebilir. Transtorasik Ekokardiyografi 0, 2 ve 6. haftalarda yapılır. Koronerleri değerlendirmek için dual CT koroner anjiyografi yapılabilir.<sup>1</sup>

## Tedavi

Hastalığın tedavisinde pediatrist ve dermatolog işbirliği çok önemlidir. Tedavide amaç koroner arter duvarındaki inflamasyonu ve trombozunu azaltmaktır. Hastalığın iki önemli tedavi ajanı intravenöz immünglobulin ve aspirindir.<sup>1</sup>

İntravenöz İmmunoglobulin 2g/kg dozda ilk 10 gün verilir. İnfüzyon reaksiyonlarını azaltmak için yavaş başlanmalı ve aseptik menenjiti engellemek için bol sıvı alınmalıdır.

Aspirin 30-50mg/kg/gün dozunda( antiinflamatuvar doz) ilk 48-72 saatte verilir ve 6-8 hafta, 3-5mg/kg doz ile idame tedavisi ile devam edilir.<sup>1</sup> Kore'de yapılan bir araştırmada, Yoo ve arkadaşları idame süresinin 3-4 hafta gibi kısa bir sürede yeterli olabileceğini bildirmişlerdir. <sup>12</sup>

Tüm bu tedavilere rağmen %10-15 hasta tedaviye cevap vermemektedir. Bu hastalarda infliximab, metilprednizolon, İVİG-SN denenebilir.<sup>1, 13</sup>

Son yıllarda hastalığın patogenezinde çok önemli olduğu düşünülen IL-1'in inhibe edilmesinin Kawasaki Hastalığının tedavisinde yeni bir umut olabileceğine dair yayınlar bildirilmiştir. Bu nedenle Tedaviye dirençli olgularda IL1-R antagonisti Anakinra denenmiştir.<sup>14, 15</sup>

Sonuç olarak, Kawasaki hastalığı çocuklardaki en sık görülen sistemik vaskülit olarak 5 yaş altında, 5 günden fazla ateşi olan ve veziküler olmayan tüm erüpsiyonlarda akla gelmelidir. Tipik deri ve mukozal bulgularının dermatoloji uzmanları tarafından iyi bilinmesi tanıda çok değerlidir. Tanının erken konulması ve tedavinin hızlı başlanması hastalığın prognozu için yaşamsaldır. Bu konuda dermatolog ve pediatrist iş birliği çocuk hastalarda hayat kurtarıcıdır.

## Kaynaklar

1. Gupta A, Singh S. Kawasaki disease for dermatologists. *Indian Dermatol Online J* 2016; 7: 461-470.
2. Del Principe D, Pietraforte D, Gambardella L, ve ark. Pathogenetic determinants in Kawasaki disease: the haematological point of view. *J Cell Mol Med* 2017; 21: 632-639.
3. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi* 1967; 16: 178-222
4. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MCLS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974; 54: 271-276.
5. Melish ME, Hicks RM, Larson E. Mucocutaneous lymph node syndrome in the US. *Pediatr Res* 1974; 8: 427A.
6. Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, Kato H. Results of 12 nationwide epidemiological incidence surveys of Kawasaki disease in Japan. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 779-783.
7. Burns JC, Herzog L, Fabri O, ve ark. Seasonality of Kawasaki disease: A global perspective. *PloS One* 2013; 8: e74529.
8. Zou D, Ahmed Mohamed E, Jiang J, ve ark. Correlation between -31 T/C polymorphisms of interleukin-1 $\beta$  gene and Kawasaki disease. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2017, 42: 8-12.
9. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, ve ark. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation* 2004; 110: 2747-2771.
10. Park S, Eun LY, Kim JH. Relationship between serum sodium level and coronary artery abnormality in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2017; 60: 38-44.
11. Yoshino A, Tanaka R, Takano T, Oishi T. Afebrile Kawasaki disease with coronary artery dilatation. *Pediatr Int* 2017; 59: 375-377
12. Yoo JW, Kim JM, Kil HR. The outcome of short-term low-dose aspirin treatment in Kawasaki disease based on inflammatory markers. *Korean J Pediatr* 2017; 60: 24-29
13. Yoon KL, Lee HY, Yu JJ, ve ark. Multicenter, Single-Arm, Phase IV Study of Combined Aspirin and High-Dose "IVIG-SN" Therapy for Pediatric Patients with Kawasaki Disease. *Korean Circ J* 2017; 47: 209-214

14. Sánchez-Manubens J, Gelman A, Franch N, ve ark. A child with resistant Kawasaki disease successfully treated with anakinra: a case report. *BMC Pediatr* 2017; 8; 17
15. Dusser P, Koné-Paut I. IL-1 Inhibition May Have an Important Role in Treating Refractory Kawasaki Disease. *Front Pharmacol* 2017; 28: 163

## Dermatolojide Zorluklar-1

# Akral Dermatozlarda Ayırıcı Tanı

Ümit Türsen

### Giriş

Akral deri eller, ayaklar, burun ucu ve kulakları kapsamaktadır. Bu bölgeleri tutan kontakt dermatit, infeksiyöz hastalıklar, vaskülitler, maligniteler, ilaç döküntüleri gibi hastalıkların benzersiz özellikleri bulunmaktadır.<sup>1</sup>

### 1-Akral Dermatitler

Akral deri bizi çevresel faktörlerden etkileşimleriyle korumaktadır. Akral deri allerjenlerin sıklıkla göz kapağı gibi vücudun diğer kısımlarına transferine yol açabilir. Akral kontakt dermatit iritan kontakt dermatit (İKD) ve allerjik kontakt dermatit (AKD) olarak 2 ana gruba ayrılmaktadır. Diğer reaksiyonlar arasında fototoksik ve foto-kontakt dermatit ile kontakt ürtiker yer alır. Klinik olarak akrall kontakt dermatit başlangıçta değişik derecede eritem ve vezikülyasyonla başlayıp, tedricen soyulma, likenifikasyon, fissürleşme ile kronikleşmeye başlar. Kaşıntı baskın özelliği olup, taklitçilerinden ayırım sağlayabilmektedir. Hem İKD hem de AKD, iklim, kültürel uğraşlar, meslek, sosyoekonomik durum, coğrafik lokalizasyon, mevzuat ve bazı ürün ve medikasyonların mevcudiyetine göre birçok faktöre bağlı gelişmektedir. Akral dermatit hastanın yaşam kalitesine önemli etki edebilmektedir. Bu durum ciddi kişisel harcamalar, üretim kaybı, hastalık izni ve tıbbi tedaviye yol açabilir. Ayrıca, alternatif iş ihtiyacı ve hatta işsizliğe yol açabilir. Danimarka çalışmasında mesleksel el dermatitli hastaların yaklaşık %20' sinin hastalık izni ve iş kaybına yol açtığı, %23 hastanın ise 5 haftadan daha fazla hastalık izni kullandıkları ve işlerini kaybettikleri saptanmıştır. Gıda ilişkili mesleksel el dermatiti, uzun hastalık izni ve iş kaybının en sık nedeni olarak saptanmıştır. Alman çalışmasında el dermatiti olan 151 hastada ortalama 76 gün (11 hafta) iş kaybı olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada toplumsal maliyetler olarak direk tıbbi maliyetler ve indirekt maliyetler şeklinde hesaplandığında hasta başına yaklaşık 10 bin dolar olarak tespit edilmiştir. İlginç olarak, el dermatitli hastalarda parmak izlerinde değişiklik saptandığı, parmak izi merkezlerinde tanınmada güçlükler yol açarak işe girme ve güvenlik noktalarında parmak izi alınmasında zorlanma gözlenmiştir. Histopatolojik incelemede spongiyotik reaksiyon paterni gözlenir. Hem İKD hem de AKD patolojik muayenede benzer bulgular verir. İntraepidermal spongiyoz seviyesi hafiften şiddetliye değişebilen dermal ödemle birlikte gözlenir. İKD' te bireysel keratinosit nekrozu oluşabilirken, AKD' te ise vezikülyasyon, hafif ekzositosis ve eozinofil varlığı ortaya çıkabilmektedir. Literatür derlemelerinde kanıt seviyesi ve güçlü öneri adlandırmalarında seviye 1, 2 ve 3 kanıtlar, yüksek kalitede çalışmalar, orta-düşük kalitede çalışmalar, yeterli kalite eksikliği gibi sırasıyla kanıt gücü azalarak adlandırma yapılabilmektedir. Benzer şekilde güçlü kanıtlar A seviyesi iyi kalitede kanıt uyumu, B seviye uyumsuz veya düşük kalitede kanıtlar, C seviye ise tüm önerilen kriterleri taşımayan kanıtları yansıtır.<sup>2</sup>

Prof. Dr. Ümit Türsen, *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Mersin*

E-Posta: utursen@mersin.edu.tr

## Etyoloji, Patofizyoloji ve Risk Faktörleri

Stratum korneum deri bariyeri olarak transepidermal su kaybını ve iritan veya allerjenlerin geçişini önleyerek 2 kontrol noktası görevi görmektedir. Bireysel korneositler, stratum korneum yakınlığında paketli şekilde kompleks seramid, kolesterol ve serbest yağ asitlerini içeren tabakaya sahiptir. Korneositler, ayrıca “doğal nemlendirici faktör (NMF)” içerir ve kompleks lipitlerle derinin nemli kalmasını sağlar. Stratum korneum hafif asidik ortamıyla etkili bariyer fonksiyonunu sağlamaktadır. Nazik asidik bariyeri bozan ajanlar normal lipit enzimatik metabolizmasında değişikliklerle deri bariyerinde bozulma, sebase ve ekren sekresyonlarda değişiklikler ve bakteri üremesine yol açabilmektedir. İKD, derinin rejeneratif kapasitesinde dengesizlikle bariyer özelliğinde bozulma sonucu iritan barajının bozulması sonucu oluşmaktadır. Nemli işler ve deterjanlar lipit tabakası ve NMF bozukluğuna yol açarak deri pH’ı sını değiştirir. Nemli işler veya el hijyeninin sık olduğu durumlarla el kontakt dermatiti ilişkisi, sağlık çalışanlarında da İKD tanısının konma sıklığını arttırmaktadır. Kromozom 1q21’de lokalize filagrin geninde eşit olmayan nokta mutasyonlar atopik dermatitli hastalarda saptanmıştır. Normal gen ekspresyonunda, profilagrin molekülleri filagrin monomerlerine çevrilip, epidermiste keratin filamanlarını organize eder. Ayrıca NMF fromu metaboliti, deri hidrasyonunda önemlidir. Danimarka çalışmasında 730 hastada R501X ve 2282 del4 fonksiyon kaybı mutasyonları PCR ile saptanmıştır. Filagrin null mutasyonlar fissüre el ve parmaklarla anlamlı ilişkili bulunurken, veziküller el dermatiti ile ilişkisi ise saptanmamıştır. İlginç olarak null mutasyonlu el dermatitli hastalarda atopik dermatit riski, mutasyonlardan bağımsız olarak artmıştır. Diğer çalışmalarda homozigot veya heterozigot filagrin mutasyonları olan atopik dermatitli hastalarda, persistan el ve ayak dermatitiyle ilişki saptanmıştır. Filagrin null mutasyonu, nikel duyarlılığı gelişimiyle de ilişkili bulunmuştur. Filagrinin nikel iyonlarıyla şelasyon yaptığı düşünülmektedir. Kulak piercingleri, bu koruyucu mekanizmayı bypass yapıp, nikelin direkt Langerhans hücrelerine dermiste temasına izin verip, filagrin mutasyonu olmayan hastalarda duyarlanmaya yol açar.<sup>3</sup>

## Hikâye ve Klinik Muayene

Baştan sona ve titiz hikâye almak, çevresel, mesleki veya sosyal maruziyetlerin dermatite katkıda bulunup bulunmadığını anlamak için önemlidir. Atopi hikâyesi sorgulanmalıdır. El dermatit şiddetini değerlendirmek için farklı skorlama sistemleri bulunmaktadır. El ekzeması şiddet indeksi, lokalizasyon, erupsiyonun şiddetini içerip, inter- ve intra-gözlemlerle güvenilirliği bildirilmiştir. Gözlemsel el dermatiti için Osnabrück El Ekzema Şiddet İndeksi ve Manuscore sistemi, gözlemciler arasında güvenilir saptanmıştır. Bu skorlama sistemleri primer olarak epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda kullanılmakta ve günlük pratikte kullanımı kısıtlı olmaktadır. Literatürde diğer akrall bölgeler için benzer skorlama sistemleri bulunmamaktadır.<sup>4</sup>

## Yama Testi

Akut ve kronik akrall dermatitlerde hem erişkin hem de çocuklarda yama testi yapılmalı, gecikmiş hipersensitiviteye yol açan şüpheli allerjen bulunmalıdır ve seviye A öneri olarak kabul edilmektedir. Tedaviye dirençli akrall dermatitlerde önerilmektedir. Farklı yama testi panelleri bulunmakta olup, Amerika Birleşik Devletleri’nde yama testi genellikle 36-panelli TRUE test (İnce tabakalı hızlı kullanımlı epikutanöz test) kullanırken, Kuzey Amerikan Kontakt Dermatit Grubu (NACDG), 10 grubun 8 serisini içeren 80 panelli çekirdek allerjen grubunu kullanmaktadır. Seri 1 ve 4, TRUE test içeriğine benzerken, bazı küçük

farklılıkları bulunmaktadır. Diğer seriler.<sup>5-8</sup> ise klinik bulgular ve hastanın maruziyetine bağlı eklenebilmektedir. İllüstratif amaçla, fragrance miks-2 ve iyodopropinil butilkarbammat gibi 10 ve 14. sıklıkta saptanmakta olan bazı allerjenler TRUE test içeriğinde bulunmamakta ve 2011-2012 yılında NACDG yama testi sonucu olarak bildirilmektedir. NACDG 80-paneli çekirdek allerjen serisinin neden yapıldığının bir nedeni olarak açıklanmaktadır. Tüm kılavuzlar çoklu okumayı tavsiye etmektedir. Avrupa Kontakt Dermatit Derneği kılavuzu minimum 2, tercihan 3 okuma önermektedir: 2. gün, 3. veya 4. gün ve 7. gün. Üçüncü veya 4. gün okumak zorunlu iken, 7. gün tercihe bağlıdır ve geç okuma yapılmazsa gecikmiş reaksiyonların %7-30' u kaçırılabilir. Gecikmiş reaksiyonun sık etkenleri arasında altın, civa, kobalt ve palladyum gibi metaller, gentamisin, neomisin, basitrasin gibi topikal antibiyotikler, kokular, koruyucular, kolofoni, disperse blue gibi boyalar, akrilatlar, metilkloroizotiyazolinon/metilizotiyazolinon, fenilendiamin, diazolidinil üre ve kortikosteroidler bulunmaktadır. Kozmetik seri gibi geniş paneller negatif sonuçlarda, persistan belirtiler veya yüksek klinik şüphede kullanılabilir. Yama testi sonucunun gecikmesinde sınırlı senaryolar bulunmaktadır: Şayet uygulama bölgesinde aktif dermatit varsa, hasta belirgin miktarda immunosupresif tedavi alıyorsa, eğer tedavi alanı topikal steroidle yeni tedavi edilmişse veya tedavi alanı ultraviyole ışınına maruz kalmışsa ortaya çıkabilir. Günümüzde topikal kortikosteroid, antihistamin veya düşük doz immunsupresyon tedavilerin yama testi için kontrendike olmadığı düşünülmektedir. Prick testin akral dermatitlerde kullanımı kısıtlıdır. Latex veya diğer protein allerjenlerle oluşan IgE bağımlı kontakt ürtiker gibi hastalarda düşünülebilir.<sup>2</sup>

## Sık Düşünülen Allerjen ve İrritanlar

Son NACDG yama testi sonuçlarında göre kontakt dermatitli bireylerin %20' sinde el ve %4 kadarında bacak tutulumu gözlenmektedir. Tüm hastaların %10 kadarında mesleki ilişki bulunmaktadır. Yaklaşık 2/3 hastada ise yama testinde poli-sensitizasyon ortaya çıkar. Bu çalışmada allerjenle tutulum bölgesi ilişkisi tanımlanmamış olup, akral bölgelerde kontakt dermatit etkeni araştırırken en sık gözlenen allerjenler ipucu olarak akılda tutulmalıdır. Tanımlanan en sık 15 allerjen arasında nikel (no 1), kobalt (no 6), fragrance miks 1 (no 2), fragrance miks 2 (no 10), Peru balsamı (no 4) ve sinnameal (no 15) gibi kokular, formaldehit (no 7), kuatereniyum-15 (no 8), metilkloroizotiyazolinon (no 11) ve iyodopropinil bütülkarbammat (no 14) gibi koruyucular, lanolin alkol gibi yün alkoller (no 13), karbamiks gibi lastik kimyasalları (no 12) ve parafenilendiamin (no 9) yer alır. Sık kullanılan 36-paneli TRUE test ile karşılaştırılınca, sensitivitesi 70-75 arası değişmektedir. Pediyatrik hastalarda da AKD gözlenebilir ve yama testi potansiyel allerjenleri tespit için kullanılabilir. Prospektif İtalyan çalışmasına göre 3 yaşından küçük 321 çocukta nikel sülfat (%27), potasyum dikromat (%9), kokamidopropil betain (%7), kobalt klorid (%6), neomisin sülfat (%5) ve metilkloroizotiyazolinon/metikizotiyazolinon (%4) en sık saptanan allerjenler olarak bulunmuştur. Atopik dermatitli veya atopik dermatitsiz benzer hastalarda kontak duyarlılık sıklığı sırasıyla %63 ve %61 bulunmuştur. Kokamidopropil betain, deterjan olup sıklıkla şampuan, duş jelleri ve sıvı sabunlarda bulunur.<sup>4</sup>

## El Dermatiti

El dermatitinin nokta sıklığı %4 oranında bulunurken, 1 yıllık yaklaşık prevalans %10 olarak hesaplanmıştır. Son literatür derlemesinde Kuzey Amerika ve Batı Avrupa' da bu bölgede en sık kontak allerjenler olarak nikel, fragrance miks ve timerosal tespit edilmiştir. En sık kontakt dermatit nedeni olan İKD, en sık olarak ta ellerde gözlenmektedir. Kadınlar el dermatiti için risk altında iken, en fazla 2 ve 3. dekatlarda gözlenmektedir. AD, el der-



matit gelişiminde en önemli risk faktörü olup, 1/3 hastanın öyküsünde atopi bulunmaktadır. Atopili bazı hastalarda el dermatiti sadece tek belirti olabilmektedir. Diğer risk faktörleri arasında filagrin mutasyonları, nikel dermatiti, sigara kullanımı, deterjanlar, su ve mesleki maruziyet yer almaktadır. Nikel kontakt dermatiti, kadınlarda el dermatiti ile ilişkili gözlenmekte ve bazı çalışmalarda nikel allerjisi %81.5 gibi yüksek sıklıkta saptanabilmektedir. Elde sık iritanlar arasında sabun ve su yer alır. Mesleki İKD, AK' den daha sık gözlenir. Sık iritanlar arasında ıslak çalışma, eldivenler, mekanik travma ve yağlar yer alır. İKD ve pulpit olguları akrilat veya metil-akrilatlara bağlı diş hekimi, yazıcılar ve fiberglas çalışanlarında gözlenmektedir. Son zamanlarda akrilatlar, yapay tırnaklara bağlı İKD' nin önemli nedenlerinden biri olarak çoğu tırnak teknisyeninde gözlenebilmektedir. Yama testiyle 2-hidroksietil metilakrilat sensitivitesi %80 olarak tespit edilmişken, bu allerjen TRUE test içeriğinde bulunmamaktadır. Bu yüzden gerçek akrilat allerjisi şüphesinde yama testini genişletmek gerekir. Sağlık çalışanlarında kontakt el dermatitinin en sık nedeni lastik eldivenlerdir. Sık duyarlandırıcılar olarak sağlık merkezlerinde lateksiz alternatif eldivenlerle değiştirilmeye başlanmıştır. İrlanda çalışmasında farmasötik endüstride lateks eldiven içindeki tiuram allerjisi 7 olguda tespit edilmiş ve nitril eldivenlerle de tanımlanmamış allerji oluşabileceğine dikkat çekilmiştir. Diğer çalışmalarda lastik hızlandırıcılardan karbamat, tiuram, 2-merkaptobenzotiyazol (MBT) ve 1,3-difenilguanidin azalan sıklıkta sık gözlenen duyarlandırıcılar olarak tespit edilmiştir. Vinil eldiven, hızlandırıcı-nitrilsiz eldivenler ve neopren eldivenler gibi bazı alternatif eldivenler hastalara önerilebilmektedir. Çapraz-kesitli, çok merkezli İtalyan çalışmada gıda işleyiciler, sağlık profesyonelleri, inşaat ve bina imarında çalışanlar (su tesisatçısı, elektrikçi, inşaat işçisi), kuaförler, güzellik işinde çalışanlar, profesyonel el sanatı ile uğraşanlarda kronik el dermatitinin sık gözlemlendiği saptanmıştır. Farmasötik endüstrisi işçilerinde de İKD gelişme riski fazladır. Hastalarda soyulma, hiperkeratoz, fissür ve vezikülyasyon gibi değişik klinik bulgular gözlenebilir. Çok merkezli, çapraz kesitli Danimarka çalışmasında el dermatitli 710 hasta 6 klinik gruba ayrılmış ve veziküler (nadir ve tekrarlayan erupsiyon), kuru fissürlü, palmar hiperkeratotik, numuler, pulpit veya sınıflanmamış olarak ayrılmıştır. Dinamik erupsiyon gidişatına göre nadir, rekürren, veya kalıcı erupsiyonlar olarak ta sınıflanmıştır. Azalan sıklığa göre en sık gözlenen kuru fissürlü (%36), tekrarlayıcı veziküler erupsiyonlar (%31), sınıflanmamış (%8.8), numuler (%7.9), palmar hiperkeratotik (%7.4), nadir veziküler erupsiyonlar (%5.9) ve pulpit (%2.2) tipi saptanmıştır. İKD, kuru fissürlü tip (%44.3), pulpit (%41.7) ve numuler dermatitli (%40.9) olguların en sık etyolojik nedeni olarak saptanmıştır. AKD, hem veziküler tekrarlayıcı döküntünün (%35), hem de nadir veziküler döküntünün (%24.2) en sık etyolojik nedeni olarak bulunmuştur. İlginç olarak atopik dermatitle ilişkili subtipinin varlığı çok açık olmayıp, bu hastaların %21.7' sinde kişisel atopik dermatit öyküsü bulunmaktadır. Yazarlar tarafından farklı klinik subtip olarak İKD veya AKD ile ilişkili olmayan yaşlı erkeklerde hiperkeratotik palmar tip tanımlanmıştır. Sorun olarak, bu erupsiyonun psoriasisden ayırım gerekliliği olduğu ve karakteristik psoriasis soyulması olmaması, ayrıca diğer bölgelerde psoriatik plakların gözlenmemesi yardımcı olmaktadır. Retrospektif Danimarka Kontakt Dermatit Grubu çalışmasında önceki çalışma genişletilip, el dermatit 6 subtipine ayrılarak kronik fissürlü el, rekürren veziküler el dermatiti, hiperkeratotik palmar dermatit, pulpit, interdijital dermatit ve numuler dermatit olarak belirtilmiştir. Yama testiyle nikel sülfatı (%18.8) olarak en sık allerjen şeklinde tespit etmişlerdir. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak pozitif yama testi sıklıkla rekürren veziküler el dermatitinde gözlenmektedir. Tersine, hiperkeratotik palmar dermatit ve pulpit subtiplerinde yama testinde daha az oranda pozitif reaksiyon bulunur. Atopi öyküsü ise el dermatitiyle sıklıkla ilişkili değildir. En sık saptanan allerjenler nikel sülfat, kobalt klorid gibi metaller, kokular ve koruyuculardır (metilklorisotiyazolin / metilisotiyazolin, metildibromoglutaronitril). İnflamatuvar olmayan, şeffaf vezikül ve bül par-

mak lateralleri, avuç içi ve ayak tabanında pomfoliks veya dishidrolik dermatit şeklinde gözlenir. Geleneksel olarak endojen bir tablo olduğu düşünülmesine karşın, prospektif Fransız çalışmasında pomfoliksli hastaların %67.5' inde yüksek oranda kontakt allerjen saptanmıştır. Bu çalışmada kozmetik veya kişisel hijyen ürünleri olarak duş jelleri, şampuanlar, kokular, metal olarak ise nikel duyarlılığı saptanıp kontakt pomfoliks şeklinde sırasıyla %31.7 ve %16.7' sinde tespit edilmiştir. Bu bulgular temelinde yama testi bu hastalarda avantaj sağlayabilir.<sup>2</sup>

## Ayak Dermatiti

Ayak dermatitinin sıklığı çok değişmekte %1.5-24 arası sıklıkta bildirilebilmektedir. Sık suçlanan ajanlar arasında deri, lastik, tekstil, yapıştırıcı ve tutkal gibi ayakkabı materyalleri, çorap, topikal ilaçlar ve kozmetikler yer alır. Ayak dermatitini arttıran diğer faktörler arasında staz dermatiti, oklüzyon, terleme, ısı ve friksiyon bulunur. Geniş 10 binden fazla hastanın tespit edildiği retrospektif çalışmada NACDG yama testi paneliyle 154 hastada İKD reaksiyonu tespit edilmiştir. Lastik, yapıştırıcı ve deri en sık saptanan allerjenler olarak bulunmuştur. Tümünde potasyum dikromat (%31.5), p-tertbutilfenol formaldehit reçinesi (%17.1) ve kobalt klorid (%12.9) azalan sıklıkta olmak üzere sorumlu allerjen şeklinde tespit edilmiştir. Ayrıca kolonofoni, merkaptto miks ve MBT allerjik reaksiyonlarda suçlanmıştır. Pediyatrik hastalarda, retrospektif çalışmada MBT, merkaptto miks ve potasyum dikromat ayak tabanının etkileyen en sık suçlanan allerjenler olarak bulunmuştur. Potasyum dikromat, deri ayakkabılarda tabaklama/boyama için kullanılır. Yapıştırıcı ve tutkallar ayakkabı endüstrisinde kullanılıp, p-tert-butilfenol formaldehit reçinesi ve kolofonyum içermektedir. Merkaptto miks ve MBT, lastiğin sertleştirilmesinde hızlandırıcı olarak kullanılmaktadır. Çoğunlukla pamuklu çorapların yıkanma ve kaynatılması sırasında MBT ile kontamine olarak, önemli alerjik kontakt reaksiyonlara yol açabilmektedir. Mantıklı olarak ayakkabı değiştiren hastaların, bu sırada çoraplarını da değiştirmesi önerilmektedir. Kobalt, deri boyama endüstrisinde artan şekilde kullanılan metal olarak, ayak dermatitlerinde suçlanmaktadır. Dimetil fumarat uçucu toz şeklinde ayakkabı ve ayakkabı kutularında nem önleyici saşe olarak kullanılmaktadır. Avrupa' da şiddetli kontakt dermatit salgınları şeklinde genellikle ayak ve parmak dorsallerini etkilemiş olarak gözlenmektedir. Ayrıca şayet saşeler fiziksel olarak alınsa bile, ayakkabı ve kutusunda eser miktarda dimetil fumarat 1 yıla kadar kalabilmektedir. Sık suçlanan lastik allerjenleri arasında 4,4-ditiyodimorfolin, tiuram miks ve difenil guanidin yer alır. Dishidrolik dermatit, tinea pedis ve psoriasis, ayak dermatiti ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Pediyatrik hastalarda ise juvenil plantar dermatoz da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.<sup>5</sup>

## Kulak Dermatiti

Metal takılar, kulak dermatitinin en sık nedenidir. Özellikle nikel allerjisi adolesanların %15 kadarında bildirilmiştir. Geleneksel kulak delme oranı fazla olduğundan dolayı kadınlarda daha sık gözlenir. Kulak delme adolesan kızlarda nikel duyarlılığı ile ilişkili olup, ilginç şekilde kulak delme sıklığıyla da bağlantılıdır. San Francisco çalışmasında, düşük fiyatlı küpe taşımaya nikel duyarlılığı varlığı tespit edilip, lokal dükkanlarda satılan küpelerde %69 ve turistik mağazalarda ise dimetilgloksim pozitifliği %42.9 oranında saptanmıştır. Dimetilgloksim testi, nikel tuzları içeren maddeye temasında rengin açık kırmızı renge değişmesiyle pozitifleşir ve nikel 0.5 µg/cm<sup>2</sup>/wk üzerinde ise saptanır. Yanlış pozitif sonuçlar demir içeren ürünler, yanlış negatif reaksiyonlar ise kobalt içeren ürünlerde gelişebilir. Çünkü kobalt nikelin dimetilgloksime bağlanmasını önler. Palladyum ve titanyum gibi metaller nikel yerine kullanılabilir. Çünkü dermatite yol açmazlar. Oral nikel

alımını kısıtlamak, kulak nikel AKD' li hastalarda belirtileri azaltmadığı bulunmuştur. Avrupa Birliğinde Temmuz 2001 yılında mücevherlerde nikel varlığı kısıtlanıp 0.5 µg nikel/cm<sup>2</sup>/wk altında olması tavsiye edilmiştir. Bu zamandan beri AKD sıklığı azalmıştır. Altın sık gözlenen allerjen olup, 2001 yılı allerjeni olarak adlandırılmıştır. NACDG' na göre altınla pozitif reaksiyon %9.5 hastada saptanmaktadır. Lokalize kontakt dermatit el ve kulaklarda, mücevhere maruziyetle sıklıkla kadınlarda ortaya çıkar. Ayrıca altın madeni, kaplama ve eritme işçilerinde de mesleki oluşabilir. Kutanöz altın reaksiyonları allerjen alındığında yavaş geriler. Ayrıca yama testi sonucu 3 hafta kadar geç oluşabilen reaksiyon vermektedir. Hastaların %31 kadarında altın sodyum tiyosülfat hapteni yama testinde kullanıldığında pozitiflik saptanmaktadır. Bazı yazarlar bu reaksiyonların klinik ilgisini sorgulamakta, hastaların altın tuzu ile reaksiyon verip, bunlar altın mücevher ve kaplamalarda olmadığını düşünmektedir. Bu faktörlerle altın reaksiyonları oldukça değişkendir. Dental implant öyküsü olanlarda da ilişkili altın içeren yama testi kullanışlı olabilir.<sup>6</sup>

## Tedavi

El kontakt dermatitinde bazı mükemmel kılavuzlar bulunmaktadır. El dermatit üzerine bazı çalışmalara ayak dermatitli hastalar da alınmıştır. Ancak diğer akrall bölgeler için spesifik bir kılavuz varlığı yetersizdir. El dermatiti üzerine çalışmalar diğer akrall bölgeler üzerinde de yapılmalıdır.<sup>2</sup>

## Genel Önlemler

Hekimler sıklıkla hikâye veya yama testi doğrulaması sonrası tespit edilen allerjenden hastanın sakınmasını önerirken, nazik deri bakımı önerileri olarak düzenli emolyen, soğuk veya ılık su kullanımı, nemli işleri minimize etmek, koruyucu eldiven kullanmak ve deterjanlar yerine dezenfektanlar kullanmanın el dermatitli sağlık çalışanlarında el ekzema şiddet indeksini düzelttiği saptanmıştır. Özellikle el dermatitli bazı olgularda bu tavsiyeler kolay olmayıp, bireysel atopik dermatit durumuyla ilgisiz bir şekilde çoklu allerjenlere poliduyarlılık gelişebilmektedir. Nemli işler kısıtlanmalı, stratum korneumun pH' sına uyumlu pH 5.5 gibi hafif asidik, hafif veya narin temizleyiciler kullanılarak deri bariyerinde bozulma önlenmelidir. Ana tedavi emolyen ve humektan ve humektan özellikli nemlendiriciler olup oklüzyonla veya oklüzyonsuz uygulanabilir. Emolyenler oklüziv tabaka sağlayarak transepidermal su kaybını önler. Gliserol veya üre gibi humektanlar su muhafazasına yardım ederek deriyi nemlendirir. Düzenli ve bol nemlendirici uygulamaları İKD' e karşı koruyucu olabilir. Yoğun merhemler genellikle kremlere oranla tercih edilirken, ara formdaki petrolatum, kremlerde bulunan koruyucu ve emülsifiyer içeriğe göre daha az duyarlanmaya yol açmaktadır. Bireysel nemlendirmelere, transepidermal su kaybını değişen derecelerde önleyebilmektedir. Bir randomize kontrollü çalışmada %5 üre kremin, hidrokarbon içeren kremlere oranla daha fazla transepidermal su kaybını önlediği gösterilmiştir. Üstelik nemlendiriciler farklı epidermal genleri kontrol ederek deri bariyerini direkt olarak etkilemektedir. Cochrane derlemesinde 894 kişilik 4 randomize kontrollü çalışmada narin deri bakım önerisi eğitiminin mesleki el dermatiti riskinde rolü araştırılmıştır. Düzenli bariyer krem ve nemlendirici, eldiven kullanımı ve diğer deri bakımları önermenin mesleki İKD önlenmesinde pozitif etkisinin olduğu, ancak sonuçların istatistiksel anlamlı seviyeye ulaşmadığı belirtilmiştir. Eldiven ve koruyucu ekipman kullanımı bazı İKD olgularında faydalı olmasına karşın, uzun süreli eldiven kullanımının el dermatitini aktive edebileceği için bu olgularda pamuk astarlı eldivene geçilmesi önerilmektedir. Bu önermeler bazı hastalarda yetersiz kalabildiğinde, topikal steroidler, oral kortikosteroidler, oral retinoidler, siklosporin, fototerapi ve radyoterapi gibi immunsupresif ajanlar önerilebilmektedir. Bu yöntem-

lerin kanıt günü değişken olup, iyi kalitede randomize kontrollü çalışma eksikliği mevcuttur.<sup>2</sup>

## Topikal Kortikosteroidler

Akral dermatitte topikal kortikosteroidler ilk seçenek öneri olarak seviye A öneri şeklinde, çok sayıda çalışmada el dermatitinde düzelleme sağladığı için kanıt seviyesi 1 olarak belirtilmektedir. Klobetazol gibi potent kortikosteroidler kısa dönem kullanıldığında bile deri bariyerinde bozukluk yaparak iyileşmeyi geciktirebilmektedir. Nemlendiricilerle epidermal lipidlerin eklenmesi, bu etkiyi tersine döndürebilmektedir. Günde 2 kez yerine, 1 kez uygulama bu yan etkileri azaltabilir. Açık randomize çalışmada yaklaşık %50 hastanın 6 hafta boyunca günlük mometazon furoat kullanımıyla el dermatitini kontrol edebildiği gösterilmiştir. Hastaların %27' sinde toplam 6 hafta, diğer %25' inde ise toplam 9 hafta uygulama gerekmiştir. Bu hastalarda düzelleme sonrası 3 gruba ayrılıp, 1 grupta intermitant haftada 3 gün uygulama, diğerinde hafta sonu uygulama ve 3. grupta ise sadece emolyen kullanımı önerilmiştir. İntermittan dozlamaya relaps oranını (%17 ve % 32), sadece emolyen kullanan gruba göre (%74) azaltmıştır.<sup>3</sup>

## Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Bunlar arasında topikal takrolimus ve pimekrolimus bulunmaktadır. Akral dermatitlerde topikal kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı azdır. İKD' de takrolimusun etkinliği şüpheli olup, bazı çalışmalarda irritasyonunun yüksek olduğu saptanmıştır (Kanıt seviyesi 2). Randomize karşılaştırmalı çalışmada kronik el dermatiti ve ilgili allerjenlere karşı pozitif yama testi olan 30 erişkin topikal %0.1 takrolimus merhem veya %0.1 mometazon furoat merhem ile tedavi edilmiştir. Her 2 grupta düzelleme gözlenirken, istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Bu yüzden kronik el kontakt ekzemalarında topikal kortikosteroidlerle ilişkili yan etkilerde, takrolimus kullanışlı bir seçenek olabilir. Orta ve şiddetli el ekzeması olan hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada hastalara 3 hafta oral prednizon başlanıp, topikal takrolimus veya plasebo kullanıp kullanmadığı sorgulanmıştır. Klinik belirtilerden özellikle indurasyon ve soyulmada istatistiksel olarak anlamlı düzelleme saptanırken, istatistiksel olmadan takrolimus grubunda rekürrens süresinde uzama bulunmuş, ancak hastaların %69' unda relaps gözlenmiştir. Bu çalışma hasta örnekleme sayısı ile kısıtlı görülmüştür. Benzer şekilde çift-kör randomize kontrollü çalışmada pimekrolimusla remisyonda olan atopik el dermatitli hastalar başlangıçta 3 haftalık mometazon furoat %0.1 merhem kullanıp, idamede pimekrolimus veya plasebo uygulanmıştır. Pimekrolimus tedavisi, taşıyıcı içeren kontrol grubundan üstün bulunmamıştır.<sup>2</sup>

## Retinoidler

Sistemik retinoidler topikal kortikosteroidlere dirençli özellikle hiperkeratotik el dermatiti subtiplerinde etkili bir seçenek olabilmektedir (Seviye 1 kanıt düzeyi). İstenmeyen yan etkiler, kontrasepsiyon ihtiyacı ve kadınlarda gebelik izlemi nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Avrupa' da çok merkezli çiftkör randomize kontrollü çalışmada alitretinoin (9-cis retinoik asit) 319 hastaya 10 mg, 20 mg veya 40 mg/gün dozlarda uygulanmıştır. Tedavinin 3. ayında doz ilişkili tama yakın veya tamamen düzelleme 40 mg kullanan grupta %53, 20 mg kullanan grupta %41 ve 10 mg kullanan grupta ise %39 saptanmıştır. Plaseboda yanıt oranı ise %27 oranında bulunmuştur. Yan etkiler 40 mg kullanan grupta daha fazla olmak üzere baş ağrısı, dudak kuruluğu, flushing, ağız kuruluğu, hiperlipidemi, hemoglobin azalması, serbest tiroksin seviyesinde azalma şeklinde bildirilmiştir. Benzer şekilde geniş çok

merkezli plasebo kontrollü randomize kontrollü çalışmada 1033 hasta 1:2:2 oranında plasebo, 10 mg veya 20 mg/gün alitretinoin 24 hafta kullanmış. Tam veya tama yakın düzelme 30 mg kullananlarda %48, 10 mg kullananlarda %27 ve plasebo kullananlarda ise %17 oranında tespit edilmiştir. Alitretinoin kullanımı şiddetli el dermatitlerinde, diğer geleneksel tedavilere yanıt alınmadığında Evre A öneri şeklinde kullanılabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım endikasyonu bulunmamaktadır. Tek-kör randomize kontrollü çalışmada avuç içi hiperkeratotik dermatitli 14 hastaya 30 mg/gün asitretin ve 15 hastaya plasebo uygulandığında 4 hafta sonra asitretinle tedavi edilen hastalarda istatistiksel anlamlı olarak düzelme sağlanmıştır. Asitretin bu dozlarda iyi tolere edilip, kan analizlerinde bozukluk gözlenmemiştir.<sup>2</sup>

## Siklosporin

Çift-kör randomize kontrollü bir çalışmada oral siklosporin ve topikal betametazon krem 41 hastada karşılaştırılmıştır. Oral siklosporin 3 mg/kg dozda günde 2 kez, plasebo kapsül ve topikal betametazon dipropionat krem ise diğer gruba olmak üzere 6 hafta uygulanmıştır. Her 2 grupta düzelme gözlenirken, siklosporin grubunda hastalık aktivite skorlarında %57, betametazon dipropionat grubunda ise %58 bulunup, istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. Oral siklosporin topikal steroidlere yanıtız hastalarda evre 2 kanıt düzeyiyle etkili olabilir. Ancak hipertansiyon ve renal fonksiyon bozukluğu dikkatli monitöze edilmelidir.<sup>2</sup>

## Steroid Azaltıcı Ajanlar

Siklosporin mevcut olmayan bir seçenek ise, azatiyopurin, mikofenolat mofetil veya metotreksat gibi diğer steroid azaltıcı ajanlar kullanılabilir. Ancak akral dermatitte bu ajanların güvenilirliği ve etkinliği henüz randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlanmamış olup, kanıt seviyesi 3 bulunmuştur. Retrospektif çalışmada düşük doz metotreksat (5-10 mg artışla maksimum 20 mg/haftalık dozda) el dermatitini 8-12 hafta içinde %36.7 oranında kontrol etmiştir. En etkili yanıt hiperkeratotik el dermatitli olgularda saptanıp, %47.6 oranında düzelme sağlamıştır. Yan etkileri ve yanıtızlık en önemli tedavi kesme nedenleridir. Kesilmeden ortalama metotreksat kullanım zamanı 5.2 ay olarak saptanmıştır.<sup>2</sup>

## Fototerapi

Hem UVB hem de PUVA, topikal tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir ve seviye 2 kanıt düzeyi bulunmaktadır. Karşılaştırmalı 9 haftalık çalışmada lokal darbant UVB ve topikal PUVA haftada 3 kez uygulandığında eşit etkide el dermatitini kontrol ettiği ve istatistiksel farklılık gözlenmediği tespit edilmiştir. Mantıklı olan darbant UVB ile başlamak ve daha sonra yanıt yoksa PUVA'ya geçmek önerilmektedir (Seviye B öneri). Ofislerde uygulanan ışık tedavilerini istemeyen hastalarda ev-temelli UVA bronzlaşma üniteleri kullanılabilir. Açık randomize kontrollü çalışmada 158 hastada ev-temelli fototerapi seanslarında, ticari yüz bronzlaşma üniteleriyle, oral metoksalen kapsül başlanıp, trioksalen banyo ile PUVA seanslarına benzer şekilde şiddetli el dermatitlerinde karşılaştırılmıştır. Tedavinin 10. haftasında ev-temelli haftada 3 fototerapide %41 düzelme, hastane temelli haftada 2 fototerapide ise %31 düzelme tespit edilmiştir. Bu durum ofis-bazlı fototerapi ünitelerine gelmek istemeyen hastalar için iyi bir alternatif olabileceğini gösterebilir. Başlangıç tedavide ofis bazlı tedavilerin kullanımı ve hasta sigortasından faydalı olduğu görüldükten sonra ev fototerapi ünitelerinin kişisel finansla alımı önerilebilir. UV-A tedavileri 8-metoksipsoralen ve topikal 8-metoksipsoralen banyolar gibi fotoduyarlandırıcılar kul-

lanılarak dermatit akral bölgelerde lokalize ise uygulanabilmektedir. 8-metoksi psoralen içeren jeller palmoplantar dermatitlerde iyi yanıt verebilmektedir. Düşük yan etki insidansı, maliyetlerde düşüklük ve daha az organizasyon ihtiyacı nedeniyle banyo veya sistemik tedaviye göre ilgi çekici olabilmektedir.<sup>2</sup>

## Grenz-Işın Tedavisi

Grenz ışını tedavisi kronik şiddetli el dermatitlerinde kullanılabilir. Retrospektif Oregon çalışmasında bu tedaviyle minimal yan etkiyle hastaların %73 kadarında orta derecede düzelme tespit edilmiştir. Ortalama 5.5 seans ve 21 Gray dozda kullanılmıştır. Bu hastaların yarısından fazlası psoriasis veya palmoplantar püstüloz tanısıyla takip edilmiş olup, deri kanseri gelişimi açısından yeterli süre takipleri yapılmamıştır. Şu anda bu tedavi modaliteleri önerilmemektedir.<sup>2</sup>

## 2-Vaskülitler

Deri sistemik vaskülitlerin belirtisini açığa çıkarma dışında, vaskülitik tutulumun da olduğu bir organdır. Bazı vaskülitler deriyle sınırlı iken, diğerleri sistemik hastalıklarla ilişkili olabilir. Örneğin nodüler vaskülit mikobakteriyum tüberkülozis, eritema elevatum diutinum gamopatiyle ilgili olabilir. Deri lezyonlarının lokalizasyon ve tipi vaskülit tipi hakkında değerli bilgi verebilir. Subkutanöz livedoid rakemoza ile çevrili ülsere nodüller poliarteritis nodozayı düşündürürken, alt ekstremitelerde palpable purpura lezyonları IgA vaskülit veya kutanöz lökositoklastik vaskülit gibi immün kompleks vaskülitleri, akral bölgelerde gözlenen hemorajik papüller ve nekrotik plaklar soğuk sonrası oluşan kriyoglobulinemik vaskülit, kötü hissetme ve ateş sonrası gelişen hemorajik papül ve nekrotik plaklar septik vaskülit, alt ekstremitelerde predileksiyon göstermeyen ülsere nodül ve hemorajik papüllerin aynı anda varlığı ANCA-ilişkili vaskülit düşündürmektedir. Değişik vaskülitlerdeki farklı morfolojik belirtiler primer tutulan damarın boyutu ve yaygınlığıyla ilişkilidir.<sup>7-15</sup>

## Sınıflanmamış Vaskülitlerde Akral Bulgular

Akral iskemik ve nekroz konnektif doku hastalığı ve diğer hastalıklarda oluşabilirken, akral iskemik lezyonlara primer ve sekonder vaskülitlerde bazen karşılaşılmaktadır. Literatürde sınıflanmamış ve sistemik tutulum gözlenmeyen vaskülitlerde akral tutulum olabileceği bildirilmiştir. Dijital nekroz gözlenen 30 civarı sistemik tutulumsuz vaskülit hastası bulunmuştur. Bu hastalara immünyüpresif tedaviler uygulanmıştır. Akral iskemik lezyonlar vaskülitin başlangıç bulgusu veya izole belirtisi olabilir. Histolojik incelemelerde farklı bulgular oluşabilir.<sup>8</sup>

## Akral Vasküler Dermatozlar: Purpura ve Vaskülit

Purpurik lezyonlar akral dağılımlı değişik durumlarda gözlenebilir ve klinik tanıya ipucu oluşturabilir. Akral hemorajik lezyonlar değişik vaskülitik hastalıklar ve taklitçilerinde ortaya çıkabilir. Purpura hemorajik lezyon anlamında basınçla solmayan lezyonlar için kullanılır. Tabloda akral dağılımlı bu durumlar sunulmaktadır. Vaskülit sınıflaması tartışmalı bir konu olup, nozolojik antiteler birçok overlap özellikle gösterebilir ve farklı sınıflama ve tanı kriterleri içerebilmektedir. Revize Chapel Hill Konsensus sınıflaması daha çok tercih edilmektedir.<sup>7</sup>



## Kutanöz Küçük Damar Vaskülit

Bu durum hipersensitivite vaskülit veya anjiiti, kutanöz nekrotizan vaskülit, nekrotizan venülit, IgA-negatif küçük damar vaskülit ile sinonim olup, dermatoloji pratiğinde en sık gözlenen vaskülit formunu oluşturmaktadır. Deriye sınırlı olup, temel olarak postkapiller venülleri tutar ve belirgin bulgusu palpable purpurayı oluşturmaktadır. Çoğu hastada ilişkili durum antibiyotik ve NSAİİ (nonsteroid antiinflatuvar) gibi ilaç kullanımı veya üst solunum yollarının viral ve streptokok gibi bakteriyel infeksiyonu ve viral hepatitler olmaktadır. Kutanöz küçük damar vaskülit genellikle gruplar halinde gözlenir. En tipik olarak üzeri düz palpable purpurik lezyonlar ortaya çıkar. İğne ucundan birkaç mm çapa kadar değişen çaplarda gözlenebilir. Başlangıç lezyonlar ürtikeryal veya makülopapüler erupsiyon şeklinde olabilir. Progresyonla birleşip geniş plaklara dönüşebilir. Hızlıca kısmen veya tamamen hemoraji gelişip, basınçla solmaz. Ne kroz gelişip, nekrotik vezikül, bül, ülserasyon gözlenebilirken, genellikle yüzeyeldir. Bacağın alt yüzü sık etkilenip, parmaklar gibi basınç alanlarında da lezyonlar oluşabilir. Erupsiyon kalça ve kollara, nadiren ise gövdeye yayılabilir. İntertriginöz alanlar tipik olarak korunur ve mukozalar nadiren etkilenir. Lezyonlarda kaşıntı ve yanma oluşabilip, ateş, siynovit, miyalji ve karın ağrısı gibi sistemik belirtiler gözlenebilir. Deride sınırlı vaskülit gözlenmesiyle, sistemik vaskülit dışlanması yapılmalıdır. Bu durum genellikle kendi kendine geriler. Ancak küçük bir hasta grubunda rekürrens gözlenebilir. Lezyonlar genellikle birkaç hafta içinde postlezyonel hiperpigmentasyon veya ülsere alanlarda atrofik skar bırakarak geriler. Majör histolojik özellikleri karyoreksis (lökositoklazi) ile birlikte segmental transmural nötrofilik infiltrasyon, fibrinoid nekroz ve eritrosit ekstrasvazasyonudur. Taze lezyonlardan bakılan direkt immunfloresan incelemede perivasküler IgM ve C3 depolanması ortaya çıkabilir. IgA immün kompleksleri gözlenmesi HSP olarak adlandırılmasına yol açar. Artmış eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP seviyeleri, genellikle hipokomplementemisiz gözlenir. Trombositopeni ve anti-nötrofil sitoplazmik antikörlerin (ANCA) varlığı dışlanmalıdır. İdrar incelemesi ve diğer uygun testlerle otoimmün konnektif doku hastalıkları, disproteinemi veya neoplazmlar dışlanıp, etyolojik faktörler araştırılmalıdır. Kutanöz küçük damar vaskülit tanısı, sistemik tutulumun dışlanmasıyla birlikte dikkatli hikâye ve uygun testlerden sonra konmalıdır. Sistemik belirtilerin varlığı HSP, mikroskobik polianjiit, PAN veya Wegener granülomatosisi başlangıç fazıyla uyumlu olabilir. Kutanöz küçük damar vaskülit, bir tek-organ vaskülit olup, sınırlı sistemik vaskülitlerden ve tam gelişmiş sistemik vaskülit formu başlangıçlarından ayrılmalıdır. Bu ayırım retrospektif yapılabilir ve zamanla progresyon gözlenmemesiyle kesinleştirilir. Eğer 6 aylık takipte progresyon yoksa tanı kutanöz küçük damar vaskülit şeklinde konur. Purpurik lezyonlar bazen palpable olup, nonvaskülitik TTP (çok nadiren palpable olabilir), trombositopenili ilaç erupsiyonları, purpura fulminansla birlikte DİC, embolik durumlar (septik emboli, sağ atriyal miksoma ve kolesterol embolisi), bazen infeksiyonlar (Kayalık Dağlar Benekli Ateşi etkeni riketsiyal infeksiyonlarla gelişen küçük damar endotel hücrelerinin infeksiyonu) gibi durumlarda da oluşabilir. Şayet uyarıcı ajan tespit edilirse alınmalı veya tedavi edilmelidir. Destekleyici bakım, istirahat, bacak elevasyonu ve ısıtma hafif olgular için yeterlidir. Antihistamin veya NSAİİ' lar semptomatik rahatlama sağlar. Yaygın olgularda sistemik steroidler endike olup diğer seçenekler arasında dapson ve kolşisin bulunmaktadır. Alternatif olarak azatiyopurin, metotreksat veya siklofosamid bulunurken, genellikle oral steroidlerle kombine uygulanmaktadır.<sup>8</sup>

## Henoch-Schönlein Purpurası

HSP, IgA vaskülit, Schönlein-Henoch purpurası, ve anafilaktoid purpurası sinonimleri olan, immun kompleks bağımlı küçük damar vaskülit olarak özellikle çocukları ve bazen de erişkinleri etkileyen, deri, eklem, böbrek ve gastrointestinal sistemi tutuan bir hastalıktır. Sadece IgA tipi immun kompleks içeren vaskülitler HSP olarak sınıflandırılır. Çocuklukta en sık gözlenen vaskülit olan HSP' de %50' den fazla olgu 5 yaşından küçüktür. Diğer yazarlar erişkinlerdeki insidansının beklenenden yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Sıklıkla grup A streptokoklar gibi üst solunum yolu infeksiyonlarını takip eder. Mevsimsel sıklığı değişip, en sık Ocak-Mart arası gözlenir. Latent periyodu 1-3 hafta arası değişirken, sağlık çalışanlarında az görülür. IgA patogenezi merkez düşünülür. Aberran IgA1 glikozilasyon ve onun karaciğerde temizlenmesinde aksaması IgA1 ve IgA1 içeren immun komplekslerin birikimini kolaylaştırır. HSP çok nadiren malignite ile ilişkili olup, çoğu çalışmada dışlanmıştır. Genellikle akut başlar ve en sık başlangıç belirtileri erupsiyon, artralji ve kolik tarzı karın ağrısıdır. Kutanöz belirtiler daima varken, eklem, böbrek ve gastrointestinal gibi hedef organlar her zaman tutulmaz. Deri belirtileri küçük eritematöz makül ve ödematöz papüller şeklinde bacakların ve daha nadir kolların ekstensör yüzlerinde yayılıp, genellikle hemorajik palpable purpura lezyonları halinde gözlenirken, 3-10 gün içinde solar. Bu lezyonlar gruplar halinde proksimale yayılıp kalça ve gövdeye ulaşabilir ve kutanöz küçük damar vaskülitine benzeyebilir. Lezyonların yıkarı doğru yayılması daha şiddetli böbrek tutulumu riskini gösterirken, diğer belirteçler arasında ise ateş ve artmış eritrosit sedimentasyon hızı yer almaktadır. Diğer deri belirtileri olarak ürtikeryal, eritem veya anjiyoödem gözlenebilir. Lezyonlar veziküler ve büllöz karakter alıp, nekrotik ülserlere dönüşebilir. Eklem belirtileri genellikle artralji veya artrit şeklinde, sıklıkla diz ve bileklerde ödem olarak gözlenip, sekelsiz geriler. Gastrointestinal sistemde karın ağrısı, bulantı, kusma ve mukuslu ve kanlı dışkıyla beraber diyare, en son ise konstipasyon gözlenebilir. Gastrointestinal belirtiler hastalık gidişatından sonra başlayabilir. Böbrek tutulumu genellikle hafif glomerulonefrit şeklinde idrar sedimentinde hafif proteinüri, mikroskobik hematüri, eritrosit hücre kalıntıları saptanabilir. Glomerulonefrit kendini sınırlarken, bazen tekrarlayabilir. Hastaların %1-5 kadarında progresif olup, son dönem böbrek hastalığına yol açabilir ve bu durum erişkinlerde daha sıktır. Diğer belirtiler arasında skrotal ödem ve orşit yer alır. IgA gamopatili hastalarda orta damar tutulumu gözlenebilir. Histolojik incelemede küçük damarlarda nekrotizan vaskülit bulguları, kutanöz küçük damar vaskülitine benzer şekilde gözlenir. Direkt immunfloresan incelemede IgA ve C3 depolanmaları gözlenir. Laboratuvar çalışmaları nonspesifiktir. Artmış eritrosit sedimentasyon hızı böbrek tutulumu için prognostiktir. Serum IgA seviyeleri artabilir. Ayırıcı tanı küçük damar kutanöz vaskülitleri ve diğer sistemik vaskülitlerle yapılmalıdır. HSP tanısı IgA-bağımlı vaskülit olarak konabildiği için, IgA depolanmasıyla diğer vaskülitlerde ayırım sağlanabilir. Çoğu olguda özellikle çocuklarda direkt immun floresan yapılmaksızın klinik olarak tanı konmaktadır. Birçok olguda semptomatik ve destekleyici bakım yeterli iken, hastalar sistemik komplikasyonlar açısından genellikle ilk 4 hafta için monitöze edilmelidir. Şiddetli sistemik ve renal tutulumlu olgularda kortikosteroid endikasyonu olmasına karşın, purpura, hastalık süresi ve rekürrens üzerine etkinliğine dair kanıt bulunmamaktadır. Progresif hastalığı önlemez. Kresentik nefrit agresif olarak yüksek doz kortikosteroidle yalnız veya immunsupresanlar ve yüksek doz immunglobulin ile kombine şekilde kullanılmaktadır. Anekdotal olgu şeklinde dapsonun hastalık süresini kısalttığı bildirilmiştir.<sup>9</sup>



## Kriyoglobulinemik Vaskülit

Genellikle tip 2 ve 3 kriyoglobulinemide soğukla presipite olan immun komplekslerin küçük damarlarda birikimiyle seyreden tablodur. Kronik HCV enfeksiyonu mikst kriyoglobulinemide majör etyolojik faktör iken, HIV gibi diğer enfeksiyonlar, SLE, Sjögren sendromu, sistemik skleroz ve romatoid artrit gibi konnektif doku hastalıklarıyla da ilişkilidir. Lenfoproliferatif hastalıklar ve hematolojik maligniteler de mikst kriyoglobulinemiye yol açabilir. Tip 2 kriyoglobulinler (monoklonal IgG' ye karşı IgM' ler) ve tip 3 kriyoglobulinler (poliklonal IgG' ye karşı IgM) birlikte mikst kriyoglobulinleri oluşturur. Vücutta immun kompleks olarak kan damarlarında depolanıp kompleman aktivasyonu ve sistemik vaskülitte yol açabilir. Genellikle palpable purpura, hemoraji, ürtikeryal lezyonlar, artralji ve kırgınlıkla başlar. Lezyonlar soğukla uyarılıp, sıklıkla akral bölgeler ve alt ekstremiteyi tutar. Akral tutulum geniş hemorajik nekroz ve gangrene yol açabilir. Soğuk objelere temas, soğuk hava ve bahar ayları gibi ani iklim değişiklikleri presipitasyonu tetikleyebilir. Periferik nöropati ve nefritik sendrom veya membranoproliferatif glomerulonefrit gibi böbrek tutulumu sıktır. Tip 1 kriyoglobulinemi (monoklonal Ig ve hafif zincirleri, RF aktivitesi olmaksızın, genellikle malign hematolojik hastalıklarla ilişkili) daha az belirgin inflamasyon uyarıp, vasküler oklüzyon önde gelen patojenik faktördür. Livedo retikularis, kutanöz nekroz ve gangren, Raynaud fenomeni ve soğuk-ilişkili akrosiyanoz (psödo-Raynaud fenomeni olarak adlandırılıp, Raynaud fazları gözlenmeyip, ağrı ve akral ülserasyon oluşabilir) tip 1 kriyoglobulinemide sıktır. Ancak mikst kriyoglobulinemideki vaskülit belirtileri oluşabilir. Tip 1 kriyoglobulineminin vaskülopati yerine vaskülit yapabileceği konusu tartışmalıdır. Kriyoglobulinemik vaskülit için tanı kriterleri önerilmiştir. Mikst kriyoglobulinemi histopatolojisinde nekrotizan lökositoklastik vaskülit tablosunda dermisten subkutan yağ dokuya kadar damarlar etkilenmiştir. Tip 1 kriyoglobulinemide eozinofilik presipitatlarla damar oklüzyonu oluşur. Bu presipitatlar PAS boyası ile fibrinden ayrılmaktadır. Tedavi direkt alttaki primer hastalığa yöneliktir. Alttaki primer durumu tanımak önemli olup, idiyopatik (esansiyel) form da olabileceği akılda tutulmalıdır. Destekleyici ve semptomatik tedaviler, antiinflamatuvar ilaçlar önerilir. Plazmaferez immunoglobulin sayısını azaltmak için kullanışlıdır. Rituksimab mikst kriyoglobulinemide etkili olabilmektedir.<sup>8</sup>

## Ürtikeryal Vaskülit

Kronik ürtiker, ürtika plaklarının 24 saatten uzun kalması, hiperpigmentasyon bırakması ve histolojik incelemede lökositoklazi gözlenmesiyle karakterize tablodur. Ürtikeryal vaskülit SLE, Sjögren sendromu gibi konnektif doku hastalıklarıyla güçlü ilişkidir. Diğer etyolojik ilişkili durumlar arasında serum hastalığı, HCV, HBV gibi enfeksiyonlar, ilaçlar, soğuk, solar gibi fiziksel ürtikerler, hematolojik maligniteler, kolon kanseri, gamopatiler gibi tablolardır. Serum hastalığı gibi tip 3 immun kompleks bağımlı hipersensitivite reaksiyonudur. Normo ve -hipo komplementemik ürtikeryal vaskülit olarak 2 grupta incelenir. Normokomplementemik daha sık gözlenir. Ürtikeryal vaskülit, geniş spektrumlu durumdur. Bir ucunda deriye sınırlı normokomplementemik ürtikeryal vaskülit yer alırken, diğer ucunda sistemik tutulumlu hipokomplementemik form ve en sonunda ise tanı kriterlerini doldurmuş SLE olguları yer alır. Bu dağılıma göre cinsiyet farkı bulunup, normokomplementemik ürtikeryal vaskülit hafif kadınlarda baskın iken, hipokomplementemik form hemen hemen daima kadınlarda gözlenir. Ürtikeryal plaklar gövde ve proksimal ekstremitelerde sık gözlenir. Ödematöz, kabarık, kaşıntıdan çok yanma ve ağrı olan plaklar ürtiker plaklarına benzer. Ancak 24 saatten uzun sürmesi, yavaşça şekil değiştirmesi, purpurik lezyon içermesi, solarken purpura, çok veya az belirgin hiperpigmentasyon bırakması ile ayırım yapılabilir. Anjiyoödem oluşabilir. Artralji ve eklem şişliği gibi sistemik

belirtiler, ateş, karın ağrısı, diyare, kusma ve dispne sıklıkla hipokomplementemik formda gözlenir. Normokomplementemik form genellikle deride sınırlı olmasına karşın, glomerulonefrit, göz belirtileri (irit, episklerit, üveit), lenfadenopati, bronkospazm, obstrüktif pulmoner hastalık hipokomplementemik formda gözlenebilir. Hastalığın gidişatı tahmin edilemez, ancak genellikle ürtikeryal erupsiyon epizotları rekürren ve kronik olabilir. Ürtikeryal vaskülit tanısı için histolojik doğrulama veya serumda C1q antikoru tespiti gerekir. Biyopsi için taze lezyonlara ihtiyaç olup, tanıyı doğrulamak için biyopsi tekrarı gerekebilmektedir. Histolojik incelemede intersitisiyel ve perivasküler nötrofilik infiltrasyon gözlenir. Vasküler hasar ve lökositoklazi genellikle minimaldir. Eritrosit sedimentasyon hızı sıklıkla yükselir. Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit sendromunda anti-C1q antikorları bulunur. Bu tabloda hipokomplementemi daima belirgin olmayabilir. ANA ve diğer lupus serolojik belirteçleri gözlenebilir. Bazı olgularda mikrohematüri ve proteinüri gözlenebilir. Ayırıcı tanıda kronik ürtiker, serum hastalığı ve diğer vaskülitler ekarte edilmelidir. Ürtikeryal vaskülitle ilişkili hastalıklar düşünülmelidir. Hafif olgular kendini sınırlar. H1 ve H2 reseptör blokörleri gibi, NSAİİ' lar da faydalıdır. Kortikosteroidler etkilidir, ancak rekürrens düşünüldüğünde, kolşisin, hidroksiklorokin, dapson gibi ilaçlar düşünülüp, steroid kullanımı yan etkiler açısından azaltılmalıdır. Mikofenolat mofetil ve sitotoksik ajanlar da kullanılabilir.<sup>8</sup>

### **Kollajen Vasküler Hastalık-İlişkili Vaskülitler**

Vaskülitik değişiklikler SLE, Sjögren sendromu, romatoid artrit, sistemik skleroderma, CREST sendromu gibi otoimmün hastalıklarda gözlenebilir. SLE' de herhangi bir damar çapı etkilenebilirken, küçük damarlar daha çok tutulmaktadır. Lezyonlar genellikle palpable purpura, ürtiker ve dijital infarktlar şeklindedir. Splinter hemorajiler, tırnak yatağında longitudinal purpura şeklinde dijital mikroinfarktlar olarak gözlenirken, çok nonspesifik olan bu durum travmaya bağlı bile birçok dermatolojik hastalık sonucu da oluşabildiğinden dolayı tanı koydurucu değeri kısıtlıdır. Konnektif doku hastalığıyla ilişkili sistemik vaskülitler şiddetli olabilir. Sjögren sendromunda geniş ve küçük damarlar da etkilenebilir. Kutanöz lezyonlar alt ekstremitelerde palpable purpura, ürtiker ve hemoraji, Raynaud fenomeni, eritematöz nodüller şeklinde gözlenir. Romatoid artritte genellikle hastalarda ileri hastalık ve yüksek RF seviyesi ile beraber vaskülit gelişir. Deri ve periferik sinirler (mononöritis mülipleks) tipik tutulur. Deri lezyonları olarak tırnak yatağı infarktı, purpura, livedo retikularis, livedo rakemoza, nodül ve ülserler oluşur. Eozinofilik vaskülit, Churg-Strauss sendromu ve diğer eozinofilik durumlardan ayrılır. Hastalarda kaşıntılı papül ve ürtiker plakları ile anjiyoödem gözlenir. Hipokomplementeminin romatoid artrit ve kollajenozlarla ilişkisi sıkıdır.<sup>7</sup>

### **Septik Vaskülit**

Sepsis ve bakteriyeminin klinik ve histopatolojik belirtileri arasında gerçek immün kompleks vaskülit olabilir. Genellikle vasküler hasar yaratan patojenik süreçle tromboz, koagülopati veya embolizasyon gelişir. Bununla birlikte geniş spektrumlu antibiyotik veya kortikosteroid seçimi konusu açık değildir. Klinik olarak palpable purpura veya hemorajik nodüller hastanın genel durumunun bozulmasıyla birlikte gözlenir. Püstüller hemorajik lezyonlarla birlikte gelişebilir ve etken mikroorganizma deri lezyonlarından da izole edilebilir. Deri belirtileri purpura fulminansa ilerleyebilir. Histolojik olarak az ve hiç olmayan nükleer debrisle birlikte nötrofilik vaskülit tablosudur. Dermis ve subkutiste yüzeysel ve derin yerleşimli küçük ve orta çaplı damarlar tutulur. Ayrıca perivasküler fibrin ve fibrin

trombüsü gözlenir. Kan kültürleri bu gibi hastalarda yapıpı, klinisyen ateş, kan basıncı düşüklüğü, taşikardi ve uyku hali gibi belirtiler açısından uyanık değildir.<sup>8</sup>

## ANCA Vaskülitleri

ANCA vaskülitleri bir grup ANCA-ilişkili vaskülitleri içeren damarda direk immunfloresan incelemede çok az veya tespit edilemeyen antikor ve kompleman varlığıyla seyreden bu yüzden “pauci-immun” olarak adlandırılan vaskülitlerdir.

1. Mikroskobik polianjit: Başlıca küçük damarları, ancak orta damarları da etkileyebilen sistemik nekrotizan vaskülitir. Klasik PAN’ın tersine mikroskobik polianjitte sıklıkla pulmoner belirtiler ve nekrotizan glomerulonefrit bulunur. Perinükleer ANCA patogenezi rol alır. İnflamasyon kan damarlarında granülom oluşmadan bulunup, doku veya kan eozinofilisi bulunmaz. Deri tutulumu hastaların %65’i kadarında bulunup, sıklıkla küçük damar kutanöz vaskülit veya HSP’na benzer purpura gözlenirken, livedo ve nodüller de saptanmaktadır.

2. Granümatöz vaskülit: Polianjitli granümatosis (Wegener granümatosisi=GPA) ve polianjitli eozinofilik granümatosis (Churg-Strauss hastalığı) ANCA-ilişkili granümatöz vaskülitler arasındadır. GPA sistemik granümatöz küçük-orta çaplı damar nekrotizan vaskülit olarak üst solunum yolları ve böbrekleri etkiler. Hastalık progresyonunda sınırlı GPA, şiddetli akut multiorgan hastalığına ilerleyebilir. Sınırlı GPA hastalarının %15’i kadar oranında kutanöz tutulum oluşabilir, palpable purpura ve ülserler gözlenebilir. Deri lezyonları şiddetli multiorgan hastalığında sık olup, %50’ye varan oranda gözlenebilir. Tutulan damar çapına göre palpable purpura küçük damar vaskülit, subkutan nodül, livedo, ülser ve dijital infarktlar orta çaplı damar vaskülit, polimorf nekrotik papül ve nodüller (papülonekrotik lezyon) ise alt ekstremiteleri tercih ederek gözlenmektedir. Ek bulgular arasında ağız ülserleri ve gingival hiperplazi bulunabilir. En önemli belirtisi piyoderma gangrenozum-benzeri ülser nodüllerle diğer vaskülitlerden GPA’ın ayrımı sağlanmalıdır. GPA’lı hastaların %80’den fazlasında c-ANCA pozitifdir. Deri lezyonlarının histolojik tanısı için hastalığın fazına bağlı derin biyopsi gerekir. Tipik nötrofilik vaskülit ve granümatöz inflamasyon değişiklikleri farklı fazların karakteristiği olarak genellikle ayrı bulunur. Polianjitli eozinofilik granümatöz, Churg-Strauss hastalığı, sendromu veya allerjik granümatosis olarak adlandırılan, tipik olarak astım ve eozinofili ile ilişkili sistemik vaskülitlerdendir. Polianjitli eozinofilik granümatosis yıllar veya dekatlar boyunca 3 fazda gözlenir. İlk fazında allerjik rinit, nazal polip ve astım gözlenip, uzun gidişatı olabilir. Bununla birlikte nadiren non-astmatik olgular veya geç-başlangıçlı astım da tanımlanmıştır. 2. fazda kan, bir veya daha fazla organı etkileyebilen eozinofilik pnömoni gibi doku eozinofilisi gözlenir. Sık relapslar tipiktir. 3. fazda ise vaskülit multiple organları tutar, ancak diğer vaskülitlerdeki gibi böbrekten çok kalbi etkileyerek ölüme neden olabilir ne en sık ölüm nedenini oluşturur. Deri %50 oranında tüm fazlarda yaklaşık olarak tutulur. Vaskülit fazında deri tutulumu genellikle mononöritis multipleks gibi nörolojik tutulumla birliktedir. Palpable purpura, subkutan nodüller, livedo, ayrıca GPA gibi papülonekrotik lezyonlar oluşabilirken, saçlı deri ve ekstremiteler ekstensör yüzleri sık etkilenir. Daha nadiren ürtikeryal lezyonlar, yeni-başlangıçlı Raynaud fenomeni tanımlanmıştır. Histolojik olarak eozinofil-zengin nötrofilik vaskülit, granümatöz dermatit ve doku eozinofilisiyle beraber bulunurken, granümatöz ve vaskülitik özellikler aynı biyopsi preparatında sıklıkla vardır. Hastaların sadece %25’inde ANCA pozitif iken, herhangi bir böbrek tutulumu olanlarda %75, nekrotizan glomerulonefritte ise %100 saptanmaktadır.<sup>7</sup>

## Poliarteritis Nodoza (PAN)

Poliarteritis nodoza, periarteritis nodoza veya Kussmaul-Maier hastalığı olarak tanımlanan nadir multisistem ve sıklıkla orta-çaplı damarları etkileyen segmental nekrotizan vaskülitir. Etiyoloji bilinmemekle birlikte, streptokok ve viral hepatitler (HBV, HCV) gibi infeksiyonlardan şüphelenilmektedir. PAN patogeneğinde arterlerin bifürkasyon bölgelerinde mekanik stresin tamamen rol oynadığı düşünülmektedir. Etkili aşılardan ve viral hepatitin tedavisi ile sıklığının azaldığı düşünülmektedir. PAN multisistemik vaskülit olduğundan dolayı, genellikle ateş, kırgınlık, artralji, kilo kaybı ve karın ağrısı gibi belirtiler bulunur. Etkilenen organ ve sistemlere bağlı kas-iskelet (kas güçsüzlüğü ve myalji), sinir (motor ve duyuşsal karışık belirtiler, mononöritis multipleks, serebrovasküler olaylar), kardiyovasküler (konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon) ve gastrointestinal (gastrointestinal kanama ve infarkt) belirtiler oluşabilir. Klasik PAN genellikle akciğerleri etkilemez. Renal tutulum oluştuğunda, tipik olarak preglomeruler arterleri tutarak renal hipertansiyon, renal yetmezlik, artmış BUN, azalmış kreatinin klirensi oluşurken, glomerulonefritsiz ise daha küçük damarların belirtisini yansıtır. Testiküler ağrı ve hassasiyet daha çok hepatit-ilişkili PAN için tipiktir. Deri lezyonları PAN hastalarının %60'ına varan oranlarda gelişir (Çoğu kaynakta %15-50). Bazı olgularda sistemik PAN'ın ilk belirtisi olabilir. Kutanöz lezyonlar tipik bacaklarda, daha az kol ve gövdede gözlenir. Palpable purpura oluşabilir, ancak küçük damar tutulumu sonucudur. Tipik livedo retikülaris ve livedo rakemoza (fikse solmayan livedo veya "yıldız patlaması" paternde livid-hemorajik retiküler çizgiler) lezyonlar oluşabilir. Livid alanlar sıklıkla el ve ayak parmaklarını da tutar. Subkutanöz nodüller 0.5-2 cm çapında olup, tutulan yüzeysel damarlar boyunca ilerleyen nodül kümeleri tipiktir ve "pinched out=Çimdik" ülserele yol açar. Üstteki deri açık kırmızı-mavi veya normal olabilir. Bu nodüller tipik alt ekstremitelerde ve ayak sırtında gözlenir. Dijital nekroz ve gangren, orta çaplı el ve ayak parmağı damarlarının tutulumu sonucudur. Histolojik incelemede damar duvarında fibrinoid nekroz, polimorf panarteritis ve periarteritis oluşup, tromboz ve oklüzyona yol açar. Histolojik sonuçlar en tipik derin subkutan nodül alınımında elde edilir. Yoksa küçük damar lökositoklastik vaskülit şeklinde damar duvarında nekroz ve tromboz bulguları saptanabilir. Sıklıkla nötrofilik lökositosis, ihtimali anemi, artmış eritrosit sedimentasyonu, hematüri, proteinüri saptanır. Birçok hastada arteriyel inflamasyon hepatik, renal ve visseral damarlarda anevrizmal dilatasyonlara yol açarak anjiyografide gözlenebilirken, bu durum PAN için spesifik değildir. P-ANCA erken çalışmalarında PAN hastalarında bulunabilirken, daha sık mikroskobik polianjiitte gözlenir. Şimdiki sınıflamada PAN'ın ANCA ile ilişkili olmadığı kabul edilmiştir. ANCA, RF ve ANA tipik negatif saptanır. Ayırıcı tanıda diğer sistemik vaskülit ve pannikülitler dışlanmalıdır. Akciğerin nongranümatöz vaskülit bulunduğunda veya nekrotizan glomerulonefrit varlığında mikroskobik polianjiit tanısı düşünülmelidir. Sistemik kortikosteroidler ana tedavi iken, şiddetli olgularda siklofosamid eklenebilir. Viral hepatit-ilişkili olgularda antiviral tedavi sonrası uygulanabilir.<sup>7</sup>

## Kutanöz PAN

Benign kutanöz PAN veya nodüllü livedo olarak PAN'ın iyi prognozlu nadir varyantı şeklinde adlandırılmaktadır. Kutanöz PAN, başlıca deriyi tutar. Bazı olgularda başlangıçta veya daha sınırlı sistemik PAN formu ortaya çıkabilir. Sistemik PAN gibi ateş, kırgınlık, artralji, hafif kaslar ve periferik nöral tutulum olabilirken, diğer sistemler etkilenmez. Deri lezyonları sistemik PAN gibidir, ancak subkutan nodüller daha sık olup, tipik alt bacaklarda lokalizedir ve bazen proksimallere ve kollara yayılabilir. Nodüller ağrılı olup, ülsere olabilir. Nodüller bazı olgularda daha az belirgindir. Ek bulgular olarak "yıldız patlaması" livedo

retikülaris lezyonlarıyla birlikte aktif nodül ve livedo içinde inflamasyon gözlenir. Prognoz iyi olup, bazen uzun sürüp tekrarlayabilmektedir. Histolojik inceleme sistemik PAN gibidir.<sup>16</sup>

## Psödovaskülitler

### Purpura Fulminans

Bu terim literatürde farklı, ancak üst üste binebilen durumlar için kullanılmaktadır. Genellikle DİC (dissemine intravasküler koagülasyon) veya septik şokun deri belirtilerinden kullanılmasına karşın, geniş spektrumlu antibiyotik ve cerrahi tedavi gereken nekrotizan fasiit, Fornier gangreni gibi dissemine nekrotizan enfeksiyonlarda da kullanılabilir. Şimdiki sınıflamada 3 grup gerçek purpura fulminans tablosu olup; DİC ile birlikte akut enfeksiyon, enfeksiyonsuz protein C ve S eksikliği nedeniyle oluşan neonatal purpura fulminans ve bilinmeyen nedeni idiyopatik postenfeksiyöz purpura fulminansdır. Septik purpura fulminansa geniş spektrumlu mikroorganizmalar neden olurken, en sık Neisseria meningitidis, takiben streptokok ve stafilokokus aureus türleri ve değişik gram-negatif mikroorganizmalar etken olabilir. Purpura fulminans başlangıçta palpable purpura şeklinde olabilirken, hızlıca akral bölgelerde geniş alanları tutar ve deri tutulumundan önce yaklaşık %50 hastada pnömokokal sepsis gibi septik şok başlangıcı olabilir. Peteşi, hemorajik papül ve plaklar, vezikül, bül, püstül ve nodüller gözlenebilir. Hemorajik alanlarda ekimoz tüm parmak veya eli etkileyip morumsu veya siyah nekroz oluşabilir ve bunlar kuru nekroz (eskar) veya gangrene ilerleyebilir. Bu alanlar tipik olarak orta-çaplı vaskülitlerden daha geniş olup, genellikle simetrik (simetrik gangren), keskin sınırlı ve coğrafik dağılımlı irregüler formda gözlenebilmektedir. Sadece akral alanları tutmayıp, basınç alanları, dudak, yanak, gövdeyi de geniş bir şekilde etkileyebilir. Septik purpura fulminansa farklı paternde deri nekrozu gözlenebilir, distal uçlar veya akral alan kısmı şeklinde parmaklar, kulak veya burundan başlayarak proksimale doğru ilerler. İdiyopatik purpura fulminans, uyluk, kalça ve gövdeyi tercihan etkiler. Laboratuvarında fibrinojen, D-dimer, platelet, protrombin zamanı, aktive tromboplastin zamanı, protein C, protein S ve antitrombin 3 seviyeleri gibi koagülasyon parametreleri istenir. Purpura fulminans yüksek mortalite oranı olan, ampütasyon, parmak ve ekstremitte kaybı gibi sekel bırakabilen ciddi durumdur.<sup>7</sup>

### Embolik Durumlar

Septik emboli, sepsisin akut başlangıcı dışında, subakut endokardit gibi genel durumun daha iyi olduğu tablolarda da oluşabilir. Ağrılı hemorajik nodüller parmaklarda genellikle distal falankslarda endokarditten köken alan infekte trombotik embolizasyon sonucu gözlenmektedir. Bunlar Osler nodülleri olarak bilinir. Diğer akral belirtileri, avuç içi ve ayak tabanında gözlenen peteşiler olan Janeway makülleridir. Bu gibi peteşiler splinter hemorajilere de yol açar. Küçük peteşiler akral alanlar dışındai konjunktiva gibi mukoz membranlarda da gözlenir. Herhangi bir bakteriyel ajan deride septik trombüse yol açabilir veya hematojenik yayılımla deriye ulaşmış merkezi nekroz ve ülserasyona meyilli hemorajik papül veya nodüllere neden olabilir. Bu palpable purpuraya benzeyebilir, septik vaskülitteki gibi histolojik incelemede gerçek vaskülit gözlenebilir. Geniş spektrumlu mikroorganizmalar bu gibi lezyonlara neden olabilir. Örneğin dissemine gonokok enfeksiyonunda birkaç dissemine maküller birlikte hemorajik papül veya püstüller merkezi nekroz göstererek hemorajik olabilir. Bunlar ateş ataklarıyla birlikte akral dağılımı baskın şekilde gözlenir. Diğer bir örnek ise ektima gangrenozum olup, genellikle immunsuprese veya nötropenik bireylerde gelişirken, perianal gibi diğer vücut alanlarında da makül ve plaklar

şeklinde başlayıp, hemorajik nekroz ve ülserlere dönüşebilir. *Psödomonas aeruginosa* sık etken iken, geniş spektrumlu bakteri ve mantarlar da benzer klinik tabloya yol açabilir. Embolik durumlar noninfeksiyöz etyolojide olarak kolesterol embolisi veya atriyal miksomada gözlenebilir, akral dağılımlı hemorajik lezyonlara yol açabilir ve vaskülit ayırıcı tanısında çok önem taşıyabilmektedir.<sup>7</sup>

## Pigment Purpurik Dermatozlar

1896' dan beri, bir grup pigmente purpurik erupsiyon dermatolojik literatürde tanımlanmaktadır. Değişik klinik özellikte, benzer histopatolojik değişikliklerin bulunduğu tablolar kapillarit, purpura simpleks, vaskülitiz inflamatuvar purpura olarak tanımlanmaktadır. Nadir kronik benign dermatoz olarak peteşi, purpura ve deri pigmentasyonunda artış ile karakterizedir. Portakal-kahverengi, benekli, kırmızı biber benzeri diskolorasyondur. Nedeni bilinmemekle birlikte, hücrel immünite rol almaktadır. Geleneksel olarak 5 klinik antite şeklinde; Schamberg purpurası (tipik alt ekstremitelerde kırmızı-biber benzeri lekeler yapar), Majocchi purpurası (purpura annularis telenjektodes olarak adlandırılır), liken aureus (soliter altın-renkli purpuralı plak), Gougerot-Blum purpurası (tipik alt ekstremitelerde likenoid papüllerle seyreden purpura) ve ekzema-benzeri Doucas-Kapetanakis' in purpurası (kaşıntılı turuncu-renkli pigmentasyon) olarak ayrılır. Diğer farklı subtiplerinden Lowenthal' in kaşıntılı purpurası, liken purpurikus, geçici pigmente purpurik dermatoz, lineer pigmente purpurik dermatoz ve granülomatöz PPD olarak tanımlanan varyantları bulunmaktadır. En sık alt ekstremitelerde bulunup, asemptomatik veya pruritik olabilir. Dermoskopik incelemede çok sayıda kırmızı-mor globüller veya noktalar purpurik ve sonra portakal-kahverengi zemin üzerinde gözlenir. Tüm kronik PPD' lar tabiatı gereği inflamatuvardır. Yaygınlığı, yoğunluğu ve inflamatuvar infiltratın dağılımı değişebilmesine karşın, daima üst dermiste lenfosit ve makrofaj yoğun infiltrasyon vardır. Lenfositler baskın olarak CD4+ helper fenotipinde olup, bazen CD1a+ dendritik hücreler de bulunur. Plazma hücreleri ve nötrofiller sporadik olarak bulunabilir. Kronik PPD' un lenfositik vaskülit veya en azından lenfositik kapillarit olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Vasküler değişiklikler genellikle çok hafif, endotelial hücre proliferasyonu ve ödem, fokal karyektik debris ve damar lümeninin daralması bazen aktif lezyonlarda gözlenir. Belirgin lökositoklastik vaskülit özellikleri (lökositoklazi ve damar duvarı fibrinoid nekrozu) yoktur. Kırmızı kan hücresi ekstrasvazasyonu erken lezyonlarda papiller dermiste, matür lezyonlarda dermal papillada makrofajlarda değişik dereceli hemosiderin depolanması tipik bulgular olup histolojik tanı için önemli kriterlerdir. Hemosiderin depolanmasının değişik derecelerde olabileceği ve erken lezyonlarda minimal olduğu düşünülmelidir. Tanı için histokimyasal Perls boyası ile demir (hemosiderin) ve Masson-Fontana ile melanin pigmenti varlığı dışlanması ile doğrulama yapılır. Dermiste hemosiderin depolanması sadece üst dermiste oluşurken, staz dermatitinde tüm dermal tabakalarda olup ayırıcı kullanılır. Diğer kullanışlı ayırım ise staz dermatitinde yüzeysel dermiste tipik kalın duvarlı damar proliferasyonudur. Hemoraji, lökositoklastik vaskülit varlığı sıklıkla ayırıcı tanıda düşünülürken, lökositoklastik vaskülitte inflamatuvar infiltrat nötrofil ve eozinofille birlikte lökositoklazi içerip, damarlarda fibrin depozitleri ve bazen belirgin nekroz gözlenir. PPD' un histolojik görünümü yama-evre Kaposi sarkomuna benzeyebilir, ancak önde gelen belirtisi dermal lenfanjektazi ve peritümöral plazmositoz ile PPD' lardan ayırım sağlanabilir ve endotelial hücrelerde HHV-8 bulunur. Mikosis fungoides bazen purpurik lezyonlarla seyreder ve nadiren başlangıçta PPD olarak gözlenip belirgin mikosis fungoidese dönüşüm sağlar. Hem mikosis fungoides hem de PPD' te epidermis alt yarısında soliter lenfositler, çok küçük birikimler şeklinde oluşabilirken, geniş intraepidermal lenfosit grupları epidermisin



herhangi bir yerinde ve çoğu lenfosit ise üst spinöz tabakada bulunursa MF tanısını doğruların. MF' te intraepidermal lenfositler normalden daha büyük olup, kural olarak değişen derecede nükleer atipi içermektedir. PPD, histopatolojik olarak genellikle yamadönem MF' ten ayrılırken, bazen ikisi arası ayırım güç bir şekilde yapılır. PPD' li 43 hastalık seride araştırmacılar monoklonalite ve azalmış CD7 ekspresyonunu 18 katılımcıda yüzey tutulum alanıyla körele bir şekilde saptamışlardır. Yaklaşık hastaların %40 kadarı ise MF ile uyumlu histopatolojik bulgular gözlenip, yaygın hastalıkta prognostik değerlendirmeler için T hücre gen rearanjmanları yapılması önerilmiştir. Histolojik farklılık kronik PPD' larda sayı, patern, lenfosit dağılımı ve siderofaj sayısı ile belirtilir. Schamberg hastalığı ve purpura annulare telanjiektodes veya Majocchi hastalığında, hafif-orta perivasküler ve intersitisiyel lenfositik infiltrat, mikst eritrosit ve siderofaj ekstrasasyonu saptanır. Epidermis genellikle değişmez, ancak bazen hafif spongiyoz gözlenebilir. Persistan ve yaygın olgularda spongiyoz ekzema-benzeri Doucas-Kapetanakis purpurasında olur. Bu tipte sıklıkla parakeratoz alanları eşlik eder. Bant-benzeri inflamatuvar infiltrat ve yoğun olarak liken aureus ve Gougerot-Blum' un likenoid purpurasında bulunur. İkinci varyantta belirgin lenfosit ekzositozu hafifçe spongiyotik epidermin alt tabakalarında gözlenebilir. Halbuki liken aureusta sıklıkla ince tabaka şeklinde altta tutulmamış konnektif doku üzerinde epidermal yüzeyde inflamatuvar infiltrat (Grenz zone) bulunur. Nadir granümatöz histolojik varyantı da tanımlanmıştır. Klinik ve histolojik farklılıkla PPD' lar arasında az olup, sıklıkla overlap gözleendiğinden dolayı ayırım güç olabilmektedir.<sup>7</sup>

### Schamberg Hastalığı

Schamberg' in progresif pigmenter dermatozu, purpura pigmentosa progresiva veya Schamberg purpurası olarak adlandırılan en sık gözlenen PPD tipidir. Antite, ünlü Philadelphia dermatoloğu Jay Frank Schamberg tarafından (1870-1934) 1901 yılında purpura pigmentoz olarak tanımlanmıştır. Schamberg 15 yaşında bir erkek çocukta 5 yıldır olan "diffüz, kırmızı-kahverengi, eleve olmayan, irregüler oval plaklar şeklinde iğne ucu boyutunda, kırmızı-kahverengi, nadiren eleve veya kırmızıbiber benzeri benekler şeklinde lezyonlar tanımlamıştır. Tüm yaşları etkileyebilen bu tablo, nadiren purbeteden önce gözlenir ve erkeklerde siktir. Nadiren ailesel olgular tanımlanıp, küçük bir hasta grubunda genetik faktörler suçlanmıştır. Bazı olgularda ilaçlar, venöz hipertansiyon, yerçekimsel bağımlılık, kapiller frajilite, yün ve giysi boyaları gibi kontak allerji, travma veya ekzersiz suçlanmıştır. Tipik olarak bacaklarda oluşurken, bazen diğer vücut alanlarına yayılabilir. Genellikle irregüler her 2 tarafta birkaç veya daha fazla lezyon şeklinde tanımlanır. Deri değişiklikleri multiple oval veya irregüler plak ve yamalar olarak portakal rengi-kahverengi lezyonlar şeklindedir. Bazen plaklar koyulaşırken, bazen de spontan geriler. Renk hemosiderine bağlı, kırmızıbiber şeklinde maküller olarak eski lezyonların kenarlarında ortaya çıkabilir. Maküller peteşi şeklinde diyaskopiyle persiste olabilir. Hastalık kronik olup, yıllar içinde gerilerken, genellikle asemptomatiktir. Schamberg hastalığının subgrubu geçici PPD veya Schamberg-benzeri dermatit olarak adlandırılıp, geçici PPD kaşıntılı ve başlangıçtan birkaç ay sonra gerileme eğilimi bulunmaktadır. Birçok topikal ve sistemik ilaçlar tutarlı sonuç bırakmaksızın denebilir. Kolşisin tedavisi klinik belirtilerin rekürrensini önlemek için başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Anektodal olgularda yüksek doz vitamin C' nin başarılı bir şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir. Pentoksifilin başarılı bir şekilde kullanıldığı saptanmıştır. Darbant-UVB tedavisinin etkili olabileceği düşünülmüştür. Bir olguda PUVA' ya dramatik yanıt alınmıştır. Pulse light floresan teknolojisine ileri evre 5 hastanın iyi yanıt verdiği gözlenmiştir.<sup>17</sup>

## Majocchi Purpura

Majocchi' nin purpura annularis telanjiektodesi veya purpura annularis telanjiektodes, Majocchi kapillaritisi, Majocchi hastalığı veya Majocchi purpurası PPD' unun daha nadir gözlenen varyantıdır. Domenico Majocchi (1849-1929) 1896 yılında 21 yaşındaki erkek hastada alt ekstremitelerde nadir gözlenen yavaş ilerleyen bir hemorajik erupsiyon tanımlamıştır. Hastalığı "purpura annularis telanjiektoides" olarak tanımlamıştır. PATM çoğunlukla çocuk ve genç erkekleri etkilerken, kadınlarda daha siktir. Nedeni bilinmemektedir. Viral veya bakteriyel infeksiyonlar bu durum için risk faktörüdür. Hastalığın orjininde bazı ailelerde tanımlandığı için genetik faktörler düşünülmüştür. Aspirin, karbamazepin, asetaminofen gibi ilaçlar sık etken olarak gözlenebilir. Yerçekimi ve artmış venöz basınç ta düşünülmüştür. Lezyonlar her 2 bacakta simetrik gözlenip, punktata telanjiektatik maküller annuler, hiperpigmente plaklara ilerleyip, merkezi temizlenme ve nadiren atrofi ortaya çıkar. Plaklar iyi sınırlı 1-3 cm çaptadır. Zamanla lezyonlar yavaşça yayılıp kalan vücut kısımlarını kaplayabilir. Lezyonlar ağrılı veya kaşıntılı değildir. Tedavi güç olup, ana tedavi topikal steroiddir. Eğer lezyonlar yaygınsa sistemik steroidler kısa süre verilebilir. Bazı yazarlar darbant-UVB ve PUVA tedavisi etkinliğini saptamıştır. Dirençli olgularda askorbik asit, antihistamin, stanozolol, griseofulvin, siklosporin, kolşisin, destekleyici çoraplar ve karbondioksit kar kullanımı önerilmektedir. Metotreksat konservatif tedaviye yanıt vermeyen hayli semptomatik olgularda alternatif yöntem şeklinde kullanılabilir. Prognozu genellikle iyi olmasına karşın, lezyonlar yıllarca kalabilir.<sup>7</sup>

## Doucas and Kapetanakis' in Ekzema-Benzeri Purpurası

EPDK veya ekzematoid purpura, ekzematoid-benzeri purpura, kaşıntılı purpura veya dissemine pruriginöz anjiyodematit, PPD' in subtipi olup, purpurik yüzeyde ekzematöz değişiklikler gözlenir. Christoforus Doucas (1890-1974) ve Joanis Kapetanakis (1913-1987) ilk kez 1953 yılında tanımlamıştır. Klinik bulguları benzer, ancak Gougerot Blum' un pigmente purpurik likenoid dermatiti ve Schamberg purpurasının aynısı olmayan 49 hastada tanımlamışlardır. PPD' li 174 olgunun retrospektif analizinde Doucas and Kapetanakis' in ekzema-benzeri purpurası olguların %10' unda tespit edilmiştir. Aynı derlemede ortalama yaş 54.2 yıl ve hafif kadın baskınlığı saptanmıştır. EPDK çocuklarda nadirdir. Risk faktörleri ise bilinmemektedir. Artmış venöz basınç, kapiller fragilite, anilin boyasına bağlı kontakt dermatit, ekzersizler, fokal infeksiyonlar, kimyasal gıdalar ve alkol tüketimi suçlanmıştır. İnfliximab' ın EPDK' yi uyardığı gösterilmiştir. Doucas and Kapetanakis subtipi olan PPD, klinik olarak benzeri ancak yayılımı geniş, ekzematöz görünümde, plak yüzeyleri kepekli ve kaşıntılı olarak tanımlanmıştır. Gövde sıklıkla ekstremitelerle birlikte tutulur. Doucas ve Kapetanakis lezyonları birbirine yakın hemorajik noktalar olarak tanımlayıp, herbirinin kırmızı renkte, iğne ucu boyutunda basınçla solmadığını bildirmiştir. Daha sonra erupsiyon kahverengi-sarı rengine dönüp, tedricen kaybolur. Bununla birlikte yeni erupsiyonlar açık kırmızı renkte benzer gidişatı takiben gözlenebilir. Lezyonlar oldukça kaşıntılı olup, likenifikasyon gelişebilir. Değişik tedavi seçenekleri EPDK' ta denenmiş olup, darbant-UVB ve PUVA tedavileri etkili bulunmuştur. Diğer tedaviler arasında topikal steroidler ve takrolimus bulunur. Sistemik ajanlar arasında oral siklosporin, griseofulvin, oral biyoflavonoid ve askorbik asit yer alır. Semptomatik tedavide antihistamin, kortikosteroid ve destekleyici çoraplar bulunur.<sup>7</sup>



## Liken Aureus

Liken purpurikus veya lokalize pigmente purpurik dermatit varyantı olarak tanımlanan bu nadir durum, PPD olarak sınıflanmaktadır. İlk liken aureus olgusu 1958 yılında tanımlanmıştır. Sonra lokalize persistan PPD formu olarak adlandırılmıştır. Genellikle genç bireylerde olmasına karşın, yaşlılarda da gözlenebilir. Hem erkek hem de kadınlar etkilebilir. Bununla birlikte erkeklerde yüksek sıklıkta gözlenebileceği ileri sürülmüştür. Tüm Dünya’da gözlenebilen bu durum, ırksal veya etnik baskınlık göstermez. Etyolojisi bilinmemekle birlikte, risk faktörleri arasında variköz venler, travma öyküsü düşünülmekte, ancak tüm olgularda bunlar rastlanmamaktadır. İlaçlar da nedenlerden biri olabilir. IFN-alfa ve ribavirin kombinasyonu kullanılan bir olguda gelişmiştir. Aniden başlayıp, genellikle alt ekstremiteleri tutar. Sıklıkla variköz venlerin üzerindedir. Nadiren kol ve gövdede oluşur. Unilateral, genellikle soliter lezyon veya lokalize grup yapan hiperpigmente lezyonlar şeklinde gözlenir. Deri lezyonları makül, papül, veya plak şeklinde değişik çaplarda altın rengi-kahverengi, pas, bakır rengi veya mor gözlenebilir. Plaklar iyi sınırlıdır. Peteşi plakların etrafında gözlenebilir. Lineer veya segmental liken aureus formları bildirilmiştir. Lezyonlar çoğu olguda asemptomatik olup, etkilenen alanlarda lokal ağrı veya kaşıntı olabilir. Dermoskopide diffüz bakır rengi zemin (dermal lenfohistiyositik infiltrat), kırmızı globüller, yuvarlak veya oval noktalar şeklinde plaklar (dilate kan kapillerleri), bazı gri noktalar ve ağ şeklinde bağlantılı pigmente çizgiler (bazal tabakada hiperpigmentasyon ve pigment inkontinansı) saptanır. Ayırıcı tanıda diğer pigmente purpurik erupsiyonlar, travmatik morarmalar, ilaca bağlı purpura, kontakt dermatit, mikosis fungoides ve atipik histiyositoz formları düşünülebilir. Liken aureusta topikal tedavide potent kortikosteroid kremler kullanılır. Bazı yazarlar inefektif bulmaktadır. Diğer tedavi yöntemleri arasında günde 2 kez lokal kalsinörin inhibitörleri ve PUVA bulunur. Venöz stazla ilişki saptanırsa tedavi edilmelidir. Şiddetli kaşıntılı olgularda oral antihistaminler topikal tedaviye eklenmelidir. Prognoz genellikle iyi olmasına karşın, bazen tedaviye rağmen kronik ve rekürren olabilir. Yüzü etkilenen olgularda kozmetik kaygıyla emosyonel stres oluşabilir. Bazı yazarlar liken aureusun klonal dermatoz spektrumunda olabileceği ve MF’ in ekarte edilmesi gerektiğini düşünmektedir. Hastaların yakın takibi önerilmektedir.<sup>18</sup>

## Gougerot-Blum Sendromu

Pigmente purpurik likenoid dermatit veya Gougerot-Blum’ un pigmente purpurik dermatiti olarak adlandırılan, PPD formudur. Bu kapillarit nadir, benign ve genellikle kaşıntılı gözlenir. Gougerot-Blum sendromu, kronik remisyon ve ataklarla seyredir. Henri Gougerot (1881-1955) ve Paul Blum (1878-1933), 1925 yılında bu nadir antiteyi ilk kez bildirmiş ve “purpura angioscleroux prurigineux avec elements lichenoïdes” olarak tanımlamıştır. 1929 yılında ek 4 olgu şeklinde pigmente ve purpurik likenoid dermatit, ayrı bir klinik antite olarak kabul edilmiştir. Erkek baskınlığı olup, 40-60 yaşlar arasını sık etkilemektedir. Diğer PPD’ in tersine etyopatogenezi açık değildir. Bir olguda diltiyazem hidroklorid ile lezyonlar kaybolmuştur. Alt ekstremiteleri sık etkiler. Bazı olgularda 1 bacak tutulurken, diğerlerinde kol ve gövdeye yayılabilir. Gougerot-Blum sendromu, progresif pigmente purpuraya benzer, ancak karakteristik parlak hafifçe kabarık likenoid papüller birleşir ve kalınlaşır. Wickham çizgileri bulunmayıp, lezyonlar kaşıntılıdır. Likenoid terimi histolojik özellikten çok, klinik görünümü tanımlar. Birçok olguda topikal steroidlere hızlı klinik yanıt bildirilmiştir. Gougerot-Blum hastalığı olan 7 olguda, PUVA tedavisi ile tam gerileme sağlanmıştır. UV ışığı lenfositlerin fonksiyonunu ve dağılımını değiştirip epidermal Lan-

gerhans hücrelerini azaltır. Diğer imkân ise darbant-UVB tedavisi olup, daha az yan etkiyle uygulanabilir.<sup>7</sup>

### Granülomatöz Pigmente Purpurik Dermatoz Varyantı

Bu varyant ilk kez 1996 yılında tanımlanmıştır. Bu zamandan beri 17 ilave olgu bildirilmiştir. Etyolojik teoriler arasında hiperlipidemi bulunmaktadır. Diğer PPD' lar gibi kronik olup, lezyonlar bacadta gözlenir. Konvansiyonel tiplerin tersine ayak dorsallerinde en sık tutulum yeri olarak tanımlanmış, ancak diğer vücut alanlarında da gözlenmiştir. Klinik görünümde persistan kırmızı-kahverengi makül ve papüller vardır.<sup>7</sup>

### Lowenthal' in Kaşıntılı Purpurası

Alphonse Lowenthal (1903-1983), Lowenthal' in kaşıntılı purpurası veya dissemine pruriginös anjiodermatit, 1954 yılında "oldukça ani başlangıcı purpura" olarak tanımlamıştır. Bu durum simetrik olarak ayak bileklerinin ön ve yanlarında başlayıp yukarı doğru yayılır. Kaşıntılı purpura oldukça nadir olup, çoğu yazar Schamberg hastalığının kaşıntılı varyantı olduğunu düşündürmektedir.<sup>7</sup>

### Unilateral Lineer Kapillaritis

Kuadrantik kapillaropati veya unilateral pigmente purpurik erupsiyon olarak ta tanımlanan bu tabloda yaygın lineer veya segmental pigmente purpurik maküller gözlenir ve iyi prognozludur.<sup>9</sup>

### LE' da Akral Deri Bulguları

Lupus eritematosus (LE) değişik kutanöz belirtileri olan bir hastalıktır. Fotosensitif reaksiyonlar, oral ülserler, alopesi, ürtiker, vaskülit, vezikülo-büllöz lezyonlar, akral değişiklikleri kutanöz müsinöz ve kutanöz kalsinosis gibi bazı deri belirtileri lupus eritematosus için spesifik değildir. Diğer deri bulguları ise spesifik olup, sadece lupus eritematosus hastalarında gözlenir. Bu LE spesifik hastalıklar arasında akut kutanöz LE, subakut kutanöz LE, diskoid LE gibi bazı kronik formlar yer alır. Deri biyopsisi LE-spesifik deri lezyonlarını taklit eden diğer hastalıklardan ayırım yapmaya yardım etmektedir. Akral deri lezyonları LE' da spesifik ve nonspesifik olarak 2 grupta incelenebilmektedir.<sup>15</sup>

### Spesifik Akral LE Lezyonları

Akut kutanöz LE ekstremitelerde genellikle güneş gören alanlarda gözlenir. Kızarıklık sıklıkla sistemik hastalık aktivitesiyle ilişkilidir. Bazı olgularda viral ekzantem, ilaç erupsiyonu veya dermatomyozite benzeyebilir.

Subakut kutanöz LE ise skarsız, fotosensitif bir dermatozdur. Fotosensitivite subakut LE hastalarının %85' inde bulunur. Lezyonlar güneş gören alanlarda özellikle kol ve el dorsallerinde gözlenir. Ayırıcı tanıda eritema annulare sentrifigum, eritema multiforme, pitriyasis rozea, eksfoliyatif eritroderma, toksik epidermal nekroliz düşünülmelidir. Rowell sendromu subakut kutanöz LE ile birlikte eritema multiforme beraberliği olup La/SS-B antikorları saptanmaktadır.<sup>8</sup>

Diğer spesifik lezyonlar akral annuler lezyonlardır. Annuler formda lezyonlar periferil ilerleyip, eritem kenarlarda ince skuam saptanır.<sup>9</sup>

Kronik kutanöz LE (Diskoid LE=DLE), en sık gözlenen LE tipi olup, olguların %60-80' ini oluşturur. DLE olgularının %25' inde SLE gözlenirken, SLE olgularının %20 kadarında DLE lezyonu bulunmaktadır. DLE lezyonları sıklıkla saçlı deri, yüz ve kulaklarda bulunur. Bazen de akral bölgelerde oluşabilir. Klasik DLE lezyonları sıklıkla bu olgularda vardır. Nadiren hipertrofik/verrüköz DLE, siğil-benzeri-DLE, arkuat plantar plaklar, rekürren palmar hipertrofik lezyonlar, ülsere plantar keratoderma, livedoid palmoplantar keratodermayla ilişkili akkiz iktiyozis, LE profundus/LE pannikülit, liken benzeri lezyonlar da oluşabilir.<sup>9</sup>

LE/Liken planus overlap sendromu: Bu nadir durum klinik, histolojik ve immunpatolojik olarak hem LE hem de liken planus özelliklerini gösterir. Palmoplantar tutulum sıklıkla ağırlı, merkezi atrofik, mavi-kırmızı veya hipopigmente, geniş, skuamli plaklarla karakterizedir.<sup>7</sup>

Chilblain LE:Bu morumsu plak/nodüller ve ödematöz deriyle karakterize olup, sıklıkla akral bölgelerde soğuk temasıyla oluşur. Sporadik 2 ailede otozomal dominant kalıtmıli chilblain LE tanımlanmıştır. Ailesel chilblain LE' da 2 adet 3'-5' ekzonükleaz onarım enzimi kodlayan missense mutasyon tanımlanmıştır.<sup>8</sup>

Neonatal LE:Oldukça nadirdir. Deri bulguları subakut LE' a benzerdir. Neonatal LE' lu 4 haftalık bir erkek çocukta ayağın plantar yüzlerinde nodül ve papüller tanımlanmıştır. Diğer 2 olgu bildirisinde ise güneşten korunan genital deri ve ayak tabanında eritematöz papüller gözlenmiştir.<sup>9</sup>

## Nonsepsifik LE deri Bulguları

LE' da nonspesifik deri bulguları akral bölgelerde oluşabilir.

Kutanöz vasküler hastalık: Vaskülit (Lökositoklastik vaskülit, PAN-benzeri), vaskülopati (Degos hastalığı-benzeri lezyonlar, sekonder atrofi blans), periungual telenjektazi, livedo retikülaris, tromboflebitis, Raynaud fenomeni, eritromelalji, bacak ülserleri, dijital nekroz ve diğer bulgular olarak ise sklerodaktili, romatoid nodül, kalsinosis kutis, LE-nonspesifik büllöz lezyonları, ürtiker, papülönodüler musinosis, kutis laksa, anetoderma, akantosis nigrikans, liken planus, fotosensitivite, chillblain (perniyö) gözlenebilir.<sup>15</sup>

## Sklerodermada Akral Lezyonlar

Sistemik skleroz veya mikst konnektif doku hastalıklarında akral ülserler sık gözlenen belirtiler olup, ampütasyon, fonksiyon kaybı gibi Raynaud fenomenine sekonder bulgulara yol açabilmektedir. Bu yüzden tüm mevcut medikal ve destekleyici tedbirler alınmalıdır. Adjuvan tedaviler arasında hiperbarik oksijen, bölgesel sempatik blokaj gibi iskemide kritik önemde olan oksijenizasyonu düzeltmek ve analjezi sağlamak için gerekli interdisipliner önlemler alınmalıdır.<sup>13</sup>

Sklerodermannın klinik belirtileri arasında elde Raynaud fenomeni, kalsinosis kutis, sklerodaktili ve telenjektazi gözlenmektedir. Hastalığın ilerlemesiyle kutanöz ve eklem kontraksiyonları, akro-osteoliz, parmak ucu nekrozu ve yaygın dijital ülserasyonlar oluşabilir.

Bu ağrılı ve sıklıkla ilerleyen lezyonlar fonksiyon kaybı ve şekil bozukluğuna yol açabilip, el cerrahisi müdahalesi gereken romatolojist ve fizyoterapistle optimal tedavinin sağlanabileceği durum ortaya çıkabilir. İlaç tedavisi fizik tedaviyle birlikte yapılmalıdır. Cerrahi tedavi öncesi ve sonrası da devam ettirilmelidir. Cerrahi tedaviler arasında infeksiyon tedavisi, kalsinosisin eksizyonu, atrodez, özellikle proksimal interfalangiyal eklemler için yapılabilip sempatektomiye de içermektedir. Ampütasyon final seçenek olabilirken, zamanla yeterli tedaviyle ampütasyondan kaçınılıp fonksiyon düzelmesi ve semptomların azaltılması başarılabilir. Nonoperatif tedavi seçenekleri arasında davranışsal tedavi, kalsiyum antagonistleri, prostosiklin derivelere, topikal nitratlar, pleksus anestezisi, stellat bloklar etkili olabilir. Son ilaç tedavileri arasında endotelin reseptör antagonistleri dijital ülserleri önlemede, fosfodiesteraz 5 antagonistleri Raynaud fenomeninde ve ülser iyileşmesini hızlandırmada kullanılmaktadır. Skleroderma tedavisinde multidisipliner tedavi konsepti geliştirilmesi önemlidir. Skleroderma hastalarında en erken klinik belirti Raynaud fenomeni iken, sonradan ekstremitelerde ödematöz şişlikler ve daha şiddetli olgularda sıklıkla ağrılı dirençli akral nekrozlar meydana gelmektedir. Topikal transdermal PG-E1 etil esterleri yama şeklinde bu tip lezyonların gerilemesinde faydalı olabilmektedir.<sup>14</sup>

Skleroderma jeneralize veya lokalize olabilir. Sistemik sklerosis, jeneralize sklerodermanın eş anlamlısı olup, sklerodermanın diffüz kutanöz ve sınırlı kutanöz formu olarak 2 kısımda incelendiği göze çarpmaktadır.

**Sistemik Sklerozda Akral Lezyonlar:** En önemli deri belirtisi deri sklerozudur. Diffüz kutanöz sistemik skleroz daha hızlı seyrederken, sınırlı formu daha yavaş gelişir. Deri bulguları 3 fazda incelenip, ödematöz, induratif ve atrofik faz şeklinde gözlenir. Ödematöz faz ağrısız, yumuşak doku şişliği ve sosis şeklinde parmaklarla seyredir. İnduratif fazda parlak, sıkı, kalın deri yapısı tedricen gelişip, subkutanöz dokuya yapışıklıklar gözlenir. Bu nedenle kas, tendon ve eklem hareketleri kısıtlanıp, el parmaklarında fleksiyon kontraktürü gözlenir. Ayrıca telenjektazi, ülserasyon, hiper veya hipopigmentasyon, kalsifikasyon, pulpa atrofi ve deri eklerinde kayıp meydana gelir. Akral deri bulguları sklerodermada 3 klinik tipte oluşur.<sup>8</sup>

**Preskleroderma:** Klinik olarak Raynaud fenomeni, tırnak yatağında telenjektazi ve dijital iskemi.<sup>7</sup>

**Diffüz kutanöz sistemik skleroz:** Akut deri bulguları arasında Raynaud fenomeni, el ve ayaklarda şişlik ve jeneralize kaşıntı gözlenir. Deri sertliği hızlı gelişip, akral bölgelerden gövdeye yayılır. Tırnak yatağı kapillerleri dilate veya görünmez olabilirken, elde telenjektaziler oluşabilir.<sup>8</sup>

**Sınırlı kutanöz sistemik skleroz:** Deri tutulumu sadece yüz, boyun ve ekstremitte distal bölgelerinde sınırlıdır. Bu tipte Raynaud fenomeni deri bulgularında önce başlar. Tırnak yatağı telenjektazileri ellerde oluşur. CREST sendromu (Kalsinosis, Raynaud fenomeni, özefagus dismotilesi, sklerodaktili ve telenjektazi) bu subgrupla ilişkilidir.<sup>14</sup>

Raynaud fenomeni ise trifazik renk değişikliği ile giden, parmak uçlarında epizodik iske-miye bağlı tipik olarak soğuk havalarda gözlenen bir durumdur. İlk olarak vazospazma bağlı siyanoz sonunda ise hiperemi oluşur. Ağrı, uyuşukluk ve yanma gelişebilir. Raynaud fenomeni genellikle sistemik sklerozlu hastalarda oluşup, bu hastaların %95' inde bulunmaktadır. Sistemik sklerozlu hastalarda şiddetli Raynaud fenomeni, dijital ülser, iskemik demarkasyon bölgeleri ve dijital ampütasyona yol açabilir.<sup>8</sup>

Lokalize Sklerodermada Akral Lezyonlar: Lokalize skleroderma heterojen bir grup hastalık olup, lineer veya lokal deri tutulumuyla seyreden, tipik sistemik sklerozun serolojik ve iç organ tutulumunun olmadığı bir tablodur. Lokalize sklerodermada akral lezyonlar arasında morfea, lineer skleroderma ve eozinofilik fasit yer alır.<sup>14</sup>

Morfea: Lokalize deri kalınlığıyla karakterize birkaç cm çapında gövde, ekstremiteler veya yüz lezyonlarıyla seyreden tablodur. Morefada akral bölgeler korunur. Ekstremitelerde lezyonlar oluştuğunda ise bileklerin distal bölgelerinde tutulum olmaz.<sup>8</sup>

Lineer skleroderma: Bu nadir antite yüz veya ekstremitelerde sklerotik bant ve hiperpigmentasyonla karakterizedir.<sup>13</sup>

Eozinofilik fasiit: Nadir bir hastalık olan fasyanın lokalize fibrotizan hastalığı olan bu durum ekstremitelerde şişlik ve ağrı şeklinde başlar. Sonra kol ve bacaklarda subkutan doku endurasyonu oluşup, nadiren el, ayak ve gövdede de ortaya çıkabilir. İç organ tutulumu ve Raynaud fenomeni ise gözlenmez.<sup>13</sup>

### Dermatomyozitte Akral Bulgular

Dermatomyozit nadir gözlenen inflamatuvar hastalık olup, sık gözlenen belirtileri arasında karakteristik deri bulguları ve kas güçsüzlüğü yer alır. Kırmızımsı veya mavimsi-mor yamalar güneş gören alanlarda bulunur. Bu tip lezyonlar eklem üzerinde ise Gottron papülleri olarak bilinir. Tırnak-kıvrımı telenjektazileri ve Raynaud fenomeni olabilirken, özellikle eklemler ve parmaklar üzerinde kalsinosis bulunabilir.<sup>9</sup>

### Romatoid Artrit Akral Bulgular

Romatoid artritte spesifik veya nonspesifik bir çok deri bulgusu oluşmakta, bunlar inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu (nötrofil, lenfosit, makrofajlar), vaskülopati, vaskülit, akral deformite, ilaçlar gibi nedenlerle oluşabilmektedir. Spesifik bulgular, vasküler bozukluk bulguları, immun disfonksiyon bulguları, nötrofilik durumlar ve karışık durumlar gözlenebilir. Diğer yandan bazı spesifik durumlarda nekrobiyozla birlikte palizatik granülomlar oluşabilir. Romatoid artrit tedavisiyle ilişkili bazı sık ve nadir deri belirtileri de gözlenebilir. Romatoid nodüller, Raynaud fenomeni, romatoid vaskülit, piyoderma gangrenozum ve romatoid nötrofilik dermatoz akral bölgelerde oluşabilir.

Romatoid nodül: Romatoid artritli hastaların %25-50' sinde gözlenir. Romatoid nodüllere, yüksek romatoid faktör seviyesi eşlik ederken, romatoid artrit aktivitesi veya progresyonunu göstermez. Patogenezi bilinmemekle birlikte, pozitif HLA-DR4 varlığı genetik eğilimi göstermektedir. İlginç olarak metotreksat romatoid artrit tedavisinde kullanılmasına karşın, romatoid nodül gelişimine yol açabilmektedir. Lezyonlar deri renginde, mobil, birkaç mm veya cm çapında, 1 veya birkaç sayıda sert ve ağrısız şekilde gözlenir. Nadiren ülserasyon veya infeksiyon lezyonlarda oluşabilir. Sıklıkla kol, parmak, saçlı deri, Aşil tendonu ve sakral protrüzyonda ekstensör yüzlerde gözlenir.

Raynaud fenomeni: Romatoid artritte, Raynaud fenomeni %2.7-17.2 arası değişen oranlarda gözlenmektedir.

Romatoid vaskülit: Romatoid vaskülit, romatoid artritli hastaların %2-5' inde gözlenmektedir, bazı otopsi serilerinde hastaların %25-31' inde saptandığı bildirilmiştir. Romatoid

vaskülit başlangıçta 10-14 yıl sonra kan damarlarının inflame olup, güçsüzleşme ve çaplarında artış nedeniyle ortaya çıkar. Lezyonlar arasında bacaklarda ülserasyon, periferik gangren ve tırnak yatağı infarktleri bulunur. Sıklıkla romatoid faktör titresi artar. Romatoid vaskülit veya nöropati varlığı mortaliteyi artırır.

Romatoid nötrofilik dermatoz: Nadir ve kadınlarda sık gözlenir. Patogenezi açık olmayıp, şiddetli romatoid artritte lezyonlar en az 5 yıl süreyle devam eder. Papül, ürtikeryal lezyonlar, plak ve eritematöz nodüller el ve kolların eklem ekstensör yüzlerinde ortaya çıkar<sup>11</sup>

### 3-Pigmentasyon Hastalıkları

Retiküler pigmentasyon hastalıkları nadir olup, literatürde 20' ye yakın Kitamura' nın retiküler akropigmentasyonu olgusu ve 10 civarı Dowling-Degos hastalığı bildirilmiştir. Benzer şekilde nadiren Dohi' nin akropigmentasyonu bildirisi bulunmaktadır. Kitamura' nın retiküler akropigmentasyonunda palmar pit ve/veya çatlaklar olguların çoğunda saptanırken, bazen periorbital, genital koronal glans penis ve prepiyum pigmentasyonları da oluşur. Bazen bu pigmentasyonlar overlap şeklinde birlikte de görülebilmektedir<sup>19</sup>. Benzer şekilde albinizm ve lip-tip vitiligo olgularında da akral depigmente maküller gözlenebilir.<sup>20-21</sup>

### 4-Genodermatozlar

a-Darier-White Hastalığı: Keratosis follicularis olarak bilinen bu nadir deri hastalığı otozomal dominant kalıtmalıdır. Bundan 120 yıl önce hem Darier hem de White tarafından ilk olarak tanımlanmış olup, sıklığı 1-9/ 100 000 arası değişmektedir. Başlangıcı genellikle 8-15 yaş arası olur. Klasik Darier hastalığında kötü koku, kahverengi, keratotik, siğilimsi papüller özellikle seboreik bölgelerde gözlenirken, palmoplantar çukurcuklar, tırnak distrofi ve özellikle yaz aylarında aktivasyon ortaya çıkar. Unilateral ve segmental varyantı nadiren oluşur. Çok az akral yüzeyleri tutan hemorajik Darier hastalığı olguları tanımlanmıştır. Çoğu hastada diğer özelliklerle birlikte hemorajik bül gelişimi gözlenmektedir. Hastalık tükrük bezi tıkanıklığı, renal ve testiküler agenezi, kemik kisti ve nöropsikiyatrik bozukluk ile birliktelik gösterebilir. Tanı papüler lezyonların biyopsisinde hiperkeratoz, papillomatoz, akantoliz, diskeratoz (crops ronds ve grains), epidermiste bazal tabakada küçük yarıklar (suprabazal kleft) gözlenmesiyle konur. Darier hastalığı, sarkoplazmik/endoplazmik retikulum kalsiyum pompası fonksiyon bozukluğuyla seyreden SERCA2 kodlayan ATP2A2 (ATPaz Kalsiyum transporte eden kardiyak kas yavaş seğirme 2) gen mutasyonu olup, kalsiyum iyonlarını sitozolden sarkoplazmik/endoplazmik retikuluma transferini sağlamakta ve kalsiyum transferinde ATP çifti hidrolizini katalize etmektedir. ATP2A2 mutasyonları Darier hastalarının %50 kadarında oluşabilmektedir. Bu gen kromozom 12q24.1 bölgesinde lokalizedir. Ekzon 15 mutasyonları en sık akral hemorajik tip Darier hastalığında saptanmaktadır. Lokalize Darier hastalığı tedavisinde genellikle emolven, topikal retinoidler yeterli iken, sistemik retinoidler diffüz Darier hastalığında ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir.<sup>22-24</sup>

b-Simetrik akral keratoderma: Simetrik akral keratoderma Çin' de ilk olarak tanımlanmış bir dermatoz olup, epidermal bariyer bozukluğu ile seyretmektedir. Simetrik, akral bölgelerde keratinizasyon bozukluğu ile karakterize olup, mevsimsel değişiklikler göstermektedir. Kahverengi hiperkeratotik plaklar el dorsumu, avuç içi, ayaklar, parmak dorsalleri, bilekler, diz ve dirseklerde gözlenir. Lezyonlar dramatik olarak beyazımsı şişlikler halinde suda ıslanma sonrası ortaya çıkar ve kışları spontan düzleme gözlenir. Hastalarda orta

derecede transepidermal su kaybı artmaktadır. Benzer şekilde orta derecede deri hidrasyonu azalmıştır. Histopatolojik incelemede epidermal hiperkeratoz, akantoz, papillomatöz hiperplazi ve dermal lenfosit infiltrasyonu gözlenir.<sup>25</sup>

c-Soyulan Deri Sendromu (Peeling Skin Sendromu): Bu sendrom, nadir resesif kalıtmımlı iktiyoziform genodermatoz olup, yüzeysel deri soyulmasıyla karakterizedir. İki subtipi olup akrall (APSS; OMIM 609796) ve jeneralize form (OMIM 270300) olarak adlandırılmaktadır. \* Jeneralize formu tip A (noninflamatuvar) ve tip B (inflamatuvar) olarak ayrılır. Son 5 yıldır 4 ailede 8 soyulan deri sendromlu olgu tanımlanmıştır. Tanı klinik ve histopatolojik olarak konmaktadır. Hastalık başlangıç yaşı doğumdan çocukluk yaşına kadar değişmekle birlikte (ortalama 5.2 yaş), 7-35 yaşları arasında da (ortalama 23 yaş) gözlenebilmektedir. Erkeklerde daha fazla gözlenip erkek/kadın oranı 5/3 bulunmuştur. Çoğu noninflamatuvar jeneralize hastalık tip A olarak gözlenmektedir. Jeneralize tipte akrall bölge tutulum şiddeti fazla olup, ihtimali otozomal dominant kalıtım paterni olup, yaşla birlikte düzelme saptanabilmektedir. Hastalık oral retinoid tedavisine kötü yanıt verir. Sıklığının bildirilenden daha fazla olduğu düşünülmekte ve mutasyonel analiz yapılmasının önemli olduğu düşünülmektedir.<sup>26</sup>

d-Akro-renal-oküler sendrom: Bu sendromda akrall, reanl ve oküler defektler oluşurken, akrall anomaliler arasında hafif hipoplastik başparmağı distal kısmı, interfalangiyal eklemlerde hareket kısıtlılığı, şiddetli baş parmak hipoplazisi ve preaksiyal polidaktili oluşabilmektedir. Böbrek anomalileri arasında hafif malrotasyonlu veya füzyon olmadan çapraz renal ektopi, veziköüretal reflü, mesane divertikülü gibi diğer üriner yol anomalileri yer alır. Oküler belirtiler arasında tam göz kolobomu, optik sinir kolobomu, pitoz ve Duane anomalisi bulunmaktadır. Bu sendromlar otozomal dominant yüksek penetranslı ve değişken ekspresyonda kalıtmımlıdır. Dermatogliflikler anormal olup, triradyus t anomalisi tüm hastalarda mevcut olup, bazı olgularda yüksek TCR kombinasyonu, tenar A line çıkışı ve nadir interdijital alan 4 paterni saptanmaktadır.<sup>27</sup>

e-Palmoplantar keratodermalar: Fokal, diffüz ve punktat konjenital palmoplantar keratodermalar da akrall hiperkeratoz ayırıcı tanısında düşünülmelidir.<sup>28</sup>

## 5-Maligniteler

A-Yumuşak Doku Tümörleri: Morfogenezine göre benign, ara ve malign neoplazm potansiyeline göre fibröz tümörler akrall bölgelerde oluşabilir.<sup>29</sup>

I-Fibröz ve İlişkili Benign Lezyonlar: Benign lezyonların ontojenik sınıflaması fibroblastik veya fibroblast-benzeri morfogenezine dayanır. Daha spesifik olarak bu proliferasyonlar fibroblast veya dendritik stromal hücreleri değişen oranlarda içerir. Dermal dendritik hücreler, CD34+ ve F-13a+ olarak 2 gruba ayrılabilirken, histolojik olarak fibroblastlara benzeyip, çentikli veya yıldızlı hücre benzeri, ince, amofilik sitoplazmalı, ince kromatinli dikdörtgen nükleuslu, 1 veya 1 nokta-benzeri nükleoluslu yapılarla karakterizedir. Spesifik immunofenotip eksikliği olmasına karşın, fibroblastlar aktive olduğunda düz kas aktini (SMA) eksprese eder ve myofibroblast olarak isimlendirilir. CD34, F-13a ve SMA kombinasyonu eksprese eden tümörler bu başlık altında incelenmektedir. Fibroblastlardan kollajen senteziyle fibröz yoğunluk sonucu klinik olarak palpasyonda sert ve makroskobik olarak gri-beyaz veya beyaz-esmer sert kesit yüzeyi göstermesine yol açar. Bu antitelerde metastatik potansiyel olmayıp basit eksizyon yeterlidir.<sup>29</sup>



a-Tendon kılıfının fibromu: Tenosinoviyal fibrom olarak ta bilinen bu tümör, derin doku planında tendon kılıflarını tutar. Geniş yaş aralığı etkilenirken, en sık 3-5 dekatlar arasında gözlenir ve erkekler sık etkilenir. Lezyonlar parmaklardaki tendonları (%49) ve özellikle baş parmağı tutarken, takibe eller (%20) ve bilekleri (%12) etkiler. Hastalar yavaş büyüyen, hafifçe hassas ve 2 cm den büyük olmayan kitleler şeklinde tanımlar. En sık klinik tanı gangliyon kisti olarak konur. Beş olgudan birinde tümör tekrarlayabilir. Mikroskobik muayenede düşük konsantrasyonda işsi hücrelerle birlikte iyi sınırlı kollajenöz lezyon izlenir. Bazen işsi hücreler C veya S şekli patern yapıp, nodüler fasiite benzeyebilir. En belirgin bulgusu yarık-benzeri, elonge çizgili kleft veya periferik damarlar olup, SMA ekspresyonu beklenir. Kısıtlı moleküler verilerde t(2;11) translokasyonu desmoplastik fibroblastomdaki gibi gözlenip neoplastik olduğu desteklenirken, bazıları reaktif patogenezi kabul etmektedir.<sup>30</sup>

b-Akral anjiyofibroma (Fibrokeratoma): Klinik olarak farklı, mikroskobik özellikleri birleşen bir antitedir. Literatürde aynı hastalık için “akkiz dijital fibrokeratoma”, “akkiz periungual fibrokeratoma” ve “sarımsak dişi fibromu” gibi gereksiz birçok terim kullanılmaktadır. Tüberosklerozla ilişkili fibromların bile aynı sprektumda olduğu iddia edilmektedir. Klinik olarak bu lezyonlar genellikle tek kubbe şeklinde veya boynuz şeklinde birkaç mm çapta ve özellikle parmaklarda bulunur. Çok sayıda veya multilobüle fibromlar tübersklerozda subungual veya periungual olabilir. Klinik olarak klinik horn veya ekstra parmak olarak tanımlanabilirken, ekstraparmak genellikle doğumda 5. parmak tabanında ve epidermide dikey olarak saptanır. Çok sayıda ince duvarlı damarlar içerir. Yıldızsı fibroblast benzeri hücreler tüm lezyon boyunca baskın bir şekilde yayılır. Bu lezyonlarda sinir uçları olmayıp, ekstra parmaktan ayırımı yapılabilir. İmmunhistokimyasal olarak bazı F-13a ekspresyonları gözlenir. Moleküler genetik veriler eksik olup, nadir olgularda Rb aberrasyonları saptanabilir. Zor lezyonların eksizyonu için değişik teknikler bulunur.<sup>31</sup>

c-Parmakların fibro-osseöz psödötümörü: Bu tablo miyozitis ossifikans terimini tamamen koruyan ve mikroskobik olarak neredeyse idantik bir durumdur. Geleneksel literatürde parmakların fibro-osseöz tümörü hızlı büyüyen, sıklıkla ağırlı lezyonlar şeklinde proksimal falanksta orta ve işaret parmaklarında fuziform şişlik oluşturan genç erişkinlerde gözlenen bir tablodur. Çok nadiren ayak parmakları da etkilenir. Sıklıkla travma öyküsü bulunurken, çoğu hastada ağrısızdır. Klinik ayırımında ekzositoz, nadiren ülser ve çok ekzotik ihtimal olarak düşünülür. Kesi yüzeyinde kırmızı-esmer ve kumlu kalsifikasyonlar, diğer fibröz tümörlerden ayırım sağlamaktadır. Mikroskobik görünüm subkutanöz, multinodüler, fibroblastik proliferasyonlar kısa, gelişigüzel lifler şeklinde kemik dokumasında irregüler dikensi çıkıntılar arasında gözlenir. Kemik, osteoblastlarla kaplıdır. Mitotik figürler çok sayıda gözlenebilir. Lezyonel hücrelerin bazıları SMA eksprese eder. Moleküler genetiği bilinmemektedir.<sup>32</sup>

d-Yüzeyel akral fibromiksoma: Bu antite “hücresele dijital fibrom” olarak farz edilen, yüzeyel akral fibromiksoma olarak WHO tarafından sınıflandırılan tablodur. Hastalar yavaş büyüyen, soliter ve ağırlı olabilen lezyonlarla başvurur. Açık cinsiyet baskınlığı olmadan, geniş yaş aralığını etkileyebilir. Etkilenen parmakların %80’ inde tırnağın proksimali yakınlığında bulunup, avuç içi ve ayak tabanı da etkilenir. Klinik tanı sıklıkla siğil veya fibrom olarak düşünülürken, 1/5 olguda lezyonlar tekrarlayabilir. Mikroskobik muayenede dermal veya subkutanöz proliferasyon iğnemi ve yıldızsı hücreler arasında miksoid veya kollajenöz stroma içinde baskın damar ve mast hücreleri arasında gözlenir. Hücreler rast gele, gevşek storiform veya fasiküler büyüme paterni gösterir. İncepeksiyonda lezyon



nöral veya fibrohistiyositik gözlenebilir ve immunhistokimyasal inceleme gerektirir. Bu tümörde CD34 ekspresyonu oldukça ayırıcıdır. CD4 ekspresyon paterni tek başına yumuşak doku tümörlerinde akral tümör tanımını yapmayı sağlayabilir. Moleküler incelemelerde kesin bir sonuç alınamamasına karşın, intramuskuler veya hücrel miksomalarda GNAS1 aberrasyonları saptanabilmektedir.<sup>29</sup>

II-Fibröz ve İlişkili Ara Lezyonlar: Ara lezyonlar “metastaz yapmayan ancak cerrahi eksizyon sonrası lokal invazyonla tekrarlayabilen” fibröz tümörleri kapsar. Anahtar eleman hücre miyofibroblastlar olup, erken çalışmalarda aktive fibroblastlardan SMA ekspresyonu olduğu kabul edilmektedir. Sitoplazmada aktin filamanları biriktiği için, hücre sınırları rijit olup, hücre şekilleri bipolardan trianguler şekle değişebilir. Nükleer özellikle hafifçe fibroblastlardan daha geniş ve yuvarlak formlara dönüşebilir. Tümörün kaba görünümü fibröz tümörlere benzer. Palmar ve plantar fibromatosistelerde değişik mitotik figürler oluşabilir. Ara tümör biyolojileri nedeniyle eksizyon önerilir. Dev hücreli tendon kılıfı tümörü ise farklı kategoride incelenmektedir.<sup>29</sup>

a-Palmar-plantar fibromatozlar: Palmar (Dupuytren) ve plantar (Ledderhose) fibromatozlar 30 yaşından büyük erişkinlerin akral volar yüzlerini etkileyen, erkeklerde sık gözlenen durumlardır. Tümörler genellikle ağrısız subkutanöz nodüller veya ip-benzeri indurasyonlar şeklinde parmaklar arasında başlayıp, sonunda el ve ayakta parmak kontraktürüne yol açar. Palmar lezyonlar 4 ve 5. parmak volarinde başlarken, plantar lezyonlar ayak arkının medyalini tutar. Yaklaşık hastaların yarısında bilateral lezyon olurken, selektif fasiyotomi seçilecek tedavidir. Bu lezyonların eksizyonu subkutis ve aponözorda küçük nodüller birikimler, genç lezyonların sarı-esmer, eski lezyonların ise gri-beyaz görünüm verdiğini açığa çıkarır. Bu yaş bağımlı farklılık ışık mikroskopide tümör içeriğini yansıtır. Genç lezyonlarda hücrel artış, aktive fibroblast veya myofibroblast belirginken, yaşlı lezyonlarda daha yoğun kollajenize (sıklıkla hyalinize) ve daha fazla yaşlı fibroblastlar gözlenir. En karakteristik yapı özelliği, myofibroblastik hücre fasikülleri sıklıkla periferde çevre dokuyu infitre eder. İnce ve dik damar yapıları sıktır. Mitotik aktivite sınırlı olmalıdır. Ayırıcı tanıya yaşa bağlı; erken veya proliferatif fazda nodüler fasiit, taklit edebilir (doku-kültürü benzeri lezyonlar); sonra daha kollajenöz ve eski lezyonlarda az hücrel ve kollajenize değişiklikler olduğundan fibromlar düşünülmelidir. Beta-katenin nükleer ekspresyonu olguların kabaca yarısında bulunur. Moleküler testlerde nodüler fasiitte gözlenen translokasyonlar özellikle garip hikâyesi olanlarda yardımcı olabilir.<sup>29</sup>

b-İnklüzyon cisimciği fibromatosisi: WHO bu terimi inklüzyon vücut fibromatosisi olarak kullanmayı tercih etmesine karşın, “infantil dijital fibroma/fibromatosisi” “Reye tümörü” eponimi de kullanılabilir. Değişik isimlendirmelere karşı, en ayırıcı özellik inklüzyon cisimidir. Bu antite benign kategoride regresyon potansiyeli olduğu tartışılmasına karşın, belirgin rekürrens potansiyeli bulunmaktadır. Gerçekte 69 hastalık uzun dönem takip çalışmasında hastaların %74’ünde persistan veya rekürrens tanımadığı gösterilmiştir. Tümörler cinsiyet baskınlığı olmadan, gizemli olarak el ve ayak baş parmağını tutmayan, infantlarda 2 ve 4 parmak distal orta kısımlarının dorsolateralini etkiler. Dorsal yüzeyin tutulumu, diğer fibromatozlarla kıyaslandığında ayırıcıdır. Asemptomatik, kubbe şeklinde veya polipoid, sert, kırmızımsı-pembe nodüller, bazen farklı parmaklarda eş veya farklı zamanlı olarak gözlenebilmektedir. Lezyonlar sıklıkla ilk ayda yavaş büyür, takip eden yıl ise patlayıcı büyüme meydana gelir. Düşük büyütmeli ışık mikroskopide fibromatoz-benzeri fibrokollajenöz proliferasyonda anahtar ayırım ancak yüksek büyütmeye saptanır. Bu

tümörün ismi farklı eozinofilik (hyalin) sitoplazmik inklüzyonların varlığı nedeniyle konmuştur. Bazı lezyonlarda tam eksizyonun kabul edilebilir tedavi olduğu gözlenmiştir.<sup>32</sup>

c-Kalsifiye (juvenil) aponörotik fibrom: Orijinal tanım, çok az sayıda çocuk hastanın ayak tabanı ve avuç içinde yapılmış, ancak belirgin sayıda sonradan ileri yaş ve akral olmayan bölgelerde de lezyonlar tanımlanmaya başlamıştır. Tümör soliter, asemptomatik, kötü sınırlı, fiks, sert kitle şeklinde deriye yapışmayan ve kontraktüre yol açmayan şekilde gözlenir. Kalsifikasyonlar X-ray muayenede kabaca kumlu şekilde gözlenir. Histopatolojik muayenede fibromatoz-benzeri lezyonlarla 2 farklılığı bulunur: kalsifikasyon adalarını çevreleyen epitelooid hücreler bulunur. Lezyonla hücreler devamlı yaprak benzeri planda büyür. Kartilajinöz bölgelerde gözlenebilir ve dev hücreler eşlik edebilir. Moleküler inceleme temeli henüz açığa çıkarılmamıştır.<sup>29</sup>

d-Tendon kılıfının dev hücreli tümörü (lokalize tip): Nodüler siynovit olarak ta adlandırılan tendon kılıfının lokalize tipte dev hücreli tümörü, fibrohistiositik tümör olarak tanımlanıp, fibroblast ve histoyist-benzeri hücreler içerir. Fibröz komponenti "fibröz ve ilişkili tümörler" başlığında incelenmesini sağlar. Tendon kılıfının dev hücreli tümörü terimi bu tümörün daha agresif diffüz tipini (pigmente vilonodüler siynovit) de içerip, ortak patogenezi içermektedirler. Lokalize tipi özellikle parmakların tendonları üzerinde ve ellerde gözlenir. Erişkinlerde ve kadınlarda sık olup, yavaş büyüyen, birkaç cm çapta genellikle ağrısız şişlikler şeklinde gözlenir. Makroskobik muayenede kısmi fibröz kapsülü çevreleyen gri-beyaz (fibröz)-sarı esmer iyi sınırlı nodül ve kitleler şeklinde gözlenir. Histopatolojik bulgular arasında karakteristik zeminde osteoklast-benzeri dev hücreler, ksantoma hücreleri, hemosiderin bulunup, ana özellikle histoyosit-benzeri hücreler ve daha geniş veziküler nükleuslu dual hücre popülasyonu varlığı olup, bazıları desmin ekspresyonu göstermektedir. Bu son hücre yakın histolojik taklitçi olan dev hücreli reparatif granulomadan ayırımını sağlar. Geri kalan tümör hücreleri değişen oranda CD68 ekspresyonu gösterir. Erken çalışmalarda bu neoplazmin altında COL6A3-CSF1 gen füzyonu (kromozom 1p13 translokasyonu) saptanmıştır. Yaklaşık %20 olgu nondestrüktif seyredir. Tipik olarak yerli normal doku ile birlikte eksizyon önerilmektedir.<sup>29</sup>

## B-Vasküler ve İlişkili Tümörler

a-Akral anjiyoosteoma kutis: Bu durum oldukça tartışmalı olup, klinikopatolojik olarak piyojenik granuloma veya fibro-osseöz lezyon derivesi olmayabileceği de düşünülmektedir. Çoğu literatür ve kitapta değinilmemektedir. Bu terim 2006 yılında 11 olgu serisi şeklinde literatüre girmiş ve en az 3 olgu daha bu adla bildirilmiştir. Bu lezyonlar herhangi bir akral bölgede ve sıklıkla periungual gözlenir. Klinik ve mikroskobik olarak piyojenik granulomaya benzer ve ülserasyon ile epidermal yaka içerir. Ana farklılık mikroskobik olarak kapiller-çaplı damarların lobüler proliferasyonundan çok diffüz proliferasyon gözlenmesi ve osteoblast veya osteoklast olmaksızın veya olarak kemik dokuma dizileri varlığıdır. Histopatolojik bulgular yüseyel olarak parmakların fibro-osseöz tümörlerine benzer. Ancak kapiller içerik ve fibröz komponentle kolaylıkla ayrılır. İmmunhistokimyasal veriler bulunmamaktadır. Bildirilen olgularda benign gidişat tanımlanmıştır.<sup>33</sup>

b-Glomus Tümörü: Oldukça ağrılı ve yaş farkı bildirilmeyen bir tümördür. Çoğu olguda küçük (yaklaşık 1 cm) morumsu nodüller şeklinde gözlenir. Klasik prezentasyonu spontan ağrı (%80), noktamsı hassasiyet (%100) ve soğuk sensitivitesi (%63) triadı gözlenir. Bazı klinik testler glomus tümörü tanısında sensitif ve spesifik olup, bunlar arasında pin testi,

soğuk sensitivitesi testi (Hildreth testi) bulunmaktadır. Bu testler ağrı yanıtını direkt basınç, soğuk dereceler ve kan basıncı değişiklikleri gibi dış uyularla değişimini değerlendirilmektedir. Dermatoskopik muayenede homojen kırmızı-mavi tümör alanlarında içinde çok sayıda dallanan damar yapıları gözlenir. Bu araçlar klinik tanı için kesin olabilmesine karşın, histopatolojik muayenenin yerini alamamaktadır. Glomus tümörü değişik derecelerde yenileyebilirken, glomus aparatı normalde akrall bölgelerde dermiste bulunur. Glomus aparatı arteriyovenöz bileşmelerde bulunup, termoregülasyon boyunca termasta glomus hücreleri bunları perdelemektedir. Vasküler ve glomus hücre komponentleri mikroskobik olarak klinik anlamı olmamasına karşın, glomanjiyoma, glomanjiyomiyoma gibi değişik derecelerde isimler almaktadır. Glomus hücre komponenti yuvalar ve kılıflar içinde, küçük, yuvarlak, uniform keskin sınırlı amfifilik sitoplazma ve koyu keskin sınırlı nükleuslu hücreler içerir. İnce duvarlı damarlar lezyon boyunca dağılır. SMA ekspresyonları miyoid özellikler ve kollajen 4 zarfları içeren bireysel hücreler içerir. Artmış mitotik aktivite (>5/50 HPF), artmış boyut >2 cm ve derin lokalizasyon (muskuler fasya arasında) malign potansiyel sinyaldir. Simplastik değişiklikler glomus tümürlü bazı olgularda tanımlanmış ve malign özellik olarak yorumlanmamıştır. Temel ayırım adneksiyal tümörlerle yapılmalı ve ileri inceleme glomus tümör ailesi karakteristikleri için konulmalıdır. Basit ekzision ana tedavi olarak kalmaktadır.<sup>34</sup>

### C-Karışık Benign Proliferasyonlar

a-Dijital müköz kist: Tek bir klinikopatolojik antiteden çok, mukus içeren lezyonlar arasında sayılabilir. Bu spektrumun en ucu fokal müsinosis, esas olarak agreve versiyonu (miksomatöz tip) iken, diğer ucunu iyi sınırlı fibröz duvarlı bazen eklem aralıklarıyla ilişkili gangliyonik tip oluşturur. Tipik klinik senaryo erişkin kadın hastalarda yoğun, düz yüzeyle, tam dolu nodüllerin el ve ayak dorsallerinde gözlenmesidir. Eklem üzerinde daha fibröz duvarlı (gangliyonik tip) olma eğilimi bulunur. Dermatoskopik muayenede lineer dallar ve kıvrımlı damarlar lezyona basıldığında kaybolur. Miksoid materyal stromal musin olup, kolloidal demir ve Alçıyan mavisi (pH:2.5) ile boyanır. Eksizyon kesin tedavi sağlar.<sup>35</sup>

b-Sklerozan peninöroma: Elleri tercih eden, kadın ve erkekleri neredeyse tüm yaşlarda etkileyebilen bir durumdur. Lezyonlar tipik olarak soliter, parmaklarda ve avuçlarda ağrısız, deri renginde papül, nodül ve 3 cm civarında küçük tümörler şeklinde gözlenir. Kabaca, tümörler fibröz, yoğun yansıtıcı ve sklerotik kollajen içeriği ile karakterizedir. Lezyonal hücreler bireysel olarak veya küçük kümeler veya yuvalar halinde girdapsı veya ipsi konfigürasyondadır. Sitomorfoloji iğnemsiden epiteloide değişen nükleer morfolojidedir. Sitoplazma zor farkedilen amid ve kollajen matris içerir. Histolojik ayırıcı tanıda sklerotik dermatofibroma veya kollajenöz fibroma düşünülmelidir. EMA immunhistokimyası ayrımı yapıp, perinöromadaki lezyonal hücrelerde diffüz ekspresyonu gözlenir. Bunlar benign neoplazmlardır.<sup>28</sup>

### D-Diğer Malign Neoplazmlar

Küçük, fakat değişik antiteler malign neoplazm başlığı altında olup, geniş lokal ekzision (çoğu otör geniş lokal ekzisionu intakt fasyal tabaka veya normal çevre dokunun 1 cm dışına kadar yapılmasını önerir) bu tümörler için minimum tedavi yöntemidir. Daha agresif bakım ise epiteloide ve şeffah hücreli sarkomlar için gerekli olup, hastaların yarısından fazlasında tanıdan 10 yıl sonra ölüm gözlenir ve genellikle progresif rekürrensler acımasızca ortaya çıkmaktadır. İlginç olarak her 2 tümör belirgin bölgesel lenf nodu metastazı yapma eğiliminde olup (hastaların yaklaşık yarısı), sarkomalarda nadir gözlenen bir özellik iken,

burada genellikle akciğerlere hematogen yolla disseminasyon gözlenir. Sonuçta radyografik olarak bölgesel sentinel lenf nodlarının biyopsisi veya lenfadenektomi önerilmektedir. Epiteloid veya şeffaf hücreli sarkoma kemosensitif olup, radyoterapiden orta derecede faydalanır ve radyoterapi sıklıkla yumuşak doku sarkomlarının standart tedavi yaklaşımlarının 1 kısmını oluşturur. İleri hayatta kalım endikasyonu için uygulanır, çünkü dekatlar boyunca rekürrensler gözlenebilir.<sup>28</sup>

a-Akral miksoinflatuvar fibroblastik sarkoma: Miksoinflatuvar fibroblastik sarkomun akral terimini atma eğilimi bulunmakta, çünkü nonakral olgular açığa çıkartılmaktadır. “İnflatuvar miksohyalin tümör” bu antitenin önceki ismi iken, şimdiki adı biyolojik potansiyeli ve açık morfogenezi sonucunda kullanılmaya başlanmıştır. Miksoinflatuvar fibroblastik sarkoma fibroblastik fenotipte düşük dereceli sarkom olup, sıklıkla erişkinlerde ekstremitelerde distallerinde gelişir. Özellikle el gibi parmaklar ve parmak araları bölgeler en sık tutulmaktadır. Lezyonlar sınırsız, genellikle ağrısız, yavaş büyüyen kitleler şeklinde infiltrasyon gösterip, özellikle yumuşak doku bölgelerinde transvers ilerler. Nadiren tümör yüzeyel yayılıp, epidermiste ülserasyonlara ve derin yayılarak kemik dokuda kesişmelere yol açabilir. El lokalizasyonu sıklıkla dev hücreli tendon kılıfı tümörü tanısını alır. Metastatik potansiyeli düşük (%2) iken, rekürrensler oldukça siktir ve hastaların %67’inde bildirilmiştir. Radyoterapi bazı olgularda geniş lokal eksizyonla yapılırken, verileri kısıtlıdır. Kaba muayenede multinodüler lezyonlar birkaç cm çapta ölçülür ve değişen derecede miksoid ve fibröz kesi yüzeyi içerir. Mikroskopik bulgulara paralel şekilde multinodüler lezyonlar fibröz ve miksoid bölgeler halinde değişim gösterir. Tümör hücreleri iğnemi veya epiteloid olabilir. Mikst inflamatuvar infiltrat klasik olup, çok olursa inflamatuvar lezyon tanısını yanlışlıkla alabilir. Mitotik oran genellikle düşük olup, düşük dereceli biyolojik davranış oranı tespit edilir. En farklı bulgu gangliyon-benzeri hücre ve virosit-benzeri hücre sitomorfolojisidir. Ayrıca geniş, vaskuoler “psödolipoblast” hücreler sıklıkla miksoid alanlarda bulunur ve miksofibrosarkomayı andırır. İmmunhistokimyasal çalışmalarda değişen oranlarda CD68, CD34 ve SMA ekspresyonları saptanır. Moleküler çalışmalarda belli olgularda, t(1;10)(p22;q24) translokasyonu genetik imza olarak saptanmıştır. Bu translokasyon, aynı bölgeyi kapsadığı için miksoinflatuvar sarkomu hemosiderik fibrohistiyositik lipomatöz tümör ile ilişkisini gösterir. Hemosiderik fibrohistiyositik lipomatöz tümör erişkin kadınlarda ayaklarda gözlenen benign bir tümördür. Hem miksoinflatuvar sarkom hem de hemosiderik fibrohistiyositik lipomatöz tümörde hemosiderin depolanması, inflamatuvar hücreler ve fibrohistiyosit hücreler bulunurken, hemosiderik fibrohistiyositik lipomatöz tümörde yağ komponent ile virosit-benzeri hücreler gözlenmeyip, güçlü CD34 ekspresyonu ortaya çıkar. Miksoinflatuvar sarkom ve hemosiderik fibrohistiyositik lipomatöz tümör overlapı olan olgular tanımlanmıştır. Altta yatan patobiyoloji bilinmemektedir.<sup>28</sup>

b-Epiteloid sarkoma: Genç erişkin erkeklerde özellikle el ve kol gibi distal ekstremitelerde gözlenmektedir. Klasik veya distal subtipi olarak epiteloid sarkoma ayrılmaktadır. Proksimal subtipi tek bir klinikopatolojik varyanttır. Tümör yüzeyel ve derin lokasyonda olabilir. Yüzeyel lezyonlar “tahta sertliğinde düğüm” olarak tanımlanıp, genellikle mobiliteyi kısıtlamaz, ancak ülser olabilir. Abse, enfekte siğil veya granuloma annulare ile karışabilir. Daha derin lezyonlar sıklıkla daha geniş alanlarda sertlik veya lokalize ağrıya neden olur. Genç hastalarda gözlenmesi, sıklıkla benign tanı almasına yol açarak birkaç ay tanı gecikmesine neden olur. Epiteloid sarkoma 2 nedenle bu ismi alır. Karsinomayı taklit ederek lenf nodlarına metastatik yayılım paternine yol açar. Mikroskopik ve immunohistokimyasal olarak ta karsinomayı taklit eder. Mikroskopik incelemede değişen oranlarda koheziv, poligonal hücreler hacimli sitoplazmada yer alıp, bazen nekroz bölgesi etrafında dalgalar

halinde gelişme gösterirler. Epiteloid fenotipte immunhistokimyasal olarak genellikle diffüz formda açık bir şekilde sitokeratin veya EMA ekspresyonu saptanır. Olguların yaklaşık yarısından fazlasında CD34 ekspresyonu gözlenir. Anahtar belirteç tüm tümör boyunca diffüz ekspresyon kaybı gözlenen INI1 iken, normal hücrelerde ise ekspresyonu saptanır. INI1 ekspresyon kaybı immunhistokimyasal olarak 22. kromozomda SMARCB1/INI1 gen aberrasyonunu yansıtır ve SMARCB1/INI1-eksik neoplazm ailesinin karakteristik özelliğidir.<sup>28</sup>

c-Şeffaf hücreli sarkoma: Geçmişte “yumuşak kısımların melanoması” olarak tanımlanan bu durum, translokasyon-içeren sarkom olduğundan dolayı şeffaf hücreli sarkom olarak bilinmektedir. Şeffaf hücreli sarkom, sık gözlenen epiteloid sarkom olup, genç erişkinlerde ekstremitelerde bulunur ve açık bir cinsiyet baskınlığı bulunmayan bu tablo üst ekstremitelerden çok alt ekstremiteleri tutmaktadır. Ayak en sık tutulan bölge olup, non-fluktant, hafifçe mobil şişlik veya kitle şeklinde genellikle tendon veya aponözleri tutar. Bazı hastalar hassasiyetten şikâyet eder. Kitleler yavaş büyüyüp, bazen oluştuktan yıllar sonra tanı konur. Yavaş büyümeyle birlikte çepeçevre ve ortalama çapta (genellikle <4 cm) olmasıyla kolaylıkla benign lezyon olarak tanı alır. Mikroskopik incelemede epiteloid veya fuziform hücrelerin değişik şeffaf sitoplazmayla kılıf ve yuvalar oluşturmaları göze çarpar. Sıklıkla sitoplazma, şeffaf olmaktan çok eozinofilikten amfofilik görünüme değişebilmektedir. Hassas fibröz septalarla sıklıkla tümör yuvaları ayrılır. Nükleus veziküler ve nükleolus baskındır. Melanin olabilir. Multinükleer hücreler oluşabilirken, melanomada bu saptanmaz. Sıklıkla translokasyon-içeren sarkomlarda neoplastik hücreler monoton ve uniformite, melanomun tersine bulunup, genellikle daha çok pleomorfizm gözlenir. Şeffaf hücreli sarkom tüm melanom panelini SOX10 dahil eksprese eder. EWSR1 gen translokasyonu %90’ dan fazla olguda gözlenirken, hiçbir melanom olgusunda saptanmamıştır. Nadiren translokasyon taşıyan şeffaf hücreli sarkom olgularında BRAF veya NRAS mutasyonları tespit edilebilmektedir. Şeffaf hücreli sarkom ve melanom arasında fenotipik overlap olabildiğinden dolayı, tüm ekstrakutanöz melanotik tümörlerde EWS gen rearanjmanı yapılmalıdır.<sup>28</sup>

E-Mikozis Fungoides: Mikozis fungoides en sık gözlenen primer kutanöz T hücreli lenfomadır. Bu tablo geniş spektrumlu klinikopatolojik belirtilerle farklı dermatozları taklit edebilir. Histopatolojik varyantları arasında spongiyoz nadir bulgu olup, spongiyotik mikrovezikülasyon özellikle az gözlenmektedir. Müsinöz depolanma, follikülotropik MF varyantında follikülosebase ünitede sık ortaya çıkarken, epidermiste nadir tanımlanmıştır. Literatürde ekzematöz palmoplantar erupsiyon şeklinde başlayan histolojik, immunokimyasal ve moleküler çalışmalarla MF tablosu olduğu gösterilen ve epidermal mikrovezikülasyonda müsinözün eşlik ettiği tablolar bulunmaktadır. Hafif spongiyoz yama ve plak evre MF olgularında oluşabilir. Yoğun mikrovezikülasyon ve belirgin spongiyoz ise nadirdir. Saphiro 222 MF biyopsisinde %6 oranında orta dereceli spongiyoz saptarken, belirgin spongiyoz gözlememiştir. Epidermal müsin depolanması spongiyoz derecesiyle orantılı bulunmuştur. Erica ve ark, ekzematöz palmoplantar lezyonlarla karakterize follikülotropik MF olgusu bildirmişlerdir. Akral MF tanısı atipik CD4+ lenfositik infiltrasyon ve monoklonal TCR gama rearanjmanı piki ile konulabilir. Müsin üretimleri MF olgularında spongiyoz ve mikrovezikül oluşumuna neden olabileceği düşünülmektedir. Epidermal müsin üretimleri de transforme T lenfositlere migrasyon yoluyla sağlayabileceği düşünülmektedir.<sup>36</sup>

F-Akral Lentiginöz Melanoma: Akral lentiginöz melanom Asyalılarda en sık gözlenen melanom tipidir. Geleneksel olarak agresif seyri yüzünden diğer subtiplere göre kötü seyrettiği düşünülmektedir. Klinik olarak ALM koyu, kahverengi siyah plaklar şeklinde değişik renklerde, düzensiz sınırlı, çoğunlukla avuç içi, ayak tabanı veya tırnak matriksinde gözlenebilmektedir. Histopatolojik olarak ALM tipik geniş atipik melanosit proliferasyonu şeklinde dermoepidermal bileşke boyunca lentiginöz saçılmış paternde diffüz yayılım gösterir. Özellikle erken dönem ALM' da sadece atipik lenfosit proliferasyonu epidermiste sınırlı olarak varsa ALM in situ tabiri kullanılır. Reed, ALM olgularında 3 yıllık sağ kalım oranını %11 olarak tespit etmiştir. Kötü sağ kalım oranı, ALM' un agresif davranışıyla ilişkisi bulunmaktadır. Ayrıca son çalışmalarda geç tanı koymanın kötü prognoza yol açtığı saptanmıştır. Erken evrede ALM' u tespit etmek prognozu düzeltebilir, ancak radyal büyüme fazı gösteren bu hastalarda nadiren yapılabilir. Histopatolojik olarak çoğu örenkte belirgin hücresel atipi veya dermal invazyon olmaksızın atipik melanositlerin saçılmış proliferasyonu gözlenir. Bununla birlikte bazı lezyonlar uzun bir peryot sonrası papiller dermise inerek invaziv evreye geçer. Melanositlerde sitoloji atipi gözlenmesi, ALM in situ tanısı için yeterli değildir. Melanositik proliferasyon paterni, dermal inflamasyon ve klinikle korelasyon ALM in situ tanısının doğru tanısı için gerekmektedir. Bu olgularda diğer alanlarda daha fazla biyopsi alınıp tam tanı konması ve erken tam eksizyonun ALM in situ tanısıyla uyumlu olabileceği tavsiye edilmektedir. Klinik öykü, histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemeler de tanıda önemlidir. Histopatolojide melanositik proliferasyon paterni, pagetoid yayılım, reaktif epidermal hiperplazi ve dermal inflamasyon aranırken, tam melanositik proliferasyon paternini doğrulamak için Melan-A, HMB-45 ve anti-S-100 antikorları ile immunohistokimyasal boyama yapılabilir. Reed 1976 yılında ALM' u akral pigment lezyonlar şeklinde, lentiginöz büyüme fazının aylar veya yıllar sürdüğü ve dermal invaziv evresiyle çok agresif malign kutanöz tümör şeklinde tanımlamıştır. ALM, lentigo malign melanomun (LMM) bazı özelliklerini taşımasını karşın, biyolojik davranışının daha agresif olduğu düşünülmektedir. LMM, 10-20 yıl gibi uzun radyal büyüme fazı olan bir durum iken, ALM' da radyal büyüme fazı çok kısa olup hızlıca vertikal büyüme fazına geçer. Asyalılarda nadir olgular şeklinde akral deride atipik melanositik lezyonlar olarak histolojik ince melanositik değişiklikler gösterirken, klinik olarak açık melanom şeklinde gözlenebilmektedir. Nogita ve ark, Japon 4 kadında ayakta malign pigment lezyon tanımlayıp, klinik olarak irregüler kenarlı ve farklı pigmentasyonlarla ALM in situyu taklit eden ve histolojik olarak sadece fokal melanositik hiperplazi ve bazal tabakada minimal sitolojik atipi gözlemiştir ve ayağın atipik melanosisi (AMOF) olarak adlandırmışlardır. Sonra benzer olgular uzun klinik öyküde ardışık olarak tanımlanmaya başlamıştır. Kılınc Karaarslan ve ark, 10 yıllık öyküye sahip ayak tabanı lezyonu olan 62 yaşında olguda, lezyon klinik ve dermoskopik olarak melanomla uyumlu çıkmıştır. Bununla birlikte histopatolojide ince saçılmış atipik melanositlerle melanoma in situ tanısı konamamıştır. Chiu ve ark 39 yaşında bir kadında benekli pigment lezyonu 10 yıldan fazla sürede olduğunu gösterip, klinik melanom olgusu olmasına karşın, histopatolojik incelemede minimal atipili melanosit sayısında artış saptamışlardır. Chiu ve ark AMOF olgularını ALM in situ tanısının öncül fazı olduğunu düşünmektedir ve bu olguların klinik ve dermoskopik ALM kriterlerini karşıladığını ileri sürmektedir. Klinik ALM tanı kriterleri 7 mm çaptan büyük akkiz, düz ve yoğun pigment lezyon varlığıdır. Histopatolojide, dağılık minimal atipik melanosit proliferasyonu varlığı patoloji uzmanına ALM in situ tanısı yerine atipik melanosit proliferasyonu tanısı koymasına yol açar. Yazarlar AMOF' u invaziv tümör büyüme fazının bir bölümü olarak çok erken evre ALM in situ şeklinde adlandırmaktadır.<sup>37</sup>



G-Metastatik tümörler: El ve bileklerde metastatik tümörler nadir olup, iskelet metastatik lezyonlarının %0.1' ini oluşturmaktadır. Biyokimyasal beağumlu yollarla kemik metastazları, elin distal ekstremitelerinde el ve bilek üzerinde küçük kitleler şeklinde akrometastaz olarak meydana gelir. Eldeki dermatolojik ve yumuşak doku değışiklikleri gizli malignitenin paraneoplastik belirtisi olabilir.<sup>38</sup>

H-Paraneoplastik akral dermatozlar: İç organ malignitelerinde spesifik deri bulguları arasında kutanöz metastazlar ve paraneoplastik dermatozlar yer almaktadır. Paraneoplastik dermatozlar bazen akral bölgelerde gözlenip, altta yatan maligniteden önce, sonra veya maligniteyle birlikte oluşabilir. Sık gözlenen paraneoplastik akral dermatozlar aşağıda belirtilmektedir.<sup>38-39</sup>

a-Akantosis nigrikans maligna: Akantosis nigrikans nadiren maligniteyle birlikte oluşabilir ve bu durumda akantosis nigrikans maligna tabiri kullanılır. Akantosis nigrikans genç erişkinlerde maligniteye eşlik etmiyorsa yavaş ilerlerken, yaşlılarda gözlenip ani ve yaygın bir şekilde ortaya çıkarsa malignite eşlik etmesi sıktır. Yaygın lezyonlar akral bölgelere yayılabilir. Akral akantosis nigrikansda malignite sık oluşup, dirsek, diz, eklem sırtları ve ayak dorsallerine doğru yayılır.<sup>38</sup>

b-Akkiz pakidermatoglifi (Tripe palm, işkembe avuç içi, akantosis palmaris): Akkiz pakidermatoglifi sıklıkla gastrik ve pulmoner malignitelerde, daha nadiren ise meme ve genitouriner kanserlerde ortaya çıkar. Lezyonlar sarımsı, kadifemsi, palmar bölgede diffüz hiperkeratozla karakterizedir. Lezyonlar intestinal villözitelere benzediğinden “tripe palm” yani “işkembe avuç içi” olarak adlandırılır. Hastalık akantosis nigrikans maligna ile birlikte olabilir. Akkiz pakidermatoglifi erkeklerde herhangi bir yaşta predileksiyon gösterebilir.<sup>38</sup>

c-Akrokeratosis paraneoplastika Bazex (APB): Nadir bir hastalık olup, zorunlu paraneoplastik dermatozlar içinde yer alan, sıklıkla üst solunum yolu skuamöz hücreli kanseri ve metastatik servikal lenfadenopati ile ilişkili bir tablodur. Hastalık akral bölgelerde morumsu eritemoskuamöz değışiklikler ile karakterizedir. Bu tablo ilk olarak 1965 yılında Bazex tarafından tanımlanıp, şimdiye kadar 160 üzeri olgu bildirisi yapılmıştır. Deri değışiklikleri bu malignite değışikliklerinden birkaç yıl önce olabilmektedir. Alttaki hastalığın spesifik belirteci olabildiğinden tanısı önemlidir. Sıklıkla ağız, larinks, farinks, trakea, özefagus ve akciğer skuamöz hücreli kanserli olgularda olur. İzole duktal meme kanseri, kolanjiosarkom, kolon adenokanseri ve Hodgkin hastalığında da tanımlanmıştır. Kanserden 2-6 ay önce belirtiler oluşurken, nadiren birlikte gözlenir. Akrokeratosis paraneoplastika sıklıkla erkeklerde 40 yaşlarında oluşur. Lezyonlar viyolase keratoderma şeklinde olup, bazen bül gözlenir. Başlangıç lezyonlar el ve ayak distalinde gözlenirken, sonradan tüm el-ayal ve tırnaklar etkilenebilip subungula hiperkeratoz, onikoliz ve onikodistrofi gelişebilir.<sup>39</sup>

d-Palmopantar keratoderma (tylosis): Akkiz veya kazanılmış olabilir. Lezyonlar palmopantar hiperkeratosis ile karakterizedir. Sıklıkla özefagus skuamöz hücreli kanseri eşlik eder. Bu gibi ilişkiler herediter olabilir, olgularda 17q24 gen lokusu tespit edilmiştir.<sup>38</sup>

e-Diğer akral paraneoplastik dermatozlar: Diğer paraneoplastik akral dermatoz listesi geniş olup, akkiz iktiyozis, paraneoplastik pemfigus, malignite eşlik eden pemfigus, piyoderma gangrenozum, pitriyasis rotunda, Sweet sendromu, lupus eritematosus, skleroderma, dermatomyozit, akkiz reaktif perforan kollajenosis, vitiligo ve jeneralize kaşıntı yer almaktadır.<sup>38</sup>

f-Malignitede Tırnak Değişiklikleri: Malignite ile ilişkili tırnak değişiklikleri arasında çomak parmak yapısı parmağın yumuşak dokusunun distal segmentlerinde bulboz genişlemesi şeklinde gözlenebilir. Akciğer hastalığıyla sık ilişkili bir bulgudur. Akkiz çomak parmak gastrointestinal veya akciğer kanserinde gözlenir. Patogenezi bilinmemekle birlikte, nörojenik, hormonal ve şant gelişimi nedeniyle parmak ucu damarlarında vazodilatasyon sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Sarı tırnak sendromu nadir gözlenip, tırnak değişiklikleri, lenfödem, plevral efüzyon ve kronik respiratuvar yol infeksiyonları ile karakterizedir. Tırnak değişiklikleri arasında sarı renk değişiklikleri, kalınlaşma ve uzamada yavaşlama yer alır. Bu gibi sarı renk değişiklikleri akciğer kanseri, meme kanseri, non-Hodgkin lenfoma, melanoma ve endometriyal kanserlerde gözlenebilir.<sup>38</sup>

f-Paraneoplastik akral vasküler sendrom: Maligniteye eşlik eden akral vasküler sendrom nadir bir tablodur. Literatürde 70 civarı olgu bildirilmiş olup, bunların 40 tanesinde gangren, 16 tanesinde akrosiyanoz ve 12 tanesinde ise Raynaud fenomeni saptanmıştır. Erkek/kadın oranı 0.9 civarı ve ortalama yaş ise 60 civarıdır. El parmakları %95 olguda etkilenirken, en sık adenokarsinom saptanır (%40) ve metastaz ise %40 olguda mevcuttur. Olguların yarısında tümör tedavisinden sonra akral vasküler sendrom gerilemektedir. Hastaların %45 kadarı 2 yıl içinde kaydedilirken, 6 olgu prostosiklin infüzyonunda fayda görmüştür. Özellikle yaşlı erkeklerde genel nedenler altta yatmıyorsa akral vasküler sendromun neoplastik orjinli olabileceği akıldta tutulmalıdır.<sup>38</sup>

g-Akral persistan müsinosis: Nadir gözlenen bu tabloda dermisin mediyal tabakalarında musin depozitleri gözlenmektedir. Rongioletti ve Rebora sınıflamasında spesifik kutanöz müsinözler arasın yer alır. Erken çocukluk çağlarında başlayabilen bu tabloda ANA pozitifliği de eşlik edebilmektedir. Laboratuvar inceleme yapılması zorunludur.<sup>40</sup>

h-Akral iktiyosiform müsinosis: Literatürde 2 Japon kadında alt ekstremitelerde lateralinde iyi sınırlı iktiyoziform plak gelişimi tanımlanıp, müsin depolanmaları pretibiyal mikrosödemde gözlenen bölgenin tersine papiller dermiş boyunca gözleendiği tespit edilmiştir. Bu 2 olguda Sjögren sendromu birlikteliği de gösterilmiştir. Bir olguda anti-mikrozomal ve anti-troglobulin antikoru saptanıp Hashimoto troiditi tanısı konmuştur. Kutanoz müsinöz tanlosu akral bölgelerde ve iktiyoziform görünümde papiller dermiste olduğu da belirtilmiştir.<sup>41-42</sup>

## 6-Akral Belirtili İlaç Erupsiyonları

a-Mor eldiven (Purple glove) sendromu: Fenitoin 1956'dan beri konvülsiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Acil servisler ve hastanelerde intravenöz olarak izole konvülsiyon veya nörocerrahi işlemlerinde, oral medikasyon almayan kişilerde tercih edilmektedir. İntravenöz fenitoin uygulamasının kutanoz yan etkileri olması bilinmesine rağmen, 1984 ve 1992 yılında ilişkili olarak "mor eldiven sendromu" şeklinde Hanna tarafından tanımlanan tablo bulunmaktadır. Nadir gözlenmesine karşın, intravenöz fenitoin uygulamasında korkulan komplikasyon olabilir ve ekstremitelerde eldiven tarzında şişlik ve mor renk değişikliğine yol açabilir. Prospektif çalışmada bu sendromun sıklığı intravenöz fenitoin kullanımında %1.7 bulunmuş, ancak fenitoin enjeksiyonlarında %1.7-5.9 arası sıklığında değişiklik saptanmıştır. Tam fizyolojik mekanizması bilinmemekte olup, doku hasarı, ekstrasvazasyon veya trombotik olay nedeniyle gelişebileceği açıklanmıştır. En açık ihtimal olan fenitoin ekstrasvazasyonu, venöz sisteme intravenöz girişle dislokasyon, uygun olmayan intravenöz çizgi gibi damarda dislokasyona yol açabilecek durumları düşünülmesine karşın, bu sendromda damara uygun giriş ve çizgi dışına taşırmama gibi bulgular vardır. Bu spekülasyon



yonu dışlayan, oral fenitoin alımında da bu mor eldiven sendromu tablosunun görülebilmesidir. Bir teoride fenitoinin eriyebilirliğinin eksikliği bulunup, hasta kanına temastan sonra presipitasyon oluşabilmesidir. Bu presipitasyon tıkanma ve ilacın yumuşak dokulara göllenmesiyle vazokonstrüksiyon ve nekroza yol açabilir. Diğer teori ise fenitoinin pH' sı olup, zayıf asidik olmasıdır. Formülasyonu yalnız yüksek pH değerlerinde eriyebilir olup, suda erimez. Sodyum hidroksit solüsyona bu nedenle eklenir. Üstelik propilen glikol ve etanol eriyebilirliği artırabilir. Alkalın solüsyon vazokonstrüksiyonu ve damar trombozunu uyarabilip, endotelial hücre bileşkelerinde intersitisiyel kırılmalara yol açan göllenmeye neden olabilir. Yumuşak dokuya nasıl maruz kalmasına bakılmaksızın, fenitoin proteinlere bağlanabilir ve intersitisiyel onkotik basıncı artırarak irritasyon ve doku ödemeine yol açar. Mor eldiven sendromunda doku hasarının ilerlemesi 3 basamakta oluşur. İlkinde karakteristik mavimsi-mor deri değişikliği intravenöz uygulamadan 2-12 saat sonra oluşur. İkinci evrede infüzyondan 12-24 saat sonra, diskolorasyonun tüm parmaklara, el ve kola periferel yayılması gözlenip, deride bül gelişimiyle de birlikte gözlenebilen ödem, soyulma ve ülser ortaya çıkabilir. Üçüncü evrede belirtileri haftalar veya aylar içinde genellikle gerileyip, gerileme diskolorasyon dış bölgelerden başlayıp hasarın orijinal başlama bölgesine doğru ilerler. Nadiren mor eldiven sendromu, nekroz, iskemi, vasküler kompresyon veya kompartman sendromuna ilerleyebilir. Mor eldiven sendromunu tanımak, erken tedavinin başlanması fenitoinin erken kesilmesi yumuşak doku hasarını ve sekel bırakmasını önleyebilir. Mor eldiven sendromunda ayırıcı tanıları arasında sellülit, nekrotizan fasit, intravenöz damar malfonksiyonu ve ilaç toksisitesi, arteryel oklüzyon, venöz tromboz, tromboflebit, Raynaud fenomeni, Buerger hastalığı ve poliarteritis nodoza bulunur. Başlangıç destekleyici tedavileri arasında fenitoin infüzyonunu hemen kesmek, ağrı tedavisi, etkilenen ekstremitenin elevasyonu, kompresyon, masaj ve narince ısıtma yer alır. Erken konservatif tedaviler ciddi nekroz gelişimini önler. İntradermal hyaluronidaz, topikal nitrogliserin ve brankiyal pleksus bloğu konservatif tedavilerle kombine uygulandığında orta derece başarı sağlayabilir. Ciddi mor eldiven sendromunda deri greftleri, fasiyektomi veya ampütasyon gerekebilir. Doğru dozda ilaç uygulama (15-20 mg/kg vücut ağırlığı), oranı 20 mg/dakikadan düşük tutmak (yavaş infüzyon hızı), geniş kanülle (20 gauge veya daha geniş) geniş çaplı vene uygulama (el sırtı gibi küçük ven içeren distal ekstremitede değil) gibi uygulamalar düşük mor eldiven sendromu riskiyle ilişkilidir. Fenitoinin normal serum fizyolojikle dilüsyonu (konsantrasyonu 6.7 mg/ml' de tutmak) flebit sıklığını düşürüp, mor eldiven sendromu riskini azaltır. Fosfenitoin kullanımı, fenitoinin ön ilacı olup, yüksek riskli hastalarda tercih edilebilir. Çünkü fenitoinde daha az toksik olup, ekstremiteleri daha az ağrılı, daha az alkalın ve propilensiz kendi kendine eriyebilir bulunmuştur. Yaygın fenitoin kullanımı yüzünden sağlık bilimi öğrencileri, pratisyenler ve hemşireler bu antiteyi öğrenmeli ve fenitoin uygulayıcıları bu yan etkiyi önlemek için dikkatli uygulama eğitimleri almalıdır.<sup>43</sup>

b-Kemoterapi ajanı reaksiyonları (Tablo 2): Kemoterapi ajanları iyi tanımlanmış mukokutanöz yan etkiler yapabilirken, bazen akral bölgeleri de etkiler. Çoğu olguda kutanöz reaksiyonlar potansiyel hayat kurtarıcı tedavileri durdurmayı gerektirmez. Bununla birlikte bu reaksiyonların tespiti hem dermatolog hem de onkologlar için uygun tedavi ve kemoterapiyi kesintiye uğratmamak için kanserli hastalar açısından önem taşımaktadır.<sup>44</sup>

Akral Eritem (El-ayak sendromu veya akral eritrodistestezi): Bazı ilaçlar parmaklarda eritem, şişlik ve ağrıya neden olabilir. El-ayak sendromu simetrik, iyi sınırlı palmoplantar eritemle karakterize olup, bül ve ülser gelişimi gözlenebilir. Patojenik mekanizması açık değildir. En önemli etkenler arasında 5-fluoro urasil, sitarabin, doksorubisin, hidroksiüre, metotreksat, merkaptopurin, siklofosamid, doketaksiel ve mitotan yer alır. Eller ayaklara

göre daha yaygın tutulur. Reaksiyon tedavi sonrası 1-14 gün sonra başlayıp 1-2 hafta içinde sonlanır. Etki doz ilişkili olup, tedavinin her siklusunda tekrarlamasına karşın, zarsızdır. İnfiltrate plaklar deskuamasyon ve postinflamatuvar hiperpigmentasyonla spontan geriler. Sorafenib ve sunitinib gibi multikinaz inhibitörler hafifçe el-ayak reaksiyonlarından farklı, el-ayak deri reaksiyonu şeklinde ödem, hiperkeratotik lezyonlar ve yüzeysel büllerle tipik eritemli periferik halo ile çevrili lezyonlara yol açabilmektedir. Lezyonlar sıklıkla parmakların fleksural yüzeylelerini, avuç içi ve ayak tabanı basınç noktalarını ve topukları etkiler. Tam mekanizması bilinmemektedir. İnsan keratinositleri üzerindeki platelet-derive büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) ve c-KIT reseptörlerinin multihedefli kinaz inhibitörleriyle (MKIs) inhibisyonu nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Ter bezlerinden ekskresye edilen MKIs deride direkt toksisiteye yol açıp, el ve ayaklarda hassasiyetle seyreden bu reaksiyonlara neden olur. Kemoterapiyle uyarılan akral eritem yüksek doz kemoterapi uygulamasında nadir gözlenen bir deri reaksiyonu olup, el ve ayak tabanlarında ağrılı eritemli lezyonlar şeklinde gözlenmektedir. Dosetaksel gibi antikanser ilaçlar bu tip akral eritem benzeri döküntülere yol açabilir. Bazen yaygın olup, ağrı ve hissizlik gibi eritodissestezi tablolarına da yol açabilmektedir. Toler edilmeyen ağrı nedeniyle hastalar tedavi ihtiyacı duyabilmektedir. Tedavi seçenekleri arasında topikal veya sistemik steroidler, bacak elevasyonu, lezyonlara soğuk kompres uygulaması yer alır. Topikal steroidler oklüzyonla da verilebilir.<sup>43</sup>

Akral pigmentasyon değişiklikleri: Geniş bir grup akral pigmentasyon değişiklikleri kemoterapi ajanlarıyla oluşabilir. Özellikle bleomisin, siklofosfamid ve doksorubisin gibi bazı ajanlar akral hiperpigmentasyona neden olurken, diğerleri güneş gören bölgelerde koyulaşma ve fotosensitiviteye yol açabilmektedir. En dramatik değişiklik bleomisinle ilişkili kamçı şeklinde hiperpigmentasyon olup, dermal melanin depozisyonu kamçı şeklinde geniş ahtapot saldırısı benzeri izlere yol açar. Diğer kafa karıştırıcı reaksiyon 5-fluoro urasil ile tedavi edilen hastalarda gözlenen ven üzerinde yerleşen kutanöz hiperpigmentasyondur. Bazı hastalarda tedavi boyunca boyunca yeni melanositik nevüs gelişimi gözlenir. Diğerlerinde ise multiple longitudinal pigment tırnak çizgileri gözlenip, tırnak kıvrımlarında melanosit aktivitesi özellikle bleomisin ve metotreksatla artabilmektedir. Tırnak değişiklikleri tablo 1' de verilmiştir.<sup>43</sup>

Ekstravazasyon reaksiyonları: Birçok tedavi ajanı hayli toksik olup, şayet intravenöz infüzyon sırasında ekstravaze olursa belirgin hasar meydana gelebilir. En kötü reaksiyonlar doksorubisin ve daunorubisin ile gözlenirken, vinkristin, vinblastin ve aktinomisin D ile de oluşabilir. Ağrı, eritem ve şişlik ilk belirti iken, bu belirtiler infüzyon sırasında olursa işlem durdurulmalıdır. Ekstravazasyonun minör varyantı toksik flebittir. Kutanöz reaksiyonların kanser hastalarında önlenmesi ve tedavisi, hastaların yaşam kalitesini düzelterek, gereksiz tedavi verilmesini önleyebilmektedir. IgE-ilişkili hipersensitivite reaksiyonları en iyi intradermal testlerle önlenmekte, antihistamin ve kortikosteroidler gibi premedikasyonla birlikte uygulanmaktadır. Makülopapüler dermatit topikal steroidler ve yaygın tutulumda kısa süreli oral steroidlerle kolayca tedavi edilebilir. Yüksek potent topikal steroidler el-ayak sendromunda kullanışlı olup, topikal üre gibi keratolitikler veya ağrı kesicilerle kombine edilebilir. El ve ayakları soğutma için buz paketleri doksorubisin veya taksan kemoterapisi öncesi ve sırasında uygulandığında el-ayak sendromunu ve tırnak değişikliklerini vazokonstrüksiyon ile azalttığı saptanmıştır. Kemoterapiye bağlı hiperpigmentasyon değişiklikleri renk açıcı ve güneş koruyucu ajanlarla tedavi edilebilir.<sup>44,45</sup>

c-Asitretinle İlişkili Akral Hemorajik Lezyonlar: Darier-White Hastalığı otozomal dominant kalıtmalı genellikle seboreik bölgelerde lokalize keratotik papüllerle karakterize bir tablo-

**Tablo 1.** Vasküler dermatozlar**A-İmmun-kompleks bağımlı küçük damar vaskülit**

1. Kutanöz küçük damar vaskülit
2. HSP (IgA vaskülit)
3. Kriyoglobulinemik vaskülit
4. Ürtikeryal vaskülit

**B-Diğer küçük damar vaskülitleri**

1. Kollajen vasküler hastalığı ilişkili vaskülit
2. Septik vaskülit

**C-ANCA küçük damar vaskülit**

1. ANCA vaskülit
2. Mikroskopik polianjit
3. Polianjiitli granülomatosis (Wegenr granülomatosis)
4. Polianjiitli eozinofilik granülomatosis (Churg-Strauus sendromu)

**D-Orta damar vaskülit**

- Poliarteritis nodoza

**Önemli Vaskülit Taklitçileri**

1. Purpura fulminans
2. Embolik durumlar (Septik emboli, sağ atriyal miksoma, kolesterol embolisi), endotelial ve riketsiyal infeksiyonlar), ektima gangrenozum
3. Lenfositik vaskülit (Liken aureus ve Schamberg hastalığı gibi pigmente purpuralar<sup>9</sup>)

dur. Zavattaro ve ark, hipretrofik Darier-White hastalığı olan 84 yaşındaki bir bayan olguda asitretin tedavisi başladıktan birkaç ay sonra palmoplantar bölgede hemorajik vezikül gelişimi gözlemişler ve tedavi kesilmesinden sonra lezyonlarda gerileme saptamışlardır. Benzer şekilde etretinatla ayak tabanı ve el dorsallerinde hemorajik bül gelişimi olan olgular da Darier hastalarında tanımlanmıştır. Psoriasis hastalarında da retinoidle ilişkili hemorajik lezyonlar oluşabilmektedir. Retinoik asitin VEGF gen ekspresyonu transkripsiyonunu aktive ettiği ve VEGF' in endotelial hücrelerde permeabiliteyi değiştirerek buna yol açabildiği düşünülmektedir. Darier hastalarında da boş intraepidermal lakünelara, oral retinoidle ilişkili endotelial permeabilite artışı sonucu serum ve kırmızı kan hücreleri geçerek hemorajik bül gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir. Bu tip hemorajik lezyonlar asitretinin potansiyel yan etkileri arasında düşünülmesi gerektiği ileri sürülebilir.<sup>22</sup>

d-Akrodini (Pembe hastalık): İdrarda artmış civa seviyesiyle tanısı konan akrodini tablosunda gingivitis, el ve ayaklarda soyulma ile karakterize akral erupsiyon tipiktir.<sup>46</sup>

## 7-İnfeksiyonlar

### I-Fungal İnfeksiyonlar

Fungal infeksiyonlar vücutta farklı anatomik bölgeleri ve derinin farklı tabakalarını etkileyip yüzeysel, subkutanöz ve derin dokular, ayrıca tırnak plağı ve tırnak yatağı gibi alanları etkilemektedir. Ayaktan hasta kliniklerine %10 kadar fungal infeksiyon başvurmaktadır. Yüzeysel fungal infeksiyonlar, dermatofit, kandida, Malessezia türleri gibi değişik fungal organizmalarla ortaya çıkar. Dermatofitler deri ve tırnak gibi keratin içeren yapıları invaze edebilir. Dermatofitlerin yol açtığı infeksiyonlar dermatofitoz veya tinea olarak adlandırılır.

Subkutan ve derin fungal infeksiyonlar yüzeysel infeksiyonlardan farklı klinik belirtilere yol açabilir. Dermatofitler tipik olarak Trikofiton, Mikrosporom ve Epidermofiton şeklinde 3 sınıfta olmak üzere Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık fungal infeksiyon nedenini oluşturur. Yaklaşık 50 dermatofit türü insanlarda infeksiyona yol açarken, yaşadığı ortama göre antropofilik, zoofilik ve jeofilik 3 tipe ayrılmaktadır. Zoofilik ve jeofilik dermatofitler daha akut ve inflame infeksiyonlara yol açmasına karşın, antropofilik dermatofitler daha hafif klinik belirtilere yol açar. Konakta inflamatuvar yanıt fungusu karşı gelişen doğal immunité ile belirlenirken, organizmanın derin invazyonu inflamasyonu arttırmaktadır. Antikorlar ve gecikmiş hücresel immün yanıt inflamatuvar süreçte birlikte rol oynar. İnflamasyonun şiddeti yaş, cinsiyet, sağlık durumu, aldığı medikasyon ve konağın genetik yatkınlığı ile ilişkilidir. Aşağıda akral dağılımlı kutanöz yüzeysel infeksiyonlar anlatılacaktır.<sup>47</sup>

## Yüzeysel Fungal İnfeksiyonlar

### 1-Tinea Manum

El ve ellerin fungal infeksiyonu olan bu tabloda, farklı klinik bulgular bulunabilmektedir. En sık gözlenen avuç içi ve parmakların diffüz hiperkeratozudur. Olguların yarısında unilaterale tutulum ortaya çıkar. Fleksural kıvrımlar tipik olarak tutulur. Tinea manum çocuklardan çok erişkinleri tutar ve genellikle unilaterale tutulum bilaterale tinea pedis ile birlikte gözlenir. Bu dermatofitik infeksiyon, "2 ayak-1 el sendromu" olarak bilinmekte olup, ilk kez 1936 yılında ulusal bir dergide tanımlanmıştır. Yazarlar "Trikofiti palmari et plantari" olarak bilinen el içi ve ayak tabanında trikofiton formu olarak tespit etmişlerdir. Sonradan, yazarlar mikroskopik muayene ve organizma kültürü uygulamış, ancak tek bir eli tutma mekanizmasını açıklayamamışlardır. Dorsal ve palmar el yüzeylerinin iki tarafı da etkilenir. Elin dorsal yüzeyinin klinik özellikleri tinea korporise benzerken, avuç içi tinea infeksiyonu tinea pedisin keratotik formuna benzer. Tipik olarak tinea manum hafif eritem ve el palmar yüzeylerinde diffüz soyulma gösterir. Tinea manumlu hastalarda kaşıntı oluşabilir. Tinea manum çoğunlukla mokasen-tip tinea pedise eşlik eder. Avuç içi ve parmaklarda diffüz hiperkeratoz varken, çoğunlukla bir elde bulunur. T rubrum, T mentagrofites ve Epidermofiton flokkosum temel yol açan ajanlardır. Deri belirtilerine ilave olarak, etkilenen elde tırnak tutulumu olabilir ve bu bulgu tanıya yardımcı olabilmektedir. Kontakt dermatit, dishidrotik ekzema, atopik dermatit ve psoriasis gibi inflamatuvar hastalıklardan ayrılmalıdır. Bazı yazarlara göre her 2 elde birden fazla veya tüm tırnaklarda tutulum varsa, özellikle proksimal onikomikoz subtipinde hastalar immunsupresyon ihtimalini düşünmelidir. Tinea manum, saç-sakal bölgesi dışında, en sık yüzeysel dermatofit infeksiyonlarında kullanılan ketokonazol, ökonazol, oksikonazol, sulkonazol, klotrimazol, terbinafin, siklopiroks ve butenafin gibi topikal antifungallerle tedavi edilebilir. Nistatin dermatofit infeksiyonlarında etkili olmamasına karşın, Kandida türlerine karşı etkilidir. Topikal antifungaller krem, jel, sprey ve toz olarak bulunur. Etkilenen alanlara günde 2 kez 1-2 cm lezyon dışını içerecek şekilde lezyonlar kaybolana kadar kullanılması önerilmektedir. Sistemik tedavi nadiren gereklidir. Araştırmacılar 1 haftalık 2x200 mg itrakonazolün çok etkili olduğunu saptamışlardır. Diğerleri 4 hafta 100 mg itrakonazol ve 400 mg 1 haftalık itrakonazol tedavilerini tinea manumda etkili ve iyi tolere edilebilir bulmuşlardır. Araştırmacılar ilk kez bildirilen T verrukozumun yol açtığı tinea manum bülloza olgusunu 1 ay günde 250 mg terbinafin tedavisiyle tedavi etmişlerdir. Gebelik boyunca topikal antifungaller oral antifungallere göre daha güvenlidir. Kategori B sınıfında topikal antifungallerden oksikonazol, klotrimazol, naftifin, butenafin, terbinafin, siklopiroks ve nistatin tinea manum tedavisinde tercih edilebilir. Tinea manumu önlemek için hastalar

**Tablo 2.** Kemoterapi ve Kanser Hedefleyen Tedavi Ajanlarının Kutanöz Reaksiyonları

Medikasyon	Reaksiyon
Alkilleyici janlar	Hiperpigmente plaklar (siklofosamid, ifosfamid, tiyotepa)
Antrasiklinler	Hiperpigmente plaklar (pilatinyum ajanlar sis-platin, karboplatin, oksaliplatin) Akral eritem (El-ayak sendromu veya akral eritrodisestezi doksorubisin, yüksek dozda daunorubisin, idarubisin) Akral pigmenter değişiklikleri (doksorubisin) Pigmente tırnak bantları (idarubisin)
Antimetabolitler	Akral eritem (kapesitabin, gemsitabin, tegafur, 5-fluoro urasil)Palmoplantar keratoderma (tegafur) Akral pigmentasyon (kapesitabin, gemsitabin, tegafur, 5-fluoro urasil) Tırnak değişiklikleri: Diffüz melanonişi, transvers bant, yarım-benzeri tırnak, onikoliz, paronişi, tırnak kalınlaşması (5-fluorourasil) longitudinal melanonişi (tegafur) longitudinal melanonişi, onikoliz ve onikomadezi (kapesitabin) Tırnak değişiklikleri tırnak kıvrımı ve basınç noktalarında hiperpigmentasyon, tırnak distrofisi, horizontal veya vertikal tırnak pigmentasyonu Akral pigmentasyon değişiklikleri
Bleomisin	Flajelat dermatit Raynaud fenomeni
Siklofosamid Sitarabin	Akral eritem Akral pigmentasyon değişiklikleri Akral eritem
Gen Tedavisi	Paronişi, plantar hiperkeratoz (vemurafenib, dabrafenib)
Hidroksiüre	Akral eritem
Merkaptopurin	Akral eritem
Metotreksat	Akral eritem Tırnak bantları
Mitotan	Tırnak bantları
Mitotik inhibitörler •Taksanlar •Vinka lkaloidleri (Vinkristin,vinblastin, vinorelbin)	•Tırnak anormallikleri; onikoliz, Beau çizgileri, onikomadesis, subungual eritem, subungual hemoraji, hiperpigmentasyon (dosetaksel), onikoliz (paksitaksel), ağırlı el-ayak dermatiti (dosetaksel) •Akral eritem, makülopapüler dermatit (vinblastin), eritema multiforme benzeri dermatit (vinblastin)
Sinyal ileti inhibitörleri •Multihedefli kinaz inhibitörleri •Epidermal büyüme faktörü reseptörü inhibitörleri	•El-ayak deri reaksiyonu (sorafenib, sunitinib) •Akral eritem (sorafenib, sunitinib, dasatinib) •Subungual splinter hemoraji (sorafenib, sunitinib) •Tırnak distrofisi, tırnak pigmentasyonu (imatinib) •Makülopapüler dermatit •Pigmenter değişiklikler: hipopigmentasyon, depigmentasyon (imatinib), hiperpigmentasyon •Piyojenik granülomlu/granülomsuz paronişi, tırnak diskolorasyonu, pitting, paronişi, çatlak ve şiş tırnak kıvrımı ve kutikula, tırnak batması, parsiyel veya tam tırnak kaybı
Topoizomeraz 2 inhibitörleri (Etoposit, teniposit, amsakrin)	Akral eritem Paronişi43

hijyene dikkat etmeli, fungusla infekte tırnak ve ayaklarına dokunmamalı ve çok geç olmadan tinea pedislerini tedavi etmelidir.<sup>48</sup>

## 2-Tinea Pedis

Tinea pedis genellikle atlet ayağı olarak bilinen, en sık gözlenen dermatofitik infeksiyon olup, genellikle ayağın intertriginöz alanlarını ve alt yüzünü etkilemektedir. Tüm dünyada yaygın bir infeksiyondur. Prepubertal çocuklardan ziyade erişkinlerde bulunur. Erkekler, kadınlardan daha çok etkilenir. Yüzme havuzu, atlet ayakkabıları, spor malzemeleri, soyunma odaları ve ev eşyalarıyla bulaşabilir. Bu çevresel faktörlere ilave olarak, psoriasis ve atopik dermatit gibi bazı hastalıklar tinea pedis sıklığını artırır. Patojen organizmalar, T rubrum, T mentagrofites (antropofilik türler), E flokkosum ve T tonsurans gibi antropofilik dermatofitlerdir. Tinea pediste en sık tespit edilen dermatofit T rubrumdur. T mentagrofites farklı türlere sahip olup, sadece T interdijitale tipi (önceden T mentagrofites var interdijitale olarak adlandırılan) ve T mentagrofites tinea pedise yol açabilir. T interdijitale hemen hemen sıkı bir antropofilik olup, T mentagrofites primer zoofildir ve inflamatuvar tinea pedise yol açabilir. T tonsurans çocuklarda en sık tinea pedise yol açan ajan olup, sıklığı erişkinliğe doğru artmaktadır. Bu dermatofitlere ilave olarak, Neoskitalidium dimidiatum gibi nondermatofitik küfler Afrika, Asya, Karayipler, Santral ve Güney Amerika, bazı Birleşik Devlet eyaletlerinde ayakta tedaviye dirençli tinea infeksiyonlarına yol açabilmektedir. Tinea pedisin insidansı son 30 yıldır artmaktadır. Popülasyonun %30-70 kadınının tahminen etkilemesine karşın, tinea pedisin etyolojisi ve patogenezisi hala kesin değildir. Araştırmacılar lezyonal derinin antioksidan savunmasının nonlezyonel deriden daha fazla olduğunu interdijital tip tinea pediste göstermişlerdir. Diğerleri de lezyonel tinea pedis bölgesinde oksidatif stres ve eser element dengesizliği arasında ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Tinea pedis ve oksidatif stres arasında ilişki olabilesine karşın, bu ilişkiyi kanıtlamak için yeterli veri bulunmamaktadır. Majör 4 formu olup, bunlar interdijital, mokasen, inflamatuvar ve ülseratif tiplerdir (Tablo 3). Klinik görünüm patojen spesifik değildir. Çoğu hasta asemptomatik ve bazıları hastalığın farkında olmamasına karşın, bazılarında şiddetli kaşıntı, kötü koku ve ağrı özellikle bakteriyel süperinfeksiyon durumunda mevcuttur. İnterdijital tip tinea pedis en sık gözlenen form olup, soyulma, eritem ve masere deride interdijital alanda fissürler gözlenir. Ensik 3 veya 4. ayak parmaklarının arasını tutar. Sıcak, nemli ortam ve hiperhidrozla sıkı ilişkisi bulunmaktadır. HIV/AIDS, organ nakli, kemoterapi, steroidler gibi immunsupresif ilaçlar, parenteral beslenme hasta direncini dermatofit infeksiyonlarına karşı düşüren en önemli faktörlerdir. Çoğu olguda etken ajanlar T rubrum ve E flokkosumdur. Bazı şiddetli masere olgularda S aureus ve grup A streptokoklar gibi gram + veya Ecsherichia Koli, Klebsiella türleri, P aeruginosa ve Proteus türleri gibi gram - bakteriyel infeksiyon gelişebilir ve bu durum dermatofitoz kompleksi olarak bilinir. Mokasen tipi, en sık gözlenen 2. tinea pedis formu olup, topuklar, ayak plantar ve lateral yüzlerinde diffüz eritem ve soyulmalarla seyredir. Etken dermatofit, tipik olarak T rubrumdur. Çoğu olguda semptomatik iken, nadiren yoğun hiperkeratotik

**Tablo 3.** Tinea Pediste Ayırıcı Tanı

İnfeksiyöz Hastalıklar	Non-infeksiyöz hastalıklar
Kandida infeksiyonu	Dishidrotik ekzema
Pitted Keratolizis	Kontakt dermatit
İmpetigo	Atopik ayal dermatiti
Eritrazma	Plantar psoriasis
	Gamborg-Nielsen tipi palmoplantar keratoderma <sup>47</sup>

soyulma ve fissürler oluşabilir. Aynı anda tinea manumla beraber olabilir ve bu durum 2-ayak-1 el sendromu olarak adlandırılır. Şayet tedavi edilmezse onikomikoz gelişebilir. İnflamatuvar tip tinea pedis, dishidrotik tip olarak bilinip, genellikle hayvanlardan geçen, ayak tabanı medyalinde vezikül, püstül ve büllöz lezyonlarla karakterize bir tablodur. Bu form en az gözlenen tinea pedis formu olup, en sık T mentagrofites tespit edilir. Lezyonlar klinik olarak eritematöz alanlarda küçük, yüzeysel, kaşıntılı veziküllerle seyredip, stratum korneumdaki soyulmalar ağrıya neden olabilir. Ülseratif tip tinea pedis nadir gözlenip, interdigital alanlarda yaygın erozyon ve ülserlerle seyreder. Çoğu hastada eşlik eden diyabet, immunsupresyon ve periferik vasküler hastalık gibi sistemik hastalık bulunur. Ülseratif tip tinea pedisli hastalarda sellülit, lenfanjit ve ateş gözlenebilir. Tanı klinik olarak konurken, Wood lambası muayenesi, direkt mikroskopik inceleme ve mantar kültürü tanı için kullanışlı olabilir. Wood lambasının rolü, mikroskopik incelemeden daha az önemlidir. Çünkü çoğu dermatofit floresanda gözlenmez, ancak Korinobakteriyum minutissimumun yol açtığı eritrazmadan ayırımı sağlayabilir. Direkt mikroskopik inceleme, kolay ve çabuk yapıp, yüksek spesifik ve sensitiflikle dermatofit tespitine yardımcı olur. Materyal tinea pedis şüphelenilen aktif lezyon alanından kazınarak alınmalıdır. Deri soyulması ideal olarak periferik yüksek kenardan alınmalıdır. Sonra, %10-20 potasyum hidroksit solüsyonu damlatılıp mikroskop altında bakılmalıdır. Potasyum hidroksit dışında, tetraetilamonyum hidroksit alternatif olarak kullanılabilir. Fungal hifa görmek, tedavi başlamak için yeterlidir. Fungal kültür rutin yapılmaz, ancak tanıdan emin olmayıp, tedavi direnci varsa uygulanabilir. Sabouraud desktroz agar, %4 pepton, %1 glukoz, agar ve su içerip, dermatofitoz izolasyon medyumunu olarak en sık kullanılan besiyeridir. Kültürler, 26-32 °C' de, optimal 28°C' de 3 veya 4 haftada inkube edilir. Moleküler teknik olarak polimeraz zincir reaksiyonu ve kitle spektrometrisi de kullanılabilir. Dermatofit Test Strip alternatif bir tanı testi olup, direkt mikroskobik yapılamadığında dermatofit tespitini destekleyen bir yöntem olarak kullanılabilir. Tinea pedis diğer infeksiyöz ve noninfeksiyöz ayak hastalıklarından ayrılmalıdır. Tinea pedis hem topikal hem de sistemik antifungallerle kombine bir şekilde etkili olarak tedavi edilebilir. Ancak Amerika Dermatoloji Akademisi kılavuzunda komplike olmayan dermatofit infeksiyonlarında başlangıçta sadece topikal tedavi önerilmektedir. Bununla birlikte interdigital tinea pediste sıklıkla yetersiz kalıp, mokasen ve inflamatuvar tiplerde de sistemik tedavi gerekebilmektedir. Bakteriyel koinfeksiyon varsa, sistemik antibiyotik, antifungal tedaviye ilave olarak verilmektedir. Gerekliyse hastaların hepatotoksitesisi araştırılmalıdır. Ökonazol, oksikonazol, sertakonazol, ketokonazol, sulkonazol ve klotrimazol gibi azol sınıfı, naftidin, butenafin ve terbinafin gibi alilamin sınıfı ajanlar kullanılabilir. Ketokonazol, itrakonazol, terbinafin, griseofulvin ve flukonazol sistemik tedavi seçenekleri olarak, topikal tedavi yetersiz ve etkisiz ise eklenebilir. Griseofulvin, itrakonazol ve terbinafinden hafif daha az etkilidir. Flukonazol, haftada tek doz olarak alındığı için hasta uyumu avantajı vardır. Terbinafin 250 mg/gün tinea pediste 2-6 hafta boyunca kullanılmaktadır. Itrakonazol farklı doz ve sürelerde olmak üzere, 100 mg/gün 1 ay, 200 mg/gün 2-4 hafta ve 400 mg/gün 1 hafta uygulanabilir. Flukonazol en sık 150 mg/hafta olmak üzere 2-6 hafta süreyle kullanılmaktadır. Griseofulvinin, 660-750 mg/gün 6-8 hafta kullanımı önerilmektedir. Ketokonazol rejimi 200-400 mg/gün 4-8 hafta kullanılabilirken, hepatik yan etkileri tinea pediste kullanımını sınırlar. Itrakonazol 100 mg 4 hafta ve itrakonazol 400 mg 1 hafta tedavi rejimleri etkili olup, tinea pedisli hastalarda iyi tolere edilmektedir. Bazı yeni antifungal ajanlar tinea pedis tedavisini için geliştirilmiştir. Lulikonazol yeni antifungal ajan olarak 2013 yılında FDA tarafından onaylanmış olup, interdigital tip T rubrum ve Epidermofiton flokkosumun yol açtığı tinea pediste günde 1 kez 2 hafta boyunca uygulandığında fungal temizlenme sağlamaktadır. Bir çalışmada %1 lulikonazol krem interdigital tip tinea pediste iyi tolere edilip, etkili bulunmuştur. Naftinin %3 krem diğer yeni bir krem olup FDA tarafından interdigital tip tinea pediste günde 1 kez 2 hafta



kullanımı onaylanmıştır. Ayrıca diğer bir bildiride yeni 2-basamaklı kit, topikal solüsyon (%0.5 klimbazol ve %14 glikolik asit) ve krem (%0.5 klimbazol ve %2 üre) içerip, orta ve şiddetli tinea pediste etkili ve iyi tolere edilir bulunmuştur. Topikal kortikosteroidler tinea pediste fungal proliferasyona yol açması nedeniyle uzun peryotlu kullanılmamasına karşın, başlangıç fazında şiddetli belirtileri olan hastalarda uygulanabilir. Yeşil çay polifenollerini içeren ayak banyoları inter dijital tip tinea pedisin belirtilerini düzeltmede etkili bulunmuştur. Fotodinamik tedavi fungusları tahrip ederek tinea pedis gibi yüzeysel mantarların tedavisinde etkili olabilmektedir.<sup>47</sup>

### 3-Onikomikoz

Onikomikoz sık gözlenen yüzeysel mantar infeksiyonu olup, dermatofitler, mayalar ve nondermatofit küfler yol açabilir. Eğer etken ajan dermatofit ise tinea unguium olarak adlandırılır. Erişkinlerde çocuklardan daha sık olmasına karşın, çocuklarda görülme sıklığı artmaktadır. Çocuklarda genellikle 1. derece yakınlarında tinea pedis veya onikomikoz öyküsü bulunur. Yaklaşık ¼ onikomikoz olgusuna dermatofitler yol açarken, bunlar arasında en sık *T. rubrum*, *T. mentagrofites* ve *E. flokkosum* izole edilir. Dermatofitlere ilave olarak, *Kandida*, *Asperjillus*, *Skopulariopsis brevikülaris*, *Siktalidium dimidiatum* ve *Fusarium* olmak üzere nondermatofit funguslar onikomikozların %5-15' inden sorumludur. *Asperjillus spp* ve *Skopulariopsis brevikülaris* onikomikoz hastalarında en sık izole edilen oportunistik küflerdir. Bunlara ilave olarak nadiren feohifomikosis ile unguinal aparat tutulumu ve *Onikokola kanadensis*e bağlı diğer infeksiyonlar da bildirilmiştir. Onikomikoz yaklaşık Amerika popülasyonunun %12' sini etkiler. Almanya' da Ayak Kontrol Çalışmasına göre %12.4 sıklıkta saptanırken, 0-18 yaş arası kabul edilen pediatrik toplumda daha nadir gözlenmiş ve prevalansı %0.2-2.6 olarak bulunmuştur. Bir grubun çalışmasında 1999-2009 yılları arasında tüm onikomikozların %2.3' ünün çocuk olduğu tespit edilmiştir. İnfeksiyonun çocuklarda erişkinlerden daha nadir gözlenmesinin nedeni bilinmemektedir. Ancak çocuklarda daha hızlı tırnak büyümesi, onikomikotik patojenlere maruz kalan daha küçük yüzey alanı, kümülatif travma eksikliği ve toplumsal alanlardaki çevresel maruziyetin az olması düşünülmektedir. Onikomikozda alta yatan birçok risk faktörü bulunmaktadır (Tablo 4).<sup>48</sup>

Onikomikoz ayak tırnaklarında, el tırnaklarından daha sık gözlenir. Tırnak ünitesindeki fungal infeksiyon, tinea pedis için rezervuar olabilir. Yaklaşık onikomikozlu hastaların %30-40 kadarının özellikle inter dijital formlu tinea pedisi bulunmaktadır. Klinik olarak

**Tablo 4.** Onikomikozda Risk Faktörleri

Genetik yatkınlık	Obezite
Erkekler	Kanser
Kapalı ayakkabı giyme	Sigara içimi
Kötü ayak hijyeni	Uzun süre suya maruziyet
İleri yaş	İmmun yetmezlik
Aile öyküsü	Travma
Altta tinea pedis, tırnak psoriasis ve tırnak hasarı gibi durumların varlığı	Diyabetes mellitus
	Kötü venöz ve lenfatik drenaj <sup>47</sup>



onikomikoz 5 farklı prezentasyona ayrılır; distal lateral subungual onikomikozis, proksimal subungual onikomikozis, yüzeysel beyaz onikomikozis, kandidal onikomikozis ve total distrofik onikomikozis. Erişkin ve çocuklarda en sık gözlenen onikomikoz tipi distal lateral onikomikozistir. Bu tip etkilenen tırnağın serbest ucundan başlar ve proksimal tırnak kıvrımına doğru yayılır. Klinik olarak tırnak plağında sarı-beyaz diskolorasyon ve subungual debris yol açan subungual hiperkeratoz gözlenir. En sık yol açan ajan T rubrumdur. Proksimal subungual onikomikozis etkilenen tırnağın proksimal alanından başlar ve distal olarak yayılır. Bu form genellikle HIV pozitif hastalarda bulunur. Periungual inflamasyon oluşur. El ve ayak tırnakları eşit oranda etkilenir. T rubrum en sık patojendir. Yüzeysel beyaz onikomikozis tırnak plağının yumuşak ve beyaz alanlarında başlayıp, tedricen tüm tırnak yüzeyine yayılır. Sıklıkla T mentagrofites yol açıp, başparmak tırnağı primer hedeftir ve inflamasyon ise minimaldir. Diğer bir antite kandidal onikomikoz olup, kandida albikans en sık patojendir. Kandida tırnak plağını direkt invaze edip, 3 subtipi bulunur. Kandida paronişisi proksimal ve lateral tırnak kıvrımında inflamasyonla oluşup, kandida paronişisi olarak adlandırılır. Tırnak matrisine invazyon sonucunda transvers depresyon şeklinde Beau çizgileri oluşabilir. Kandidal granulom ise diğer nadir tipi şeklinde immun yetmezliği olanlarda bulunur. Lateral ve proksimal tırnak kıvrımı psödo-çomak görünümünü yaratır. Kandidal onikoliz ise tırnak yatağından tırnak plağının ayrılmasında ortaya çıkar. Total distrofik onikomikozis ise tırnak plağının tam destrüksiyonu olup, tüm onikomikoz tablolarının son döneminde meydana gelir. Genelde ana patojenler arasında T mentogrofites, T rubrum, Kandida türleri ve E flokkosum yer alır. Hastalık sıklıkla lateral tırnak plağından başlayıp, renk değişikliği oluşur. Tanı tedavi öncesi doğrulanmalıdır. Potasyum hidroksit ve fungal kültür düşük sensitivitede iken, peryodik asit-Schiff boyaması %90-95 gibi yüksek sensitivitededir. Onikomikozis psoriasis, subungual siğil, pakionişi konjenita, trakionişi, kronik paronişi, travmatik, ilaçlara-bağlı veya postinfeksiyöz onikolizis tablolarından ayrılmalı, tanı şüpheli olgularda histopatolojik inceleme veya fungal kültür ile doğrulanmalıdır. Karakteristik histolojik özellikleri arasında subungual hiperkeratoz, nötrofilik infiltrat, parakeratoz, hemoraji ve serum krutları yer alır. Tırnak plağının ventral yüzü en sık mantar tarafından etkilenir. PAS ve Gomori metenamin gümüş boyaları onikomikozda yapılmalıdır, çünkü psoriasis tırnağı onikomikozza benzeyebilir ve fungal hifalar uygun tedavi için gösterilmelidir. Eğer hafif-orta onikomikoz varsa (%50' den az distal tırnak tutulumu) topikal tedavi tercih edilir. İki topikal tırnak cilası olarak hazırlanmış preparatın onikomikozda monoterapi olarak kullanılabilmesi kabul edilmektedir. Siklopiroks tırnak cilası %8 solüsyon şeklinde günde 1 kez 48 hafta uygulandığında mikolojik kürün %33-67 arasında elde edilebileceği bildirilmektedir. Amorolfın %5 tırnak cilası haftada 1-2 kez 6-12 ay kullanıldığında mikolojik kür oranları %60-76 arasında bulunmuştur. Sistemik tedavide kullanılan ilaçlar tinea pedistikilerle aynıdır. Önerilen terbinafin dozu 250 mg/gün 12 hafta ayak tırnağı, 6 hafta ise el tırnağı içindir. Itrakonazol 200 mg günde 2 kez 1 hafta pulse tedavi (takip eden 3 hafta ilaçsız) el tırnağında 2 pulse, ayak tırnağında ise 3 pulse şeklinde önerilmektedir. Flukonazol sıklıkla 150-300 mg haftalık 3-6 ay el tırnağında, 9-12 ay ise ayak tırnağında önerilmektedir. Griseofulvin ve ketokonazol düşük etkinlik (griseofulvin) ve yüksek hepatik yan etkileri (ketokonazol) nedeniyle kullanımdan kaçınılmaktadır. Efinakonazol yeni triazol antifungal olarak, özellikle distal lateral subungual tipte onikomikoz topikal tedavisi için geliştirilmiş olup, %10 efinakonazol solüsyon günde 1 kez onikomikoz tedavisinde etkili bulunmuştur. Tavaborol FDA tarafından 2014 yılında ayak tırnağı onikomikozu tedavisinde onaylanmıştır. Klinik çalışmalara göre %5 tavaborol solüsyonu diğer topikal antifungallere alternatif olabilir. Lulikonazol, onikomikozda diğer ümit verici ilaç olup, yeterli klinik çalışması bulunmamaktadır. Tırnak plağı eksizyonu ve matrisektomi nadiren seçici olgularda uygulanır. Son yıllarda NdYag, diyot, karbondioksit ve erbiyum glass gibi değişik lazer cihazları onikomikoziste alternatif tedavi

yöntemleri şeklinde kullanılmaktadır. Etki mekanizmaları bilinmemektedir. Çoğu çalışmalar NdYag lazerler hakkındadır. NdYag lazerler spesifik olarak onikomikoz tedavisinde ilk dizayn edilen cihazlardır. Ancak gidişat hala tartışmalıdır. Bir çalışmada hedef turnakta hastaların %78' inde görünümde düzelme saptanmış, etkilenen turnak plağında en az %50 oranında gerileme hastaların %48' inde gözlenmiştir. Ancak diğer bir grupta 1064 NdYag lazer onikomikoz tedavisinde etkili bulunmamıştır. İki klinik çalışmada ise fraksiyonel karbondioksit lazer onikomikoz tedavisinde etkili bulunmuştur. Fraksiyonel karbondioksit lazerle fotodinamik tedavi kombinasyonunun etkili olduğu bir çalışmada gözlenmiştir.<sup>48</sup>

**Tinea İnkognito:** İlk kez 1968 yılında topikal veya sistemik steroidler, kalsinörin inhibitörleri ve diğer immunosupresif ajanlarla ilişkili olarak gelişmiş fungal infeksiyon olarak tanımlanmıştır. Bu ilaçların uzun kullanımı fungal elemanların hızlı proliferasyonuna neden olur. Karakteristik klinik bulgular sıklıkla gözlenmez. Bu yüzden psoriasis, piyoderma ve kontakt dermatit gibi el ve ayak tutulumu olan hastalıklara benzeyebilir. Tipik tinea lezyonu baskılanır, aktif kenar ve skuamlar azalır, fizik muayenede nodüller gözlenir. Tinea lezyonu daha yaygın, püstüler, kaşıntılı ve ağrılı olur. Histolojik kesitlerde PAS boyama, potasyum hidroksit testi ve fungal kültürle laboratuvar mikolojik doğrulama, tedavi öncesi önerilmektedir. Terbinafin, itraconazol ve flukonazol gibi sistemik antifungaller tercih edilip, steroid kullanımının kesilmesi önerilir.<sup>47</sup>

**Erozyo interdigitalis blastomycetika:** El parmak aralarının etkileyen yüzeysel kandidiyal infeksiyondur. En sık yol açan Kandida albikanstır. Bu hastalar genellikle ahçılık, barmen, hizmetçi, dişçi ve bulaşıkçı gibi nemli ortamda çalışanlardır. Klinik olarak beyaz ve maşere deride erozyonlar ve nemli zemin gözlenirken, bazen ağrılı olabilir.<sup>48</sup>

**Kronik paronişi:** Periungual deri ve tırnağın proksimal kısmını etkileyen, son yıllara kadar Kandida albikansın etyolojide rol aldığı düşünülen, bugün el dermatitinin rol oynadığı kabul edilen bir tablodur. Bozulmuş bariyer hastalığın gelişmesinde en önemli faktördür. Eğer bariyer fonksiyonu tekrar bozulursa, izole Kandida türleri birçok hastada kabulabilir. Kronik paronişili hastalarda metilpredizolon aseponat %1 krem, oral itraconazol 200 mg/gün veya terbinafin 250 mg/günden daha etkili bulunmuştur. Tüm hastalara su temasını azaltma ve mümkünse epidermal bariyer fonksiyonunu restore etmek önerilmektedir.<sup>47</sup>

**Tinea nigra:** Hortaea werneckii' nin yol açtığı yüzeysel mikozdur. İlk kez 1891 yılında Bahia Brezilya' da gözlenmiştir. Genellikle tropikal ve subtropikal iklimlerde gözlenip, 20 yaşından küçük kadın ve kızları özellikle etkiler. Ektrin bezler en çok etkilenen yapılardır. Fungus insan derisine lipofilik adezyon sergiler ve sadece stratum korneumda bulunur. Tinea nigra sıklıkla pediyatrik ve adolesan popülasyonda gözlenip, 10-15 günlük inkubasyon dönemi sonrası keskin sınırlı açık kahverengi-siyah marjinali ağrısız tek veya çok sayıda maküller oluşur. Asemptomatik bu infeksiyonda kahverengi-siyah maküller keskin sınırlıdır. Palmoplantar alanlar en sık tutulan bölgeler olup, vücudun herhangi bir kısmında gözlenebilir. Genellikle unilaterale tutulum oluşur. Melanom, melanositik nevüs gibi melanositik lezyonlar ve ekzojen pigmentasyonlar tinea nigraya benzeyebilir. Tanı potasyum hidroksitle direkt mikroskopik muayenede veya fungal kültür ile konabilir. Tarama elektron mikroskobu tinea nigra tanısında kullanışlı olabilir. Bazen spontan gerilemesine karşın, değişik izokonazol, ketokonazol, bifonazol, terbinafin, Whitfield merhemi, butenafin gibi topikal antifungal ajanlar etkili olabilmektedir.<sup>48</sup>

## Derin Fungal İnfeksiyonlar

Kutanöz ve subkutanöz fungal infeksiyonlar travma veya hematogen yolla immun yetmezliği olan hastalarda gelişebilmektedir. Transkutanöz travma, fissürasyon veya laserasyon fungal ajanın girişine yol açabilir. Eğer konak immun reaksiyonu adapte olursa infeksiyon başlar. Endemik alanlar dışında, değişik Dünya bölgelerinde de artış gözlenmektedir.<sup>47</sup>

Miçetoma, Madura ayağı olarak bilinen ömiçetes (fungus) ve aktinomiçeteslerin (filamentöz bakteri) yol açtığı derin mikozdur. Bu infeksiyon derin dermis ve subkutan dokuda granülomatöz inflamatuvar yanıtı yol açıp alttaki kemik dokuya ilerleyebilir. Tropikal ve subtropikal bölgelerde yaşayan bireyler daha sık etkilenir. Ömikotik miçetomalar Kuzey Hindistan’da daha siktir, ancak aktinomiçetomaların sıklığı da bu bölgede artmaktadır. En sık gözlenen ömiçetik organizmalar arasında Madurella, Psödalleşeriya, Akremonium ve Leptosferya yer alırken, Aktinomadura, Streptomiçes ve Nokardiya aktinomiçetik organizmalar arasındadır. Nokardiya türlerinin yol açtığı bakteriyel aktinomiçetomalara Merkezi Amerika ve Meksika’da en sık gözlenir. Dünya’nın diğer bölgelerinde ise Madurella miçetomatis en sık gözlenen ömiçetoma ajanıdır. Çoğu lezyon alt ekstremitelerde lokalizedir. Miçetoma klinik olarak papül, nodül, perilezyonel ödem, sinüs traktı oluşumu ve granüller içeren pürülan sekresyonla karakterizedir. Bazı yayınlarda erkeklerde kadınlarda daha sık olduğu belirtilmektedir. En sık ayakta gözlenir. İlerlemiş hastalık periostit, osteomyelit ve kemik destrüksiyonuna yol açabilir. Toprak temasıyla diğer vücut alanları da etkilenebilir. Hastalık lenfatiklere ve yüzeyel planlar yoluyla yayılabilir. Kan yoluyla yayılım oluşabilir. Lenfatik yayılım ömiçetomadan çok aktinomiçetomada yaygındır. Sinüs oluşumu ve derin birleşen yollarla hastalık daha fazla yayılabilmektedir. Görüntüleme teknikleri arasında bilgisayarlı tomografi, ultrason, X-ışını ve manyetik rezonans görüntüleme tanıya yardımcı olabilir. Mikroskopik tespit için en sık kullanılan boyalar hematoksilen ve eozindir. İmmunofloresan antikor ve immunhistokimyasal teknikler, organizma ve konak reaksiyonlarının histolojik tespitini iyileştirmede kullanılabilir. Histolojik olarak psödoepitelyomatöz hiperplazi gözlenir. Granüller sıkı toplanmış organizma kolonilerini yansıtır. Filamentlerin kalınlığı ömikotik ve aktinomiçetomaların ayırımını sağlayabilir. Cerrahi eksizyona ilave olarak, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol miçetoma tedavisinde etkili olabilir. Ancak rekürrens oluşabilir. En başarılı tedavi ömiçetomada günlük 2 kez 200 mg itrakonazoldür. Araştırmacılar amiksin, kotrimoksazol ve rifampisin ile düzenli cerrahi debridman kombinasyonunun iyi klinik sonuç verdiğini bildirmişlerdir.<sup>48</sup>

Sporotrikosis, çürümüş bitki örtüsü, bataklık yosunu ve topraktan Sporotriks schenckii bulaşımı sonucu oluşan subkutanöz fungal hastalıktır. En sık etkilenen alanlar immun yeterli hastalarda yüz ve ekstremitelerdir. Patojen, nötrofilik infiltrasyon içeren granülomatöz formasyona yol açar. Hastalık genellikle çiftçi ve bahçıvanlarda gül dikenini veya kıymığı hasarından sonra başlar. Başlangıç lezyonlar eritematöz papül olup, sonradan verrüköz plağa dönüşür. Tek bir papül deri hasarından sonra inokülasyonu takiben yaklaşık 3 hafta içinde başlar. Ancak hasar ve belirgin infeksiyon bulguları görülmesi arası 6 ay kadar süre de olabilir. Klinik bulgular arasında lenfokutanöz, fikse kutanöz, dissemine ve ekstrakutanöz sporotrikoz yer almaktadır. Yaklaşık %75-80 olguda sporotrikozun lenfokutanöz formu gözlenir. Bu formda başlangıç lezyonlar çoğunlukla gerileyip, lenfatik damarlar boyunca yeni nodül oluşumu meydana gelir ve bu durum sporotrikoid patern olarak adlandırılır. Fikse kutanöz formu, lokalize kutanöz form olarak ta bilinir ve etkilenen alanda 1 veya 2 lezyonla seyredir. Multifokal veya dissemine kutanöz sporotrikosis çok nadir formu olup, immunsupresyon gibi predispoze faktörler yoktur. Çoğu travmatik

implantasyon veya bazen hematojen yayılımla oluşur. Ekstrakutanöz form ise immün yetmezliği olanlarda gözlenir. Direkt mikroskopi bu ajanın tespiti için nadiren kullanışlıdır. Çünkü *S. schenckii* infekte dokularda nadiren bulunur. Floresan-ışaretili antikor boyaması bazen puro-şeklinde maya formunu tanımaya yardımcıdır. Itrakonazol, terbinafin, potasyum iyodür ve lokal hipertermi sporotrikozu tedavi etmede kullanışlı olabilir. Itrakonazol kutanöz hastalık için seçilecek ilaçtır. Amfoterisin B sistemik hastalıkta seçilecek ajan olmasına karşın, son literatürlerde itrakonazol veya terbinafinin amfoterisin B'nin yerini aldığı gösterilmiştir. Potasyum iyodür kutanöz hastalıkta seçilecek 3. seçenek ilaçtır.<sup>47</sup>

Kriptokokkosis, en sık *Kriptokokus neoformans* ve *Kriptokokkosis gatii* tarafından oluşturulur. Mantar enkapsüle mayadır. Primer kutanöz kriptokokkosis direk deri inokülasyonu ile hastanın immün durumu ile ilişkisiz sporotrikoid paternde gözlenir. Sıklıkla travma, toprak veya kuş teması öyküsü lezyon gelişmeden önce alınır. İnfeksiyonun ana tutulum alanları merkezi sinir sistemi, kan ve akciğer olmasına karşın, deri tutulumu da olabilir. Çoğu hastada deri lezyonu hematojen yayılım sonrası gelişir. Ancak bazen kutanöz kriptokokkosis sistemik tutulum olmadan yalnız başına primer kutanöz kriptokokkosis olarak gözlenebilir. Kriptokokkosis HIV + veya solit organ nakli hastaları gibi immünsuprese kişilerde daha sık gözlenir. İmmünsupresyon beyin, meningeal ve akciğer invazyonuna ve fungal tomurcukların inhalasyonuna bağlı deri lezyonlarına sekonder yol açabilir. Makülopapüller, püstüller, ülserler ve abseler alt ekstremitelerde dissemine tutulumu olan hastalarda gözlenebilir. Flukonazol primer kutanöz kriptokokkosisde etkili olabilir. Ancak dissemine hastalarda amfoterisin B ve flusitozin, flukonazolu takiben kullanılabilir.<sup>48</sup>

Kromblastomikozis, nadir, deri ve subkutanöz dokuların kronik granüloamatöz fungal infeksiyonu olup, plak, nodül veya verrüköz, ekzofitik lezyonlarla karakterizedir. En sık gözlenen patojenler *Fonsecaea pedrosoi*, *Fonsecaea compacta*, *Phialophora verrucosa* ve *Cladophialophora carrionii*'dir. Distal ekstremitenin korunmamış alanları en sık etkilenmektedir. İnokülasyon sonrası hastalık yavaşça ilerler ve spontan rezölüsyon tedavi olmadıkça gözlenmez. Genellikle hastalık başlangıç infeksiyon alanı veya komşu deride lokalize kalmasına karşın, lenfatik ve hematojen disseminasyon oluşup metastatik lezyonlara yol açabilir. Annuler lezyon merkezi skar bırakarak geriler. Bazı lezyonlarda multinodüler kitle oluşabilir. Nadiren yüzde fajadenik ülser oluşturabilir. Klinik olarak diğer derin fungal infeksiyonlar, atipik mikobakteriyosis, kutanöz tüberkülozis, leishmanyasis, skuamöz hücreli kanser ve sarkoidozise benzeyebilir. Kromblastomikozisin karakteristik histolojik özellikleri arasında mikroabseler ve psödoepitelyomatöz hiperplazi yer alır. Cerrahi eksizyon lezyon küçük ve ilerlememişse önerilebilirken, ilerlemiş hastalıkta cerrahi eksizyon, kriyoterapi, elektrokoter gibi fiziksel tedaviler, itrakonazol, terbinafin, flusitozin, amfoterisin B ve posakonazol gibi farmakolojik ajanlar kullanılır. Rekürrensler ise siktir.<sup>47</sup>

Lobomikozis, deri ve subkutan dokuları *Lacazia loboi* (eskiden *Loboa loboi* olarak bilinen) tarafından oluşturulan kronik granüloamatöz infeksiyonudur. Lobomikozis Merkezi ve Güney Amerika'da gözlenir. En karakteristik lezyonları asemptomatik, sert, keloid-benzeri nodül ve papüller iken, verrüköz veya ülseratif olabilir. Fizik muayenede parlak, atrofik ve renk değişikliği gözlenebilir. Lezyonlar özellikle ekstremitelerde, gövde ve yüz gibi lokal travma oluşabilen bölgelerdedir. Histolojik olarak kalın duvarlı, maya benzeri hücreler, ince ve tüp benzeri köprülerle birleşir. En etkili tedavi geniş kenarlı cerrahi eksizyondur.<sup>47</sup>

Histoplazmosis, diğer derin fungal infeksiyonudur. Etken ajan *Histoplazma kapsülatum* var *kapsülatum*'dur. Çevresel rezervuar kuş, yarasa ve kümes hayvanı dışkılarıyla kontamine topraktır. Çoğu deri lezyonu primer pulmoner odaktan başlar. İmmün yetmezliği

olan hastalarda dissemine hastalık mukokutanöz erozyonlar ve ülserlere yol açabilir. Histopatolojik olarak, mayalar makrofajların sitoplazmalarında lokalizedir. Mantar PAS veya metenamin gümüş boyasıyla gözlenebilir. Itrakonazol veya amfoterisin şiddetli veya diffüz hastalıkta genel tedavisi kullanılabilir.<sup>48</sup>

Blastomikozis, endemik fungal infeksiyon olup, dimorfik mantar *Blastomyces dermatidis* tarafından oluşturulur. İn hale spor yüklü tozların alımıyla oluşur. Kişiden kişiye bulaş oluşmaz. Çoğu hastada blastomikozis kliniği pnömoni şeklinde olup, alveoler veya kitlesel infiltrasyon şeklinde radyografide gözlenir. Bununla birlikte hastalık eritematöz verrüköz veya ülseratif lezyonlar şeklinde pyoderma gangrenozuma benzer bulgularla da seyredebilir. Ekstrapulmoner bulgular olguların %25-40' ında gözlenir. İmmun yetmezliği olan hastalarda dissemine hastalık kemik, merkezi sinir sistemi ve deriyi tutabilir. Deri lezyonları en sık yüz, boyun ve ekstremitelerde gözlenir. Erken hastalık gidişatında lezyonlar keskin sınırlı papül veya püstüller veya subkutanöz nodüller şeklinde gözlenebilir. Nodüller ülsera veya pürülan olabilir. Haftalar veya aylar içinde primer lezyonlar ülsera olabilir. Tipik olarak kenar arkiform veya serpiginoz olup, çok sayıda küçük püstül içerir. Lezyonların merkezi skarla iyileşir. Deri lezyonları "şankriform" olarak tanımlanıp, nodüler lenfanjit eşlik eder. Mikroskopik olarak geniş-temelli tomurcuklanan ve çifte duvarlı yapısıyla diğer sistemik fungal infeksiyonlardan ayrılır.<sup>47</sup>

Koksidyomikozis, (vadi ateşi olarak ta bilinir), Koksidyoides türlerinin (*C immitis* ve *C posadasii*) sporları (atrokonidya) inhalasyonu ile oluşan, sıklıkla asemptomatik bir tablodur. Diğer taraftan, grip benzeri belirtiler tek bulgusu olabilir. Konak immunitesine bağlı dissemine olabilir. Kutanöz lezyonlar abse, granulom, ülser ve akıntılı sinüs şeklinde gözlenirken, eritema multiforme, eritema nodozum, toksik eritem gibi hipersensitivite reaksiyonları oluşabilir. PAS ve metenamin gümüş boyası immatür sferülle birlikte endosporları tespit etmeye yardımcı olabilir.<sup>48</sup>

Parakoksidyomikozis, topraktan konidyalardan inhalasyonu ile oluşabilir. Ana organizma parakoksidyomikozis *braziliensis* olup, mukozaları, lenf nodları ve iç organları hedefler. Pulmoner tutulum en sık gözlenen klinik bulgudur. Lezyonlar histoplazmosis ve tüberkülozdan ayrılmalıdır. Kronik infeksiyonun geç reaktivasyonu deri ve oral mukozaların tutulumuna neden olabilir. Dissemine hastalık ülserasyon veya ağırlı verrüköz erupsiyon gibi mukokutanöz belirtilere neden olabilir. Damak ve nazal septum perforasyonu oluşabilir. Lenfadenopatiler bukkal tutulumlu hastalarda sıktır. Hematojen veya lenfatik yayılım subkutan abselere yol açabilir. Histolojik incelemede granülomatöz reaksiyon ve psödoepitelyomatöz hiperplazi blastomikozise benzer şekilde gözlenmektedir. Çok sayıda band-temelli tomurcuklar "gemi dümenine" benzer bulgu verebilir.<sup>47</sup>

Primer kutanöz mukomikozis, ellerde lokalize olup, penetre travmadan sonra direkt inokülasyonla oluşur. Etken ajan *Rizomukor*, *Absidya* ve *Rizopus*' tur. İnvazyon paternleri anjiyoinvaziv olup, nekrotik deri lezyonlarına yol açar. Diyabetes mellitus ve immunsupresyon ana predispozisyonlardır. Primer infeksiyon rinoorbitoserebral, pulmoner, gastrointestinal veya kutanöz olabilir. Patolojik muayenede rölfe veren, geniş, septasız, 90 derece dallanan hifalar gözlenir.<sup>48</sup>

Asperjillozisin nonspesifik deri belirtileri bulunmaktadır. *Aspergillus fumigatus* ve *Aspergillus flavus* temel sorumlulardır. Primer kutanöz tutulum deri maserasyonu sonrası oluşurken, primer akciğer infeksiyonu konidya inhalasyonu tarafından oluşturulur. İleri hastalıkta ülseratif lezyonlara ilave olarak, böbrek, kalp ve santral sinir sistemi tutulumu

---

oluşabilir. Önemli histolojik bulgusu, 45 dereceli diskomotoz dallanan, hiyalin septalı hifalardır.<sup>47</sup>

Feohifomikozis, diğer derin fungal infeksiyon olup, papül, püstül, nodül ve ülser gibi nonspesifik belirtileri bulunur. Etken ajan laboratuvar testlerle izole edilmelidir. Fungal kültür, Sabouraud besiyeri agarında altın standart olarak tanıda yapılırken, itrakonazol ve flukonazol hafif ve orta olgularda tedavide etkili olabilir ve bu ilaçlar şiddetli ve dissemine olgularda amfoterisin B ile kombine verilebilir.<sup>48</sup>

## Nondermatofitik Tırnağın Küf İnfeksiyonları

Anormal tırnakta dermatofitler genellikle etken olmasına karşın, dermatologlar tedavi yetersizliği ve mikrobiyologlar da kültürde üretmemesi problemi yaşayabilmektedir. Bu durum sıklıkla *Skitalidium* türleri, *Skopulariopsis*, *Fuzarum*, *Akremonium* ve *Asperjillus* gibi nondermatofit küflerle ilişkilidir. Ayrıca tanıda önemli etyolojik ajan olmalarına karşın, tesadüfi kontaminasyon ve sekonder kolonizasyon nedeniyle genellikle tedavi gidişatını etkileyen durumlar değildir.<sup>48</sup>

## II-Viral İnfeksiyonlar

Virüsler zorunlu intrasellüler yaşayan nükleik asit RNA veya DNA içeren organizmalardır. Proteinleri kodlama kabiliyeti ile viral replikasyon ve konak hücrelerde koruyucu kılıf üretirken, konak ribozom ve mitokondriye transkripsiyon için ihtiyaç duymaktadır. Herpesviridae, Poksviridae, Papovaviridae ve Pikonaviridae aileleri en sık kutanöz viral hastalık yapanlar olmasına karşın, Adenoviridae, Togaviridae, Parvoviridae, Paramiksoviridae, Flaviviridae ve Hepadnaviridae aileleri de cildi infekte edebilir. Normal durumda sağlıklı deri virüs geçişi için uygun değildir. Çizik, travma veya böcek ısırığı virüs geçişine yol açar. Virüsler deriye direkt inokülasyon veya ana lokasyonundan yayılabilir. Viral ajanların deri belirtileri hafiften şiddetli formlara değişirken, inokülasyon bölgesinde lokalize infeksiyondan sistemik hastalığa kadar değişik klinik belirtiler verebilir. Viral infeksiyonların kutanöz belirtilerine karşın, virüsün tipi, geçiş yolu ile ilişkili olarak viral deri hastalığı hemen tüm vücut bölgelerini tutabilir. Birçok viral ekzantem akral deriyi infeksiyon boyunca etkileyebilir.<sup>43</sup>

## a-Herpes Simpleks Virüsü İnfeksiyonları

Herpesvirüsü grubu çift-sarmallı DNA virüsü olup, 80' den fazla herpes virüsü tespit edilmiş ve bunların sadece 8 tanesi insanı infekte edebildiği saptanmıştır. Bunlar; HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-7 ve HHV-8 olduğu saptanmıştır. HSV infeksiyonlarının karakteristik özelliği epitelyal mukozal hücreler veya lenfositleri infekte edebilme kapasitesidir. Primer infeksiyonda, infeksiyon önceden seonegatif konakta sıklıkla subklinik kalır. Diğer karakteristik HSV infeksiyonu özelliği primer infeksiyon klinik olarak iyileştikten sonra bile virüs eliminasyonunun olmamasıdır. Gerçekte virüs hastada yaşam boyu persistan kalır ve bu yüzden genellikle rekürren infeksiyon gerçek reinfeksiyondan çok, viral reaktivasyon sonucu oluşan bir tablodur. Klasik olarak antijenik özelliklerine göre HSV-1 ve 2 olarak sınıflandırılır. Genellikle HSV-1 çocukluk boyunca kazanılıp, non-genital kişi-kişi temasıyla fasyal infeksiyonlarla kazanılırken, HSV-2 genital infeksiyon sonucu seksüel aktivite başlamasından sonra bulaşır. Semptomatik primer HSV infeksiyonlu hastalarda klinik belirti ve bulgular hafiften çok şiddetliye doğru değişebilir.



Primer infeksiyondan sonra, virüs orolabiyal herpes için trigeminal gangliyonda, genital herpes için lumbosakral gangliyonda alıp, immün durumdaki değişikliklerle bağlı rekürren infeksiyonlar olabilir. Virüs rekürren hastalıkta periferel sinir uçlarıyla deriyi ulaşıp, epitelyal hücrelerde tekrar ürer. Rekürren HSV infeksiyonları genellikle primer infeksiyondan daha az şiddetli ve daha az lezyonlu olup, belirtilerin görülme süresi hafifçe daha kısadır. Humoral ve hücrel immuniteye karşını reinfeksiyon veya rekürren hastalıktan tam koruma olmayıp, HSV-spesifik hücre bağımlı immunitede eksiklik sonucu mukokutanöz HSV lezyonlarının normal hızlı temizlenmesi gecikir. İmmünyetmezlikli hastalarda HSV infeksiyonları daha yaygın ve kronik olabilir, nekrotik gözlenbilir ve virusun disseminasyon riski bulunmaktadır.<sup>43</sup>

I-Herpetik paronişi: Herpetik parmak infeksiyonu ilk olarak 1909 yılında bildirilmiştir. Araştırmacılar herpetik labiyal lezyonu olan 2 çocukta parmak emmeye bağlı olduğunu düşünmüşlerdir. 1959 yılında herpetik parmak infeksiyonunun ağırlı ve pürülan akıntıya yol açarak sağlık peroneline “herpetik paronişie” neden olduğu bildirilmiştir. Herpetik paronişi terimi “whitlow” olarak bilinen tırnak etrafının hassas veya hasarlı olması anlamında olan kelimeden türetilmiştir. Herpetik dolama genellikle distal falanks pulpasını tutan infeksiyonlarda kullanılmasına karşın, elin diğer alanlarını tutan infeksiyonlarda da kullanılabilir. Yıllık 100 000 kişiden 2.5 tanesini etkiler. Herpetik dolama sıklıkla eller, nadiren ayaklarda gözlenebilir. 1988 yılında eldeki herpetik infeksiyonların %69 gibi büyük kısmının parmaklarda ve 1/5 hastada ise başparmakta gözlendiği bildirilmiştir. En sık gözlenen alanlar dijital aralık iken, tırnak kıvrımı ve parmak lateralleri de tutulabilir. Hastalık en sık mesleksel hastalık şeklinde sağlık bakım personelleri, kuaförler, dişçilerde gözlenirken, primer herpetik lezyonlu çocuklar ve genital tutulumlu erkeklerde de gözlenebilir. Normal deri virüse geçirgen olmayıp, hastalık direk sekresyonlarla aşınmış deriden temas sonucu bulaşabilir. Çocuklarda primer geçiş yolu, primer herpetik gingivostomatit boyunca el ve parmakların emilmesi ve otoinokülasyondur. Bu 1-3 yaş arası çocuklarda gözlenir. Mesleksel olarak sağlık personeline HSV-1’ li hastaların oral sekresyonlarının personel parmağına temasıyla meydana gelir. Adolesan ve genel popülasyonda sıklıkla genital bölgeye temas sonucu oluşur. Bu hastalar genç kadınlar olup, sıklıkla genital ve parmaklarda eş zamanlı HSV-2 infeksiyonu oluşabilir. Ayaklara geçiş yolu tam bilinmemektedir. Bazen ayak parmağı emilimi ile ilişkilidir. Bazı olgularda geçiş oral veya genital temasla oluşabilir. Hem HSV-1 hem de HSV-2 ile meydana gelebilir. Herpetik paronişide çocuklarda majör etken HSV-1 iken, erişkinlerde hem HSV-1 hem de HSV-2 patojen olabilir. Sağlık personeline majör patojen HSV-1 olup, elin lezyon veya sekresyonlara temasıyla ortaya çıkar. HSV-2 herpetik paronişide eldiven kullanımıyla daha baskın hale gelmiştir. İnkübasyon periyodu 2-20 gün arası değişir. Nadiren bazı hastalarda grip-benzeri belirtiler, eritem, ödem, vezikül, yüzeysel ülser ve şiddetli ağrı gelişmeden saptanabilir. Erken dönemde eritematöz zeminde veziküller gözlenirken, veziküller kısa zamanda tek bül oluşumuna dönüşebilir. Hastalık kendi kendine iyileşir. Parmaklar ve kolları tutabilirken, semptomatik nöritis nadiren problem olur. Erişkinlerde ateş ve sistemik belirtiler nadir iken, ateş ve kırgınlık infantlarda gözlenebilir. Başlangıç döneminde 2 haftada satellit lezyonlar ana lezyon uzağında oluşabilir. Viral saçılmaya bağlı bu periyot oldukça bulaşıcıdır. Disseminasyon sonlanınca veziküller hemorajik olabilir. Birkaç gün içinde beyaz kan hücreleri depolanmasıyla bulanık görünüm alabilir, ancak pürülan akıntı bakteriyel süperinfeksiyon olmadıkça hiçbir zaman gelişmez. Bakteriyel infeksiyonlarda ise başlangıçtan beri süpürasyon bulunur. Lokalize lenfadenopati veya lenfanjit herpetik dolamaya eşlik edebilir. Rezolüsyon 3-4 haftayı bulabilir. Klinik polimorfizm immün yetmezliği olan herpetik hastalarda gözlenebilir. Ülseratif lezyonlar daha derin, daha yavaş

iyileşen, tedavi edilmedikçe kolayca düzelmeyen şekilde ortaya çıkabilir. Kronik prezentasyon bakteriyel infeksiyonla süperpoze olan durumlarda gözlenebilirken, yanlış tanı sıklıkla konabilir. Herpetik paronişi AIDS ile ilişkili olabilirken, hücresele immünite özellikle 100 hücre/L altında CD4+ hücre sayısı varlığında belirgin bozulursa gözlenebilmekte, ancak bazen hastalığın erken döneminde de ortaya çıkabilmektedir. Herpetik infeksiyonlar 1 aydan daha uzun sürerse AIDS sendromu tanısı konmaktadır. Bu herpetik infeksiyonlar genellikle genital bölgede lokalizedir. Tanı klinik bulgularla doğrulanır. Şüpheli durumlarda viral kültürler, serum antikor titrelere faydalı olabilir. Vezikül insizyonundan kaçınılmalıdır. Veziküler sıvı, dikkatli iğne aspirasyonu ile PCR veya kültür incelemesine gönderilebilir. Klinik ayırıcı tanıda bakteriyel parmak infeksiyonu ve herpetik paronişi arası zorluk yaşanabilir. Pedyatrik popülasyonun %65' i başlangıç başvurusunda yanlış tanı almaktadır. İmmüsuprese bireylerde herpetik paronişinin sistemik tedavisi gerekli olup, standart tedavi algoritması bulunmamaktadır. Topikal asiklovirin etkinliği şüphelidir. Ayrıca genel yaklaşım antiviral tedaviye primer herpetik infeksiyonlar gibi vermektedir. İmmün yetmezlikli bireylerde antiviral tedavi şiddetli ve rekürren olgularda gereklidir. Cerahi müdahale iyileşmeyi geciktirip, morbiditeyi arttırabilir. Komplikasyonlar arasında oküler infeksiyon, tırnak kaybı, skar, hiperestezi veya hipoestezi, bakteriyel infeksiyon, viremi veya ensefalit yer alır. Rekürrens diğer herpetik infeksiyonlarda %20-50 arası gözlenebilmektedir. HSV-2 infeksiyonlarında rekürrens eğilimi, HSV-1 ile kıyaslandığında daha siktir. İmmüsuprese bireylerde viremi riski bulunmaktadır.<sup>49</sup>

II-Palmar Püstüllerle Karakterize HSV İnfeksiyonu: HSV infeksiyonları parmaklar üzerinde düzensiz dağılan birkaç püstül lezyonların varlığında da akılda tutulmalıdır. Bu prezentasyon genellikle genital lezyonu olan hastalarda oluşup, hem HSV-1 hem de HSV-2 ile ilişkili olabilmektedir. Genital lezyon sıklığının primer genital infeksiyon boyunca olup olmadığı bilinmemektedir. Bir çalışmada ekstragenital lezyonlar HSV-1 ile infekte genital infeksiyonluların %25' inin HSV-1 ve %9' unun ise HSV-2 ile infekte olduğu gözlenmiştir. Parmaklardaki hastalıkta %1' den az olguda ekstragenital lokalizasyon bulunur.<sup>43</sup>

III-Herpetik Palmar Bül: HSV-1 infeksiyonu palmar bölgede rekürren tek bül şeklinde de gözlenebilir. Bu hastada bül tabanındaki sürüntüde HSV DNA' s' izole edilmiştir.<sup>43</sup>

IV-Herpetik Vaskülit: Eritematöz makülle birlikte herpetik vaskülit plantar bölgede gözlenebilmektedir. HSV-2 infeksiyonları PCR ile tespit edilip, histopatolojik özellikleriyle lökositoklastik vaskülit bulgularıyla ilişkili saptanmıştır.<sup>43</sup>

V-Herpetik Psödolenfoma: Sağ elde rekürren nodüler lezyonu olan hasta histopatolojik özellikleriyle psödolenfoma tanısı almış. Rekürren herpetik infeksiyonla ilişkili psödolenfoma tanısıyla düşük doz asiklovir tedavisine yanıt vermiştir.<sup>43</sup>

VI-Herpetik Lenfödem: Herpetik infeksiyonlar kadınlarda elde siktir. Herpetik infeksiyonların birinde kolda ödem, eritem ve lenfadenopati veya lenfanjitin disseminasyonu eşlik etmiştir. Bazı olgularda persistan akkiz lenfadenopati gelişebilir. Herpetik infeksiyonlarda lenfanjit ve lenfödem gibi komplikasyonlar gelişebilir, kutanöz infeksiyondan 2-3 hafta sonra spontan regrese olabilir, ancak tedavisiz hastalarda persistan sekel kalabilir. Rekürren herpetik infeksiyonlar özellikle HIV ve immün yetmezlikli bireylerde bulunabilirken, hücresele immün yetmezliğe bağlı atopik dermatitli kişilerde de artmış sıklıkla rastlanabilir. Rekürren infeksiyonlar, herpetik lenfatik komplikasyonlara daha sık yol açabilir. Literatürde birkaç adet olmasına karşın, herpetik infeksiyonlar lenfatik komplikasyonlara neden olabilir. Klinik olarak bakteriyel sellülite benzemesine karşın, elde herpetik infeksiyon öy-



küsü, antibiyotiklere yanıt vermemesi gibi bulgularla ayırım yapılabilir ve herpetik lenfödem başlangıç infeksiyonunda geliştiği için rekürren infeksiyon tanısı konamayıp, bu hastaların çoğu yanlış antibiyotik tedavisi alır. Rekürren infeksiyonlarda persistan lenfödemin gelişimi, bazı hastalarda uygun tedavi almamaya yol açar. Doğru tanı, erken herpetik infeksiyon tedavisi, herpetik lenfatik komplikasyonları önleyebilir. Sonuçta lenfödem nedenleri arasında herpes mutlaka düşünölmelidir. Şayet farkındalık artarsa, gereksiz radyolojik tetkik ve cerrahi tedavilerden kaçınılır. Önerilen tedavi 2 gr/gün asikloviri 10 gün uygulamaktır. Gerçekte yıllık 6' da fazla atak geçiren hastaların düzenli asikloviri tedavisiyle %70' inde hastalık tekrarı gözlenmez ve %30' unda ise daha az şiddetli atak geçirilir.<sup>50</sup>

## b-Papovavirus İnfeksiyonları

HPV, Papovaviridae ailesi içinde sınıflandırılmaktadır. HPV ailesi zarfsız, çift-sarmal DNA virüsü olup, nükleusta replike olur. Yaklaşık 200 HPV subtipi olup, moleküler hibridizasyon teknikleri veya DNA amplifikasyonu teknikleriyle izole edilebilir. PCR rutin olarak HPV tiplendirmesi için rutin kullanılmaktadır. HPV, deri-deri, deri-mukoza ve mukoza-mukoza temasıyla yayılabilir ve HPV geçişi seksüel veya nonseksüel temasla oluşabilir. HPV geçişi için, HPV' nin bazal epidermal tabakaya inokülasyonu gerekip, bu durum mikrodermabrazyon riski altındaki bölgelerde sık gerçekleşir. Viral replikasyon epidermis üst tabakalarında tam keratinosit farklılaşması olma bölgelerde gerçekleşip, hastalık boyunca viremik faz olmaz. HPV infeksiyonlarının 2 karakteristik ve spesifik özelliği bulunup, 1. olarak özel HPV genotipleri özel klinik ve histolojik özellikler göstererek verrüka plana gibi deprese papüller ve verruka vulgaris gibi eleve papüller oluşturabilir. Bu özellik HPV tip-spesifik sitopatik aktivite olarak adlandırılır. İkinci olarak özel HPV genotipleri farklı anatomik bölgeleri ve dokuları tercih eder. Verruka sık gözlenen deri hastalığı olup, ilkökul çocuklarının 1/3 kadarını etkiler ve genel popülasyonda doktorlara %2 oranında verruka tanısıyla tedavi amaçlı başvururlar.<sup>43</sup>

Verruka vulgaris: Çok sık gözlenen ve genellikle HPV-1,2,4,27 ve 57' nin yol açtığı bir tablodur ve yaklaşık %95 olguda elde lokalizedir. Klinik olarak sıklıkla maruz kalan yüzeyler olan el dorsali ve parmaklarda gözlenir. Avuç içi, ayak tabanı, yüz ve saçlı deri daha az etkilenirken, oral mukoza nadir gelişim bölgesidir. Sert, soliter veya multiple, 1-10 mm çaplı verrüköz papüller şeklinde gözlenir. Tek veya çok sayıda oluşabilip, birleşerek tek bir plka ta yapabilir ve lezyonlar spontan gerileyebilir.<sup>51</sup>

Veruka plana: Lezyonlar bazen açık renkli, bazen hafif hiperpigmente, hafifçe eleve ve dış yüzeyden hafif deprese gözlenen ve tüm siğillerin %5' ini oluşturan tablolardır. Lezyonlar 2-5 mm çaplı düz yüzeyli ve multiple gözlenir. Spontan iyileşme özelliği verruka vulgarisle kıyaslandığında daha sıktır. Yüz ve el sırtında oluşabilir ve çocuklukta daha fazla gözlenir. Verruka plana HPV-2, 3 veya 10 genotipleriyle ilişkilidir. HIV infeksiyonlarında ise nadiren HPV-5 gözlenebilir. Durum erişkin HIV-ilişkili immun yetmezliklerde multiple olabilir. Multiple verruka plana ve ailesel yatkınlıkta epidermodisplazya verrüsiformis düşünölmelidir. Tinea versikolor-benzeri lezyonların yokluğu, verruka plananın epidermodisplazya verrüsiformisten ayırımında, özellikle travmatize bölgelerde dissemine lezyonların varlığıyla birlikte önemlidir.<sup>43</sup>

Periungual ve subungual verruka: Verruka tırnak ve tırnak yatağında onikomikoz-benzeri klinik belirtilerle oluşabilir ve tırnak plağının görünümünü etkileyebilir. En önemli problem, tedaviye dirençtir. Yaygın doku hasarı yapan tedavilerle tırnak yatağı etkilenebilir.<sup>43</sup>

Palmoplantar verruka: Adından anlaşılacağı gibi avuç içi ve ayak tabanında gözlenir. Genellikle ağrılıdır. Basınç noktalarında olduğunda, kallusları taklit edebilir. Palmoplantar verruka genellikle HPV-1 ve 4 ile ilişkilidir. Ayrıca farklı genotiplerden HPV-45, 57, 60, 63, 65 ve 66' da bulunabilir. Palmoplantar siğiller arasında yüzeysel olanları mozaik tip olarak sınıflanırken, derin olanları myrmecia tipi olarak adlandırılır. Verruka plantariste HPV tiplerinin hastalığın doğal gidişatı ve tedaviye etki ettiği üzerine çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca verruka vulgariste tedavi yanıtı HPV tipi veya kallus ve diğer konak immun yanıtı gibi faktörlerle ilişkisi olabilir. Bekle ve göre tedavisi HPV-1 ilişkili plantar siğilleri, HPV-2, 7 ve 57-ilişkili plantar siğillere göre 8 kat daha fazla yanıt verebilmektedir. HPV infeksiyonlarında değişik tedaviler bulunmasına karşın, rekürrens hemen hepsinde oluşur. Şimdi bulunan konvansiyonel tedaviler arasında dokunun tahribi veya alınması, antiproliferatif tedavi ve immunomodülatör tedaviler yer almaktadır. İnfekte doku cerrahi eksizyon, kriyoterapi, fotodinamik tedavi ve lazer tedavisiyle alınabilirken, podofilotoksin ve podofilin uygulamaları, sinekateşinler, potasyum hidroksit, TCA, immunoterapi, intralezyonel vitamin D enjeksiyonları, sidofovir ve imikuiomod değişik başarı oranlarıyla HPV infeksiyonu tedavisinde kullanılmaktadır. İmikuimod yalnız veya salisilik asit kombinasyonu ile dirençli plantar siğillerde etkili olarak kullanılabilir. Hipertermi tedavisi 44 derecede çok lezyonlu hastanın tek lezyonuna 30 dakika boyunca 1, 2, 3, 7 ve 8. günlerde allerjik kontakt dermatit patofizyolojisine benzer şekilde kullanılabilir. İyi tolere edilen bu tedavi tüm lezyonlara uygulanamayabilir. FDA tarafından onaylanan 2 aşı bulunmaktadır. Bivalan ve kuadrivalan HPV aşısı profilaksiste kullanılmaktadır, çünkü infeksiyon veya hastalık için küratif bir tedavi bulunmamaktadır. Gerçekte aşılar genital siğillerde önerilmekte, ancak plantar siğillerde tedavi seçeneği olarak ta kullanılmaktadır. Benzer şekilde plantar siğil profilaksisinde de kullanılabilir. Aşılar ümit verici sonuç vermekte, ancak hem immun yetmezlik hemde immun eksiklik açısından hastaların test edilmesi gerekmektedir.<sup>43</sup>

Kasap Siğili: Kasapların ve balıkçıların ellerinde gözlenebilen bu tablo, HPV-7 içeren et veya balıklara temasla oluşurken, HIV hastalarında yüzde de gözlenebilir. Klinik olarak HPV-7 karnabahar benzeri veya hafifçe dikensi çıkıntılı lezyonlar şeklinde ortaya çıkar.<sup>43</sup>

Parmak arası Siğil: Uzun süreli tinea pedis ve nemli alanlarda HPV infeksiyonu proliferasyonu daha kolaylaşır. Parmak arası siğillerin HPV-7 sonucu olduğu düşünülmektedir.<sup>43</sup>

Keskin sınırlı (demarke) palmo-plantar hipokeratosis: Bu tablo ilk olarak 2002 yılında tanımlanmış olup, klinik olarak akkiz, tek, demarke, yuvarlak, eritematöz, deprese alanlar şeklinde ve orta-yaş kadınlarda sık gözlenmektedir. Lezyonlar palmar, tenar ve hipotenar alanları, ayak tabanında ise medyal kısmı tutar. Histopatolojik olarak epidermal alanlarda depresyon gözlenip, bu bulgu normal deriden ayrımı yapmayı sağlar. Komşu normal deriyle kıyaslandığında ince boynuzsu tabaka ve bazen granüler tabakada bozukluk bu deprese epidermal alanlarda saptanır. Porokeratozdan farklı olarak lameller keratinizasyon yoktur. Hastalık epidermal malformasyonlar grubunda tanımlanıp, sonraki yıllarda 50' den fazla olgu sunusu gösterilmiştir. Diğer bir grup ise PCR ile HPV-4 saptanıp, palmoplantar bölgenin verruka vulgaris formu olduğu ileri sürülmüştür.<sup>52</sup>

## c-Poxviridae infeksiyonları

Poxviridae ailesi birçok subgruba ayrılır. Bu çift-sarmallı DNA virüsleri sığır çiçek hastalığı, suçiçeği, çiçek, maymun çiçek hastalığı, molluskum kontagiyozum, sütçü nodülü ve orfa yol açabilir.<sup>43</sup>

**Molluskum kontagiyozum virüsü:** MCV infeksiyonu çiçek eradike edildikten sonra en sık gözlenen poksivirus infeksiyonudur. Direk deri-deri teması, infekte madde teması ve cinsel temaslara bulaşabilir. Çocuklarda 2-5 yaş arası sık olup, adolesan ve genç erişkinlerde de nadir gözlenmez. Klinik olarak MCV infeksiyonu soliter veya çok sayıda kubbe şeklinde, umblike, mumsu papüller ortalama 2-8 mm çapta gözlenir. MCV infeksiyonu herhangi bir vücut bölgesini etkileyebilmesine karşın, baş-boyun, gövde ve fleksural alanlarda daha sık oluşabilir. Plantar ve mukozal lokalizasyon nadir gözlenir. Lezyonlar genellikle kendini immun yeterli kontakta sınırlayıp, spontan olarak 6-12 ay içinde skarsız kaybolur. Klinik görünümüyle MCV özellikle umblike papül varlığıyla tanı alır. Tedaviler arasında steril cımbızla, küretajla ve kriyoterapiyle ablasyon, kantaridin, TCA solüsyonu, salisilik asit preparatları, tretinoin krem ve potasyum hidroksit solüsyonları yoğun bir şekilde değişik başarı oranlarıyla kullanılabilir.<sup>43</sup>

**Orf:** Koyun ve keçilerin viral hastalığıdır. Orf virüsleri paramiksovirus ailesine ait çift-sarmallı DNA virüsleridir. İnsan geçişi direkt infekte hayvan veya et ürünlerinin temasıyla olur. Çiftçiler, kasaplar, veterinerler ve bireysel etle temas edenler risk gruplarıdır. İnsan orfu 2-3 cm çaplı tipik soliter nodül şeklinde gözlenir. Lezyonlar sıklıkla el, bilek ve kollarında, nadiren yüzde lokalizedir. Hastalık süreci 6 evrede olup, herbir evre 1 hafta civarında sonlanır. Klinik olarak ilk lezyon kırmızı makülopapüler lezyon şeklinde temastan 1 hafta sonra başlar. Bu lezyon 1 hafta içinde hedef-benzeri görünümde büllöz nodüle dönüşür. Lezyonun merkezi kırmızı olup, etrafında eritemli halka bulunur. Bu evrede lezyon ödematöz ve hassas olup, kolayca kanar. Nodül üzerinde ince bir kabuk oluşur. Sonunda küçük papillomlar üst kısımda oluşup, ince krutlarla birlikte tüm yüzeyde gözlenir ve spontan olarak 6-8 hafta içinde skar bırakarak iyileşir. Sağlıklı bireylerde orf sıklıkla ağrılı ve ödem eşlik ederek gözlenir. Bazı olgularda hastalığa sistemik ateş ve yorgunluk eşlik edebilir. Sekonder bakteriyel infeksiyon varlığı iyileşmeyi geciktirebilir. Rekürrens sık olup, özellikle bireysel risk altındakiler etkilenir. Lezyonlar daha büyük, ekzotik kitleler şeklinde atopik dermatit, nakil alıcıları, immunosuprese ilaç alan ve diğer immun yetmezlikli kişilerde tekrarlayıp, persiste olabilir. Bu komplikasyonlar genellikle immun yetmezlikte gözlenirken, bazen sağlıklı bireylerde de oluşabilir. Komplikasyonsuz hastalarda lezyonlar tedavisiz iyileşebilir. Ancak tedavide sekonder bakteriyel infeksiyonu önlemek için tedavi önerilmektedir. Bireysel risk eldiven kullanımıyla önlenir. Komplikasyonsuz olgularda, lokal antiseptik kapama ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ağrı ve inflamasyonu minimize edebilir. Traşlama eksizyon ve sidofovir, idoksuridin ve imikuimod tedavileri de kullanılmaktadır.<sup>43</sup>

**Sütçü nodülü:** Paravaksinya virüsü olup, infekte ineklerden ve kontamine eşyalardan bulaşabilmektedir. Lezyonlar sıklıkla kırmızı-mor, bazen eroziv veya krutlu 0.5-2 cm çapta nodüller şeklindedir. Klinik gidişata ve histolojik benzerliklerle çiftlik-bahçesi poks infeksiyonu terimi hem sütçü nodülü hem de orf yerine kullanılabilir.<sup>43</sup>

## d-HIV İnfeksiyonları

Bir retrovirus olan HIV temel olarak CD4 T lenfositlere saldırıp hücrel immunitiyi bozar. AIDS ileri evre HIV enfeksiyonu evresidir. WHO sınıflamasında HIV enfeksiyonu 4 evrede olup, evre 1' de primer HIV enfeksiyonu, evre 2' de asemptomatik enfeksiyon, evre 3' te persistan jeneralize lenfadenopati ve evre 4' te ise semptomatik evre gözlenir. Hastaların %90' dan fazlasında HIV enfeksiyonu gidişatında kutanöz belirtiler gelişebilir. Akut primer HIV enfeksiyonu klinik olarak asemptomatik olabilir veya %50-70 olguda makülopapüller erupsiyon gözlenebilir. Mono-nükleoz benzeri hastalık ateş, yorgunluk, baş ağrısı, lenfadenopati, farinjit, artralji, myalji, bulantı, diyare, gece terlemesi, öksürük ve anoreksi gibi belirtilerle enfeksiyon başlangıcından 3-6 hafta sonra kendini belli edebilir. Genel klinik belirtiler birkaç hafta sonra spontan gerilerken, immun yetmezlik gelişimiyle ilgili bulgularından önce aylar-yıllar boyunca asemptomatik seyredebilir. HIV-1 enfeksiyonunun diğer dermatolojik bulguları arasında oral ve anogenital ülserler, ürtikeryal döküntü, veziküller ve püstüller ekzantem, el içi ve ayak tabanı deskuamasyonu ve alopesi yer alır. HIV enfeksiyonu akut ekzantemi, birçok viral nospesifik enfeksiyon bulgularına benzerdir. Yüksek şüphe derecesi olmaksızın primer HIV enfeksiyonu tanısı kaçırılabilir. Diğer yandan virüs seviyeleri primer HIV enfeksiyonu boyunca en yüksek seviyelere ulaşırsa, hastalar en infeksiyöz devreye geçer ve bu yüzden erken tanı gerekli olup klinik olarak atipik prezentasyonların farkındalığı erken tanı konmasına yardımcı olabilir. Akut primer HIV enfeksiyonu tanısı PCR ile plazmada HIV RNA saptanması ve negatif veya eşit HIV antikor testlerinin yapılmasıdır.<sup>43</sup>

## e-İnsan Parvovirus İnfeksiyonları

İnsan parvovirus B19 (PVB19) tek-sarmallı zarfsız küçük DNA virüsü olup, ilk olarak serumda 1975' te saptanmıştır. PVB19' un ana hedefi kemik iliği eritroid progenitör hücreleri olup, virüs kırmızı-küre üretimini baskılar. İnsan PVB19 enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olup, seroprevalansı yaşlar artar ve yaklaşık 50 yaşla birlikte %80 insanda virüse karşı immunité gelişir. İnfeksiyon hava yoluyla respiratuvar damlacıklar yoluyla geçer ve infektivite erupsiyon sonrası azalır. Genellikle asemptomatik olmasına karşın immun yetersiz konakta kutanöz hastalık gelişebilir, şiddetli kronik anemi, aplastik anemi gibi hematolojik hastalıklar meydana gelebilir. İntrauterin PVB19 enfeksiyonu fetal anemi, hidrops fetalis ve fetal ölüme yol açabilir. Seroloji PVB19 laboratuvar tanısı için kullanılabilir. Serumda pozitif PCR bulgusu akut veya persistan enfeksiyonu gösterir. Zamanla döküntü gözlenip, kanda virüs hızla kandan kaybolurken, tanı PVB19' a karşı IgM spesifik antikorlarının tespit edilmesiyle konur. İnfeksiyon sonrası PVB19 IgM' ler genellikle 10-12. günlerde oluşur ve 3-4 ay persiste kalabilir. Primer PVB19 enfeksiyonunun en sık kutanöz belirtisi çocuklarda gözlenen eritema infektiozum ve genç erişkinlerde ortaya çıkan papüler-purpurik eldiven-çorap sendromudur.<sup>53</sup>

## Papüler Pruritik "Eldiven-Çorap" Sendromu

Papuler-purpurik eldiven-çorap' sendromu (PPGSS), yeni ve nadir gözlenen, kendi kendini sınırlayan sendrom olarak 1990 yılında tanımlanmıştır. Ağrılı, kaşıntılı ödem ve eritemle karakterize lezyonlar distal ekstremitelerde papüler-purpurik lezyonlara eldiven-çorap şeklinde dönüşürken, hastalığa ateş ile peteşi, vezikülopüstüller ve küçük erozyonlar şeklinde oral lezyonlar eşlik eder. Çoğu olguda parvovirus B19 etyolojik faktör olarak suçlanmaktadır. Bazen von Willebrand hastalığı gibi başka hastalıklara eşlik edebilir. Nadir gözlenen

bu hastalıkta genellikle infeksiyöz etyoloji bulunmaktadır. İsviçreli 5 hastada eritem ve ödemle karakterize el ve ayaklarda lokalize peteşiyal purpurik lezyonlar şeklinde eldiven-çorap karakteristiğinde ateş ve oral lezyonların eşlik ettiği papüler dermatoz tanımlanmıştır. Etiyoloji bilinmemesine karşın infeksiyöz orjin suçlanmıştır. Parvovirus B19, 1991 yılında bun sendromun etyolojisinde düşünülmüş ve birçok çalışmada %50' den fazla olguda gösterilmiştir. Diğer olgularda kızamık, EBV, kızamıkçık, herpes virüs 6 ve 7, HBV, CMV ve koksaki B6 virusu, veya Arkanobakteriyum hemolitikum gibi bakteriler etyolojide suçlanmıştır. Patogenezi tam açıklanmamış, ancak parvovirus infeksiyonlarında viral partiküller damar endoteli ve epidermis bazal hücrelerinde ekzantem sırasında gösterilmiştir. Buna karşın klinik belirtilerin viremiye veya dolaşan immun komplekslere bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. Hastalık çocuk veya 20-40 yaş arası genç erişkinleri etkilerken, kadın/erkek oranı eşit olup, genellikle bahar ve yaz dönemleri gözlenir. Dermatit evresi boyunca bulaşıcıdır. Sendrom başlangıçta dorsal ve palmar distal ekstremitte yüzeylerinde el ve ayak bileklerinde keskin sınırlı ödem ve eritemle karakterize olarak başlar. Takiben pruritik ve bazen ağrılı multiple 1-3 mm eritemli-papüler ve purpurik lezyonlar aynı bölgelerde simetrik lokalizedir. Benzer lezyonlar daha az sıklıkla vücudun yanak, dirsek, diz, gövde, kalça ve uyluk iç yüzleri gibi bölgelerde de oluşabilir. Dermatit genellikle ateş, asteni, anoreksi, artralji, miyalji, lenfadenopatiye eşlik edip, kendini sınırlayan döküntü 1-2 hafta içinde hafifçe deskuamasyonla geriler. Oral mukozada sert ve yumuşak damakta peteşi, enantem gelişerek oral mukoza ve dilde küçük erozyonlara yol açarken, komissural keilit eşlik edebilir. Nonspesifik üretrit diğer bir mukozal tutulumdur. İmmunkompeten hastalar genellikle nontoksik görünümde iyi prognozlu iken, immunsuprese bireylerde daha ciddi komplikasyon oluşabilir. Bu sendromun tanısı klinik dermatolojik özellikleri ve ELISA veya PCR ile parvovirus B19 spesifik serolojisi ile doğrulanır. Aktif infeksiyonda yüksek IgM titreleri 2-4 hafta içinde IgG artışıyla birlikte geriler. Bu sendromun kutanöz ve oral mukoza ayırıcı tanısında kan hastalıkları (trombositopenik purpura, aplastik anemi, agranülositoz, siklik nötropeni), viral infeksiyonlar (herpetik infeksiyonlar, infeksiyöz mononükleoz, herpanjina, el-ayak ağız hastalığı, atipik kızamık), Gionatti-Crosti sendromu, erişkin başlangıçlı Kawasaki hastalığı, ilaçlara bağlı allerjik reaksiyonlar (ürtiker, anjiyoödem), Kayaklı Dağlar benekli ateşi veya diğer riketsiyal hastalıklar, meningokoksemi, Henoch-Schölein purpurası, Behçet hastalığı ve sifiliz) yer alır. Sadece semptomatik tedavi gerekirken, relapslar tanımlanmamıştır. Papüler-purpurik eldiven-çorap sendromu, akut, kendini sınırlayan pruritik bir dermatoz olup, ekstremitte distallerini eldiven ve çorap tarzında etkiler. Başlangıçta eritem ve papüler ödem oluşup, purpura ve nadiren peteşi eşlik edebilir. Erupsiyon perioral ve perianal deriyi veya diğer bölgeleri hastaların yarısında tutabilmektedir. Genç erişkinlerde tanımlanmış olup, şimdiye kadar 70 üzeri olgu bildirisi bulunmaktadır. PVB19 olguların çoğunda etken ajan olmasına karşın, diğer virüsler de neden olabilmektedir. Ateş, asteni, myalji, artralji, lenfadenopati, respiratuvar veya gastrointestinal belirtiler gibi konstitüsyonel belirtiler döküntü öncesi veya sırasında gözlemlenir. Çoğu olguda hafif anemi, retikülositopeni, lökopeni, trombositopeni ve hafif transaminaz seviyelerinde artış gelişebilir. Sağlıklı çocuk ve erişkinlerde oldukça iyi seyirlidir. Tedavisi yatak istirahati, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve topikal steroidleri içermektedir. El ve ayaklarda sınırlı ani gelişen kaşıntılı, yanma tarzı ödem, keskin sınırlı peteşiyal eritem genel hafif veya şiddetli belirtilere eşlik ediyorsa papüler-purpurik eldiven-çorap tarzı sendroma eşlik edebilir.<sup>53</sup>

## f-Pikornaviridae

Önemli bir zarfsız RNA virüsleri ailesi olup poliovirus, koksaki virüs ve echo virüsleri içerir. Enterovirusler feka-oral ve oral-oral temas, respiratuvar yolla geçer. Farinkse ve alt gastrointestinal yola başlangıç implantasyonundan sonra virüs bölgesel lenf nodları ve nadiren santral sinir sistemi, deri ve diğer dokulara geçer. Minör ve majör viremi infeksiyondan sonra gelişebilir, bu durumu viral yük tespit eder. Minör viremi hastanın yaşıyla tespit edilir. Viremi 2 yaşından genç hastalarda sonlanırken, sadece erişkinlerde geçici viremi oluşabilir. Majör viremi bununla birlikte deri, santral sinir sistemi, kalp ve birçok diğer organ gibi sekonder infeksiyon replikasyonu boyunca oluşabilir. Majör viremi boyunca vücudun farklı kısımlarında viral yük artışı klasik el-ayak-ağız hastalığı infeksiyonuna yol açar. Gerçekte viral saçılma miktarı ve süresi, klinik bulguların etkinliği bireyin immun durumuyla ilişkilisi bulunmaktadır. Farklı pikarnoviruslere temas öyküsü varsa, viral saçılma bu bireylerde belirgin azalabilmektedir. Oral sürüntü, deri kazıntısı ve akut fazda serum PCR incelemesi için kullanılabilir. Virüs akut viremi fazından sonra 4-8 hafta boyunca tespit edilebilmektedir.<sup>43</sup>

### El-Ayak-Ağız Hastalığı

Temel olarak Pikarnovirus ailesi Enterovirusu genusundan 2 RNA virüsü olan koksaki A16 ve enterovirus 71 tarafından oluşturulur. Diğer insan enterovirus A serotipi sadece sporadik el-ayak-ağız hastalığı olgularında bulunur. El-ayak-ağız hastalığı tüm dünyada iklim değişiklikleriyle dönemsel değişiklikler gösterir. Bu lokalizasyonlarda bireysel olgular ve bölgesel salgınlarla genellikle bahar ve yaz aylarında gözlenir. El-ayak-ağız hastalığı çocuklarda sık gözlenen bir hastalık olup, tipik 10 yaşından küçük olgularda gözlenir. Diğer enteroviruslerin çocuklukta immünolojik hafıza nedeniyle çapraz immunité oluşumuyla nadiren erişkinlerde oluşur. Asya’da epidemiktir. İnsanlar hastalığın tek rezervuarı olup, aile içi yayılma esas geçiş yoludur. Enterovirusler fekal-oral, oral-oral ve respiratuvar yolla geçebilir. İnkubasyon periyodu genellikle 3-6 gündür. Virüs hastalık başlangıcından sonra dışkıda 4-8 hafta saçılabilirken, tükürük sekresyonunda daha kısa viral saçılım bulunur. Olgularda fatalite oranı komplikasyonsuz el-ayak-ağız hastalığında %0.6-0.11 arası değişir. Komplike enteroviral infeksiyonlarda mortalite oranları %10-25.7 arasındadır. En sık gözlenen sistemik bulgular ateş, miyalji ve kırgınlıktır. Bu prodromal peryottan 1-2 gün sonra mukokutanöz lezyon görülüp, 7-10 günde spontan gerileme olur. Kutanöz bulgular arasında papül, küçük vezikül, el içi, ayak tabanı, distal ekstremitelerde ve kalçada eroziv lezyonlar yer alır. Ayrıca el-ayak-ağız hastalığında özellikle damak ve faringeyal mukoza gibi oral mukoza lezyonları gözlenir. Ağrılı oral ülserler ekzantemden sonra gelişip, dehidratasyon neden olur. Orofaringeyal lezyonların varlığına karşın, el-ayak-ağız hastalığı diğer ekzantemlerden ayrılarak sadece kutanöz tutulumlu seyredip orofaringeyal tutulum olmadan gözlenebileceği akılda tutulmalıdır. Koksaki virüsü A16 ile kıyaslandığında (el-ayak-ağız hastalığının önde genel nedeni), eneterovirus 71 daha şiddetli klinikle seyredip, hastalarda 3 günden fazla 39 C°’den daha yüksek ateşle gider. Ayrıca eneterovirus 71 ve yeni olarak enterovirus 68 infeksiyonu aseptik menenjit, akut flaksit paralizi ve beyin sapı ensefaliti gibi nörolojik ve kardiyopulmoner tutulumla seyreder. Atipik formları değişik ve nadir kutanöz belirtiler verince diğer inflamatuvar ve infektif hastalıklara karışabilir. 2008’den beri Koksaki A6 serotipi Dünya’da ciddi el-ayak-ağız hastalığı salgınlarına yol açmaktadır. Bu virüs el-ayak-ağız hastalığı için en baskın virüs olup, Tayland ve Çin’de Koksaki A16 ve Enterovirus 71’ini yerini almıştır. Koksaki-A6 ilişkili el-ayak-ağız hastalığı daha



şiddetli ve yaygın dermatite neden olup, erişkinlerde ve kış aylarında sık gözlenen, iyileşme sonrası onikomadesis oluşma eğilimi olan bir tablodur. Koksaki-A6 ilişkili el-ayak-ağız hastalığının son salgınlarının önceden tanımlanmayan şekilde seçkinlerde de olduğu gözlenmiştir. A6 subtipi farklı olarak yaygın vezikülobüllöz erupsiyon yapıp, tipik palmar ve plantar yayılımla tipik el-ayak-ağız hastalığına yol açar. Periorifisiyal, trunkal ve ekstremitelerde tipik tutulum bölgelerine ilave oluşurken, mukozal lezyonlar daha az gözlenir. Ayrıca, Koksaki-A6 atopik dermatit predileksiyon alanları olan antekubital ve popliteal fossada da oluşup, “ekzema koksakium” olarak adlandırılan tabloya yol açabilir. Bu alanlardaki enfeksiyon, atopik dermatitteki herpetik veya varisella süperenfeksiyonunu taklit edebilir. Ayrıca Koksaki-A6’ya sekonder lezyonlar travma ve irritasyon alanları şeklinde önceden güneş yanığı, diaper dermatiti ve fungal enfeksiyonla etkilenen alanları daha sık tutar. Lezyonlar Gianotti-Crosti sendromuna benzer şekilde yanak, kalça, trunkal bölgeyi tutmayan ekstensör yüzlerde yayılım gösterebilir. Belirsiz peteşiyal ve purpurik lezyonlar özellikle akral bölgelerde tipik olarak oluşabilir. Büller, bu subtipin kutanöz belirtisi olarak şiddetli olabilir ve geniş hemorajik bül oluşumuna ilerleyebilir. Bu hastaların ayrırcı tanısında büllöz impetigo, primer büllöz dermatozlar, ekzema herpetikum ve varisella bulunur. Hastalığın akut fazından sonra, deri ve trnakta gecikmiş değişiklikler (Beau çizgileri veya onikomadesis) gözlenebilir. El ve ayak tabanında soyulmalar gecikmiş belirtilerdir. Ayrıca diğer Koksaki virüs dizileri; A5, A7, A9, A10, B2 ve B5’te suçlanmaktadır. Hafif el-ayak-ağız hastalığı olgularında laboratuvar test gereksizdir. Testler genellikle şiddetli olgularda ve salgın araştırmaları için Halk Sağlığı uzmanları tarafından yapılmaktadır. Viral kültür el-ayak-ağız hastalığı için altın standarttır. Ancak 1 hafta sonunda sonuç alınabilmektedir. PCR inceleme daha hızlı iken, 1 günden az sürede sonuç alınır. Viral RNA’yı tespit edip, santral sinir sistemi enfeksiyonunu tespit için hayli sensitiftir. Serum viremisi, deri ve mukoza invazyonundan önce oluştuğundan, plazma testi yapılabilir. Vücut içine enterovirüsler başlangıçta gastrointestinal yolla replike olarak girmesine karşın, rektal sürüntü veya gayta örneği biriktirmek problem doğurabilmektedir. Boğaz ve vezikül örnekleri tanı amaçlı en kullanışlı kaynaklardır. Yeni geliştirilen IgM-capture-ELISA Koksaki-A16 ve enterovirus 71 için el-ayak-ağız hastalığı tanısından oldukça ümit verici görülmektedir. Bu testler pahalı olmayıp, erken ve hastaların büyük bir yüzdesinde IgM antikorlarını tespit etmektedir. Hastalığın ilk haftasında IgM tespiti enterovirus-71 için %90.2 ve Koksaki-A16 için %68 oranında bulunur. Bu virüsler arası çapraz-reaktivite ELISA testi için geçmişte problem gösterip, gerçekte Koksaki-A16 enfeksiyonu olanlarda enterovirus-71 tespitine yol açmıştır. Problem VP1 gibi, yeni versiyonlu spesifik enterovirus 71 proteinleri kullanılarak çözülmüştür. El-ayak-ağız hastalığı ayrırcı tanısında, herpes simpleks enfeksiyonlarının neden olduğu eritema multiforme yer alıp, benzer oral ve akral lezyonlara yol açar. Bununla birlikte primer HSV lezyonları daha şiddetli olup, hasta kendini kötü hisseder ve rekürren HSV lezyonları dudacı tutarken, damak etkilenmez. Ayrıca eritema multiforme lezyonları genellikle iris- veya hedef şeklinde ellerde gözlenir. Herpanjina ise tonsiller sütunları tutup, akral kutanöz lezyonlar şaptanmaz. Erken varisella lezyonları el-ayak-ağız hastalığına benzeyebilir. El-ayak-ağız hastalığını erken tanımak önemli olup, klinik tanıyı erken koymak şiddetli hastalık riskini tespit edilmesi ve gelecek kontakları koruyarak epidemiyi riskini azaltmaya yardımcı olur. Ne kemoprofilaksi ne de aşılama el-ayak-ağız hastalığını önlemez. Çoğu olgunun kendini sınırlama özelliğiyle hidrasyon, ateş ve ağrı kontrolü gibi gerekli destekleme tedavileri uygulanmaktadır. Ayrıca izolasyon, gebe gibi hassas bireylerde gözlem yapılmalıdır. El hijyeni ev halkına ve ofis çalışanlarına önerilmelidir. Hastanelerde sıkı temas önlemleri uygulanıp, hastalara tavsiye edilmelidir. El-ayak-ağız hastalığının başlangıcında 1-2 gün içinde asiklovir tedavisinin 24 saat içinde başladığında 13 hastada yapılan bir çalışmada faydalı bulunmuştur. Bu anekdotal sonuçlar tekrarlanmamış ve asiklovir el-ayak-ağız hastalığı için önerilen tedavi

olmamıştır. Asiklovir hastanın kendi interferonuyla antiviral etkinliği arttırabileceği öne sürülmüştür. İntravenöz immunglobulin Asya salgınlarında şiddetli olgularda kullanılıp, retrospektif değerlendirmelerde kardiyopulmoner yetmezlik gelişmesini önleyebildiği düşünülmüş. Ancak prospektif çalışma yapılmadığından dolayı rutin önerilmemektedir. El-ayak ağız hastalığı, insan enterovirus 71, koksaki-A, koksaki-B ve ekoviruslerin yol açtığı hayli bulaşıcı bir hastalıktır. En sık ajanlar insan enterovirus-71 ve koksaki-A16 olmasına karşın, son bir çalışmada insan olmayan enterovirus-71 ve non-koksaki A16 dizilerinin de artan oranda tespit ettiğini saptamıştır. Klasik olarak el-ayak-ağız hastalığı özellikle 5 yaş altındaki 2-10 yaş arası çocukları etkiler. Transplasental geçen antikörlerin koruyuculuğuna bağlı el-ayak-ağız hastalığı 1 yaşından önce oldukça nadirdir. Diğer enteroviral enfeksiyonların mevsimsel geçişine bağlı, el-ayak-ağız hastalığı ısı ve nem artışıyla sıklığı artabilmektedir. Hastalık şiddeti geç çocuklarda, tropikal bölgelerde ve kötü hijyende artabilmektedir. El-ayak-ağız hastalığının inkübasyonu 3-7 gün olup, palmar ve plantar bölgelerde vezikül ve püstüller başlayıp, dil, diş etleri ve bukkal mukozada ülserler oluşabilir ve 7-10 gün içinde skarsız iyileşirler. Hastalık bu 3 lokalizasyon dışında herhangi bir yeri tutmamasına karşın, nadiren tüm vücutta dissemine olabilir. Erupsiyonlara hafif ateş eşlik edebilirken, döküntüler genellikle ateşin 2. gününden sonra gözlenir. El-ayak-ağız hastalığı genellikle iyi prognozlidir ve spontan iyileşme eğilimi bulunmaktadır. Kontamine eşyaların dezenfeksiyonu ve içme suyu ile havuz sularının klorinasyonu yüksek bulaştırıcılık riski nedeniyle önerilmektedir. Son yıllarda el-ayak-ağız hastalığı epidemileri artmış ve daha şiddetli olgular tanımlanmıştır. Koksaki virüs A16 nadiren komplikasyonlara yol açar. Enterovirus-71 ilişkili el-ayak-ağız hastalığı nörolojik ve kardiyopulmoner komplikasyonlara yol açabilmektedir. Ensefalit, aseptik meninjit, akut paralizi, miyokardit, pulmoner ödem ve hemoraji nadiren bu bulgulara eşlik edebilir. Koksaki A6 bir enterovirus olup herpanjina etkenidir. Bununla birlikte el-ayak-ağız hastalığı etyolojisinde de bulunur. El-ayak-ağız hastalığı ve koksakivirus 6 ilk olarak 2008’de Finlandiyalı çocuklarda tespit edilmiştir. Bu hastalıkta klasik tipin tersine tüm vücutta vezikülobüllöz lezyonlar gözlenip, iyileşme fazında onikomadesis tırnak matrisi büyümesinde durma şeklinde gözlenir. Hospitalizasyonda gözleme ihtimali fazladır. Bu varyantta ateş daha uzun sürüp, progresyon siktir ve küçük papüloveziküler lezyonlar vezikülobüllöz lezyonlara ve büle dönüşür. Bu büller tüm vücutta bulunabilirken, özellikle ekzematize bölgelerde lokalizedir. Püstül veya krut oluşmaz. Diffüz palmoplantar erupsiyon ekzematize lezyonlar şeklinde ekzema herpetiformis gibi ekzema koksakium olarak tanımlanmıştır. Bu durum başlangıçta çocuklarda tanımlanmasına karşın, erişkin HIV ve sınırlı sayıda sağlıklı erişkinlerde gözlenebilmektedir. Görünüm Gianotti-Crosti sendromuna veya purpurik lezyonlara benzeyebilir. Atipik olguların %65’inde krutlanma gözlenebilir. Erişkin hastalığın klasik pediyatrik varyanttan ayırımında perioral tutulum varlığı, el ve ayak dorsumunda erupsiyonun lokalizasyonu, purpurik olabilen palmoplantar lezyonlar ve geç fazında fungal hastalığı andıran soyulmalar gelişmesi akılda tutulmalıdır.<sup>43</sup>

## g-Flaviviridae

\*HCV RNA virüsü olarak 6 farklı genotipte yaklaşık 50 nm çapında bir virüsdür. Flaviviridae ailesinin Hepasidivirus genusuna aittir. HCV, 1989 yılında keşfinden beri kronik hepatite yol açmasının önemi farkedilmiştir. Bu hastalarda mikst kriyoglobulinemi, porfiryra kutanea tarda, liken planus, lökositoklastik vaskülit, pruritus, poliarteritis nodoza, ürtiker, eritema nodozum, eritema multiforme, prurigo nodularis, Sjögren sendromu ve nekrolitik akral eritem gelişebilir.<sup>54</sup>



## Nekrolitik Akral Eritem

İlk 1996 yılında tanımlanmış, nadir gözlenen bir dermatolojik hastalıktır. Bir bildiride 300 HCV-pozitif hastada %1.7 sıklıkta olduğu tespit edilmiştir. Klinik olarak eritematöz papül, bül veya erozyonlar erken fazda gözlenirken, ileri evrede iyi sınırlı hiperkeratotik, hedef benzeri likenifiye plaklar ve hiperpigmentasyon gözlenir. Plakların kenarında maküler, eritematöz sınır bulunur. Plak üzerinde ince nekrotik pelikül gözlenir. Bu hastalık tipik olarak el ve ayak dorsumunu tutup, alt bacak ve dizlerde tutulum ortaya çıkabilir. Ağrı, kaşıntı ve karıncalanma hissi oluşabilir. Nekrolitik migratuvar eritemin tersine, periorifisyel tutulum olmaz. Patogenezi bilinmemektedir. Değişik HLA gruplarıyla ilişkisi tanımlanmıştır. Nekrolitik akral eritem HCV enfeksiyonu için patognomonik olduğu düşünülmekte iken, enfeksiyonun erken evresi için tanı koydurucu olabilir. Ayrıca sınırlı sayıda hastada HCV enfeksiyonu olmadan da görülmüştür. Çinko eksikliğinin, HCV enfeksiyonu tarafından uyarılan bozulmuş metabolizmasının etyolojide rol aldığı düşünülmektedir. Klinik bulguları psoriasise benzemesine karşın, literatürde anti-TNF ajanlar gibi anti-psoriatik tedavi alanlarda da tanımlanmıştır. Bazı yayınlarda dermatolojik hastalık ve hepatit tutulum şiddeti arasında korelasyon olabileceği bildirilmiştir. Çoğu olguda oral çinko, aminoasit, interferon ve ribavirin değişik oranlarda başarılı olabileceği saptanmıştır. HCV sık gözlenen kanla bulaşan viral bir hastalıktır. HCV enfeksiyonunun deri belirtileri arasında poliarteritis nodoza, porfiryra kutanea tarda, tip 2 kriyoglobulinemi-ilişkili vaskülit, kaşıntı, eritema nodozum, ürtiker ve ürtikeryal vaskülit, liken planus ve eritema multiforme yer alır. İlk kez 1996 yılında nekrolitik akral eritem tanımlanmış olup, HCV enfeksiyonu ile ilişkili kutanöz akral döküntü olarak düşünülmüştür. Çoğu hastada kronik, akral, eritematöz ve psoriasiform lezyonlar oluşur. Akut başlangıcı nadir olup, hastalar atipik klinik özellikler gösterebilir. Çoğu olguda HCV enfeksiyonu varlığı bulunur. Sadece deri bulguları varlığında HCV tanısı açısından dermatoloji uzmanlarına büyük görev düşmektedir. HCV ile ilişkili kutanöz erupsiyonlar kan nakli, damar içi ilaç kullanıcıları, organ nakli ve hemodiyaliz hastalarında izole olgu bildirileri şeklinde yayınlanmaktadır. Yapılan bir çalışmayla bu erupsiyonların biyopsilerinin histopatolojisinde RT-PCR ile HCV RNA' sını incelenmiştir. Kutanöz lezyonlar arasında dermatomyozit benzeri fotodağılımlı erupsiyonlar, palpable purpura, follikülit, morumsu ve perniyotik akral lezyonlar, ülser, nodül ve ürtiker bulunurken, histopatolojik olarak nötrofilik, lenfositik, granülomatöz vaskülit ve seyrek inflamatuvar subtip 15 hastada, palizatlı granülom 3 hastada, steril nötrofilik follikülit 5 hasta, dermatitis herpetiformis ise 1 hasta, nötrofilik lobuler pannikülit 2 hasta, benign kutanöz PAN 1 hasta, nötrofilik ürtiker, nötrofilik ektrin hidradenit ve piyoderma gangrenozum 3 hastada, interfaz dermatiti 3 hasta, düşük dereceli lenfoproliferatif B hücre marjinal bölge lenfoması 1 hasta, klonal plazmosellüler infiltrat ise 1 hastada saptanmıştır. Endotelial hücre genişlemesi gibi endotelial değişiklikler, kromatinin heterokromatin silinmesi ve nükleer membrana marjinasyonu şiddetli olgularda mevcut iken, benzer sitopatik değişiklikler persiti, ektrin düktül hücre veya keratinositlerde bulunmuş. RT-PCR incelemeyle 20 olgunun 8 tanesinde HCV RNA' sını fokal, zayıf olarak endotel ve perivasküler inflamatuvar hücrelerde vaskulopatik değişikliklerle beraber gözlenmiştir. Endotelde viral parazitizm HCV enfeksiyonunun kutanöz lezyonlarında önemli bir bulgudur. Endojen ve viral antijenlerle çapraz reaksiyonlar hücresel ve/veya tip 2 immun reaksiyonlara yol açması, B lenfositlere viral tropizm, B hücre ekspansiyonu sonucu otoantikör üretiminde artış, monoklonal kriyoglobulin içeren dolaşan immun komplekslerin patojenik önemi vardır. B hücreler virusun tropizmi düşük dereceli B hücre lenfoproliferatif hastalığı gelişimini sağlayabilir.<sup>54</sup>

## Akrodermatitis Papulosa Eruptiva Infantilis (Gianotti-Crosti Sendromu=GCS)

GCS, tüm Dünya’da gözlenen, ancak tanı konamaması yüzünden tam sıklığını yapmanın imkânsız olduğu bir durumdur. Hemen hemen tüm hastalar 3 ay-15 yaş arası olup, 1-6 yaş arası pik yapar. Diğer yandan erişkinlerde de çok sayıda olgu bildirisi bulunup, özellikle kadınları etkilediğinden dolayı hormonal faktörler suçlanmaktadır. Çocuklarda irksal ve cinsiyet eğilimi bulunmaz. Mevsimsel değişiklikler ve hastalığın doğası viral infeksiyonunun tetiklenmesini düşündürmektedir. Başlangıçta, 1955 yılında Fernando Gianotti tarafından tanımlandığından beri (1920-1984 arası), GCS sınıflaması dekatlar sonra sofistike viroloji metodlarında artışla değişmiştir. GCS tanısı bazen klasik kitaplarda olmayıp, klinik spektrumu oldukça değişkendir. GCS patogenezi, HBV ilişkisinin kurulduğu yarım yüzyıl önceden daha az açıktır. Viral infeksiyonlar anahtar faktör olup, çoğu kişi infeksiyöz-allerjik yolağı düşünmektedir. Majör HBV subtipleri ard, ayr, adw ve ayw olup, son 2 subtipi Avrupa’da sık ve ayw subtipi ise Güney Avrupa’da GCS ile en sık ilişkili tipi oluşturur. Tersine GüneyDoğu Asya’da adr ve adw subtipleri genellikle sorumludur. Bugün, sık gözlenen gelişmekte olan ülkelerde bile HBV, GCS’ unun etyolojisinde EBV’ unun arkasında yer almaktadır. HBV ve EBV’ unun yanı sıra HAV, CMV, HHV-6, Koksaki virüs-A16, B4 ve B5, rotavirus, parvovirus B19, molluskum kontagiyozum, RSV, kabakulak, parainfluenza tip 1 ve 2 virüsü gibi diğer birçok virüslerle de ilişki saptanmıştır. Açıkça HIV de akral papüllerle ilişkili olabilir. Bakteriler de GCS’ unun tetikleyebilmesine karşın, oldukça nadir olmalıdır. Bartonella henselae, Mikoplazma pnömonia ve  $\beta$ -hemolitik streptokoklar etken olarak bildirilmiştir. Borelliyosis direkt veya infeksiyon veya immunizasyon gibi kombinasyonlarla tetikleyici olabilmektedir. Immunizasyon ve GCS arası ilişki uzun süredir bilinmektedir. Boyanov 1960 yılında çiçek aşısından sonra GCS gelişimi olan bir çocuk bildirmiştir. Daha sonra aşılama günler-haftalar sonra bu fenomenin geliştiği dokümanite edilmiştir. Bu çocukların birçoğu, aşılama sırasında klinik olarak belirgin veya subklinik viral infeksiyon geçirmiştir. Bir deneyim çalışmasında, GCS gelişimi sadece başlangıç aşılamasından sonra gözlenip, diğer aşılamalarda saptanmamış ve bundan dolayı aşılama için tam kontrendikasyon oluşturmadığı düşünülmüştür. HBV ve GCS arası açık bir ilişkiye rağmen, HBV’ ye immunizasyon çok nadiren GCS’ na yol açabilmektedir. Patogenezi GCS’ unun hala açık değildir. Birçok hipotez öner sürülmüş olup, bunlar arasında viral infeksiyonlar en önemli faktör iken, ikinci faktör immunositimülasyon veya immunomodülasyondur. Belki de dolaşan virüsler veya immun kompleksler deri bulgularından sorumludur. Bazı yazarlar, dermal infiltratta aktive CD4 T hücre sayısının arttığını ve virüsle-uyarılmış gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonunun ihtimali mekanizma olduğunu öner sürmüşlerdir. Birçok grup hem elektron mikroskopi hem de immunhistokimyasal çalışmalarda ne viral partikül ne de viral antijen GCS deri örneklerinde tespit edememişlerdir. Bugün lezyon gelişiminde kabul edilen mekanizma deride viral antijen ve immun-kompeten hücreler arasında direk lokal etkileşimle lezyon gelişimi olduğudur. Hastalık genellikle kutanöz lezyonlarla birlikte aniden başlar. Bazen prodromal farenjit, üst solunum yolu infeksiyonu veya diyare ile başlar. Deri belirtileri ve bulguları etken virüsten çok, bireysel karakteristikle oluşur. Klasik bulguları çok sayıda, monomorf pembe-kırmızı-kahverengi papül veya papüloveziküller olup, hafifçe kaşıntılı veya kaşıntısız olabilerken birleşim gösterebilmektedir. Bireysel lezyonlar 1-5 mm çapında, nadiren 10 mm’ yi geçebilen, düz yüzeyle bazen hemorajili veya daha az skuamli olabilmektedir. Papüller simetrik yanak, ekstremitte ekstensörleri ve kalçada gözlenebilmektedir. Haftalar içinde geriler. Gövde, diz, dirsek, avuç içi ve ayak tabanı genellikle korunurken, bazen birkaç lezyon görülebilir ve GCS tanısını bu ekarte ettirmez. Bazen birkaç papül diğer alanları

tutabilir ve bu durum tanıyı zorlaştırabilir. Hastalığın erken fazında, Koebner fenomeni görülebilir. Mukozal yüzeyler etkilenmez. Sistemik bulgulardan kırgınlık, düşük dereceli ateş ve diyare gözlenirken, hastaların %25-35 kadarında genellikle servikal, aksiller veya inguinal lenfadenopati bulunabilir. Hepatit GCS ile nadiren ilişkili olup, en önemli bulgusu hepatomegalidir. Eğer hepatit varsa, genellikle anikteriktir. Karaciğer biyopsisi endike değildir. Splenomegali daha da nadirdir. Periferal kanda orta derecede lenfositöz veya lenfopeni gözlenebilir. Bazen monositler artarken, EBV ile ilişkili hastalarda bu durum daha sıktır. Klinik görünüm genellikle ilk bakışta GCS tanısı için yeterlidir. Ayırıcı tanıda atipik, çok erken ve iyileşen olgularda liken planus, likenoid ilaç reaksiyonları, friksiyonel likenoid dermatit, Langerhans hücreli histiyositosis, eritema multiforme, skabiyez, papüler ürtiker (prurigo simpleks akuta veya strofulus) ve atopik dermatit gibi birçok hastalık ayırıcı tanıda düşünülmelidir. GCS hem kendini sınırlayan hem de birkaç belirtisi olduğundan dolayı çoğu olguda tedavi gerekmez. Lezyonlar günde 1 kez orta potent steroid tedavisiyle 7-14 gün içinde solabilirken, bu topikal tedavi asla yeni lezyon başlangıcını kontrol edemez. Topikal kortikosteroidlerle kötüleşen olgular tanımlanmasına karşın, bu durum çok nadir olup kontrendikasyon teşkil etmez. Sistemik kortikosteroid pulse tedavisi şiddetli olgularda önerilmektedir. Eğer lezyonlar kaşıntılı ise oral antihistamin veya topikal antipruritikler (polidokanol) kullanışlı olabilir. Gidişat benign, ancak sıklıkla uzundur. Lezyonlar skarsız 10-60 günde iyileşebilirken, 5 gün gibi oldukça hızlı, 12 ay gibi oldukça uzun da seyredebilir. Nadiren postinflamatuvar hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon oluşabilir. Rekürrenslere olabilir, ancak nadirdir. Lenfadenopati birkaç ay kalabilir. Benzer şekilde hepatosplenomegali kutanöz lezyonların gerilemesinden sonra kaybolur. En önemli ebeveynlere söylenecek şey, dramatik gerileme olmayıp, deri değişikliklerin uzayabileceği, ancak %99 olguda bu hastalığın benign, zararsız bir hastalık olduğudur.<sup>43</sup>

## h-Birçok İnfeksiyon ve İlaçlarla Oluşan Hastalıklar

### Eritema Multiforme

Akut, immun bağımlı mukokutanöz durum olup, akral dağılımlı, konsantrik renk değişiklikleriyle farklı targetoid lezyonlara yol açan, bazen oral, genital veya oküler mukozal erozyon veya bunların kombine bulgularına yol açabilen tablodur. Mukozal tutulumlu olgular EM majus, mukozal hastalık olmayan olgular EM minus olarak adlandırılır. EM genellikle kendini sınırlayan bir hastalık olmasına karşın, bazı hasta gruplarında rekürren hastalık gözlenebilir. Tam sıklığı bilinmemekle birlikte, %0.1-1 arası gözleendiği tahmin edilmektedir. Genç erişkinlerde, hafifçe kadınlarda sık gözlenirken, ırksal farklılık saptanmaz. Literatürde değişik faktörlerle ilişkisi tanımlanıp, bunlar arasında infeksiyonlar, ilaç alımı, malignite, otoimmün hastalık, radyasyon, immunizasyon ve menstrüasyon saptanmıştır. Bu faktörler arasında infeksiyonlar yaklaşık %90 olguda saptanıp, en sık HSV-ilişkili EM (HAEM) gözlenmiştir. HSV-1 en sık ilişkili tip iken, HSV-2' de EM'ye yol açabilir (Tablo 5). Diğer bir açık ilişkisi tanımlanan infeksiyon, özellikle çocuklarda gözlenen mikoplazma pnömoniadır. İlaça bağlı-EM %10' dan daha az olguda saptanır. Birçok suçlu tetikleyici ilaç tanımlanmışken, en sık NSAİİ, sulfonamidler, antiepileptikler ve antibiyotikler ile ilişkisi gözlenmiştir.<sup>43</sup>

### 1-Diğer İnfeksiyonlar

Sharp Sendromu: Bazen sepsisle başvuran Sharp sendromlu hastalarda ellerde distal falanksları ve burun uçlarını tutan akral nekrozlar oluşabilir. Laboratuvar incelemelerde

**Tablo 5.** Herpes ve İlaç İlişkili Eritema Multiforme İlişkisi

	<b>Herpes İlişkili Eritema Multiforme</b>	<b>İlaç İlişkili Eritema Multiforme</b>
Etken Ajan	HSV-1/2	İlaçlar
Hastalık gidişatı	Akut, kendini sınırlayan, rekürren (Her HSV atağından 7-21 gün sonra)	Akut, kendini sınırlayan, rekürren olmayan ve HSV lezyonlarını takip etmeyen
Prodrom	Yok/Orta	Var
Predileksiyon bölgesi	Akral ekstremitte	Akral ekstremitte, yüz
Deri lezyonları	Hedef lezyon (sık)	Hedef lezyon (nadir), bül
Mukozal tutulum	Yok/minimal	Baskın
Konstitüsyonel belirtiler	Yok/minimal	Var/Şiddetli
Komplikasyonlar	Yok	Nadir (pnömoni, hemoraji, gastrointestinal, böbrek yetmezliği)
Mortalite	Yok	%5-15
Laboratuvar Bulgular	Lezyonal deri HSV DNA PCR ile pozitif	Lezyonal deri HSV DNA PCR ile negatif

CRP, lökositöz gibi inflamatuvar belirteçlerde artma, prokalsitonin, D-dimer artışı, antitrombin-3 seviyesinde azalma oluşabilir. Pnömoni, dalak çapında azalma, kan kültüründe bakteri üremesi oluşabilir. Fonksiyonel asplenizm ve immunsupresif tedavi alan bu hastalara antibiyotik tedavisi, hidrasyon, protein C takviyesi yapılabilir. Gerekli durumlarda geçici katekolamin tedavisi ve oksijen desteği sağlanırken, alprostadil gibi ajanlar akral dolaşım bozukluğu için başlanabilir. Bu tip organ belirtileri olabilen otoimmün hastalıklarda profilaktik aşılamalar primer otosplenektomi olduğu için yapılması gerekmektedir.<sup>55</sup>

### 8-Metabolik ve Endokrin Hastalıklar

a-Akrodermatitis enteropatika, çinko eksikliği ile oluşan kalıtsal bir hastalık olabilen, akral ve periorifisiyel keskin sınırlı eritematöz, ekfoliyatif ve eksudatif yama tarzı döküntülerle karakterize bir tablodur. Akkiz eksikliğinde de benzer klinik bulgular gözlenir.<sup>56</sup>

b-Fabry hastalığı, X' e bağlı geçişli lizosomal depolama hastalığı olup, alfa-galaktozidaz A enziminin kısmi veya tam eksikliği sonucu gelişmektedir. Bu defekt sonucu parçalanmış glikosfingolipitler vasküler endotel ve visseral dokularda birikir. Mukokutanöz anjiyokeratomlar yaklaşık %80 civarı hastada saptanmakta olup, ortalama 13 yaş civarı baskın olarak genital, sırt, dirsek ve diğer travmatize alanlarda gözlenir. Hemizigot mutasyonlu hastaların hepsinde hipohidroz saptanırken, heterozigotlarda gözlenmez. Tüm

hemizigotik erkeklerde çocuklukta akral ağrı bulunur. Akral anjiyokeratomların ve hipohidrozun erken tanınması şiddetli ve progresif bu hastalıkta önem taşımaktadır.<sup>57</sup>

c-Yeme hastalıkları, önemli morbidite ve mortalite nedeni şeklinde adolesan ve genç kadınlarda gözlenen bir tablodur. Şiddetli medikal ve psikolojik sonuçları olup, ölüm, osteoporoz, büyüme ve gelişme geriliği gözlenebilmektedir. Dermatolojik belirtiler daima şiddetli anoreksiya nevroza ve bulimia nevroza tablolarında gözlenebilir, gizli anoreksiya veya bulimia tablosu farkındalığı için önemlidir. Deri belirtileri arasında açlık, kusma, lakzatif veya diüretikler gibi ilaç suistimalleri ve psikiyatrik morbiditenin tıbbi ekspresyonları yer alır. Bu belirtiler arasında kserosis, lanugo-benzeri vücut kılları, telojen effluvium, karotenoderma, akne, hiperpigmentasyon, seboreik dermatit, akrosiyanoz, perniyö, peteşi, li-vedo retikülaris, interdijital intertrigo, paronişi, jeneralize kaşıntı, akkiz stırya distansiya, yavaş yara iyileşmesi, prurigo pigmentoza, ödem, lineer eritema krakuale, akral soğukluk, pellegra, skorbüt ve akrodermatitis enteropatika bulunur. En karakteristik deri belirtisi kusmaya bağlı Russel belirtisi olarak adlandırılan eklem yastıkçıklarında gözlenen kalluslardır. Lakzatif veya diüretik suistimaline bağlı ilaç reaksiyonu belirtileri gelişebilir. Belirtiler psikiyatrik morbidite sonucu artefakt şeklinde kendi kendine yapılan travmayla oluşur. Dermatologların yeme bozukluklarında erken tanı için gizlenmiş hastalık belirtilerini tanıyarak, hastalığını minimize veya inkar eden kişilerde bu deri belirtileriyle karakterize diğer hastalıkları açısından yanlış tedaviden kaçınmayı sağlaması gereklidir. Yeme bozukluğu hastalarında kilo alımını takiben deri bulgularının düzeliş düzelmediği gözlenmelidir. Kserosis nemlendirici pomatlar ve çevreyi nemlendirme ile çözülebilir. Akne topikal benzoil peroksit, antibakteriyel veya azaleik asitle tedavi edilebilirken, bu ajanlar monoterapi veya kombinasyon olarak verilebilir. Antibakteriyel kombinasyonlar arasında eritromisinle çinko preparatı yeme bozukluğu olan hastalarda çinko eksikliği ihtimaline karşı önerilmelidir. Antiandrojen siproteron asetat ve 35 µgr etinil estradiol kombinasyonu anoreksiyalı akneli hastalarda düzelme sağlayabilir ve 2-4 ay boyunca verilmelidir. Keilit, anguler stomatit ve tırnak frajilitesi topikal tokoferol (vitamin E) tedavisine yanıt verebilir. Russel belirtisi ise üre içeren merhemlerin uygulaması sonucu gerileyebilmektedir. Düzenli diş tedavisi sonucu da diş kaybında kaçınılabilmektedir.<sup>58</sup>

d-Diğer Endokrin Hastalıklar: Dermatolojistler alttaki endokrin hastalığı deri lezyonlarını görerek tanıyabilir. Endokrinopatıyı tespit etmek çok önemli olup, hastalar semptomatik tedaviden çok doğrulayıcı tedavi almaktadır. Altta endokrin patoloji nedeniyle deri bulgusu veren hastalıklar arasında tirotoksikoz, hipotroidizm, Cushing sendromu, Addison hastalığı, akromegali, hiperandrojenizm, hipopituitarizm, primer hiperparatrofizim, hipoparatrofizim, psödohipoparatrofizim ve diyabet yer alır. Tirotoksikoz saç kaybı, pretibiyal miködem, onikoliz ve akropaki gibi birçok kutanöz belirtiye yol açar. Hipotroidi hastalarında saç kaybı, deride soğukluk ve solukluk, özellikle el ve periorbital bölgede miködematöz değişiklikler gözlenir. Cushing sendromunda sentripetal obezite, ay dede yüzü, bufalo hörgücü, supraklaviküler yağ petleri ve abdominal stria gözlenir. Addison hastalığında ise özellikle yüz, boyun ve el dorsallerinde deri hiperpigmentedir. Akromegalili tüm hastalarda akral ve yumuşak dokularda aşırı büyüme karakteristik bulgu iken, makrog-nati ve genişlemiş el ve ayaklar gözlenir. Deri kalınlaşmış ve yüz yapısı kabalaşmıştır. Büyüme hormonunun fazla üretimiyle karakterize sistemik bir sendromdur. Kutanöz, endokrin, kardiyovasküler, iskelet ve solunum sistemini etkiler. Kutanöz belirtileri çok çeşitli olup, genellikle hastalığın ilk belirtisidir. Akromegali hastalarının %40' ı 3. basamak sağlık hizmetlerinde dermatoloji muayenesi geçirir. Erkeklerde %45, kadınlarda %55 oranında gözlenirken, hastalığın başlangıç yaşı kadınlarda daha geçtir. Çoğu hastada akral büyüme, geniş trianguler burun, kaba yüz, kalınlaşmış alt dudak ve prognatizm gözlenir.

Hastaların %30 kadarında çok sayıda kiraz anjiyomlar, %5' inde alt ekstremitte varisi ve %4 kadarında ise psoriasis oluşabilir. Detaylı dermatolojik muayene, sistemik değerlendirilmede akromegali hastalarında önemlidir. Hiperandrojenizm hastalarında akne, hirsütizm, temporal alopesi ve kliteromegali gibi virilizasyon bulgular gözlenir. Hipopituitarizmin baskın özelliği olarak deride sarımsı renkte solukluk gözlenir. Deri ince olup, göz ve ağız etrafında ince kırışıklıklar hastayı daha yaşlı gösterir. Primer hiperparatroidizmde nadiren kaşıntı ve kronik ürtiker gözlenir. Hipoparatroidizmde ise deri kuru, kepekli ve kabarıktır. Tırnaklar kırılabilir, saç ise kaba ve seyrek. Psödohipoparatroidizmin özel somatik tipi Albright osteodistrofisi olarak bilinir. Kısa boy, kısa boyun, brakidaktili ve subkutanöz kalsifikasyon ile karakterizedir. Diyabetin kutanöz belirtileri arasında nekrobiyosis lipoidika diyabetikorum, diyabetik dermopati, skleredema adultorum ve akantosis nigrikans yer alır.<sup>59-60</sup>

## 9-Hematolojik Hastalıklar

a-Trombotik trombositopenik-hemolitik üremik (TTP-HUS) sendrom: Bu sendrom trombotik mikroanjiyopati olup, end-organ vasküler yataklarını tutar. Mikrosirkülatuvar tromboz sonucu özellikle santral sinir sistemi ve renal sistem gibi tüm organlarda iskemik değişiklikler ortaya çıkar. Kas-iskelet sistemi tutulumu az tanımlanmış olup, oluştuğunda akral iskelet şiddetli olabilir. TTP-HUS tablosu organ nakli, ilaç tedavisi, gebelik gibi tabloların komplikasyonu olabilir ve kronik, tekrarlayıcı konjenital hastalık şeklinde gözlenebilir. Bakteriyel sepsis, santral sinir sistemi ve böbrek sistemi tutulumu sonucunda oluşabilir. TTP-HUS sendromunda ekstremitte uçlarında nekrotik belirtiler de gözlenebilir. Trombotik mikroanjiyopati tabloları trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendromu içeren, trombositopeni, arteriyel mikrodolaşımda platelet aglütinasyonu sonucu multisistemik mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve iskemik belirtileri olan tablolardır. Akral nekroz, el veya ayak parmaklarında genellikle şiddetli Raynaud fenomeni sonucu, endotelial hücre disfonksiyonu ile ilişkili vaskülopatik hastalık neticesinde oluşur. Literatürde TTP-HUS sendromu olan hastalarda kinin tedavisiyle uyarılan akral nekroz olguları da bulunmaktadır. Bu tablolar sistemik steroid tedavisinde fayda görebilmektedir.<sup>61</sup>

b-Trombositemi: Trombositosis reaktif bir süreç (sekonder trombositosis) veya klonal kemik iliği hastalığı sonucu oluşabilmektedir. İkinci kategori esansiyel trombositemiyi içerip, kanama ve trombotik komplikasyonları hastalığın ana belirti ve mortalite nedenlerini oluşturur. Literatürde akral bölgelerden özellikle ayak parmaklarında morarma ve soğuma nedeniyle başvuran olgular bulunmaktadır. Tedavisinde asetil salisilik asit, intravenöz prostanoidler, düşük moleküler ağırlıklı heparin bulunmaktadır.<sup>62,63</sup>

c-Nötrofilik Dermatozlar: Robert Douglas Sweet (1917-2001) 1964 yılında ilk olarak "nötrofilik dermatoz" terimini kullanarak, kısa sürede Sweet sendromunu tanımlamıştır. 1988 yılında bir çalışmada nötrofilik reaksiyonlar ayrı, fakat ilişkili antiteler olarak gösterilmiştir. 1991 yılında Daniel Wallach "nötrofilik hastalık" terimini kutanöz ve sistemik bulgulardan; derinin normal nötrofiller tarafından infiltrasyonu, infeksiyon etkeninin bulunmaması, ilişkili farklı kutanöz belirtilerin olması, üst üste binen ve geçiş formlarının olması, ekstrakutanöz belirtilerin varlığı, ilişkili sistemik hastalık ve steroid veya diğer antiinflamatuvar ilaçlara duyarlılık şeklinde kriterlerin varlığıyla kullanılabileceğini belirtmiştir. Birçok diğer hastalık nötrofilik dermatoz içine alınıp, deride temel olarak nötrofil infiltrasyonu ile giden 3 prototip sınıflandırılmıştır: yüzeysel (epidermal, püstüller; örnek



subkorneal püstüler dermatoz), dermal (plak; örneğin Sweet sendromu) ve derin (örneğin pyoderma gangrenozum).<sup>64</sup>

Sweet sendromu (Akut febril nötrofilik dermatoz): 1986 yılında Robert Sweet (1917-2001)' in orijinal tanımından 20 yıldan fazla sonra sendromun majör ve minör tanı kriterleri önerilip, hafif modifikasyonlarla hala kullanılmaya devam edilmiştir. Tanı için eaz 2 majör ve 3 minör kriter varlığı gereklidir. Majör kriterler arasında; 1) Ani hassas veya ağrılı eritematöz veya morumsu plak ve nodüllerin Sweet sendromuyla uyumlu olarak varlığı 2) Dermiste lökositoklastik vaskülit olmaksızın baskın olarak nötrofilik infiltrasyon yer alırken, minör kriterler arasında 1) Dermal belirtilerden önce ateş veya enfeksiyon varlığı 2) Dermal belirtilerin ateş, artralji, konjunktivit veya altta yatan malign lezyonlara eşlik etmesi 3) Sistemik steroidlere mükemmel yanıt 4) Laboratuvar anormallikler arasında lökositoz ( $>8 \times 10^9$ ,  $> \%70$  nötrofil varlığı) veya artmış eritrosit sedimentasyon oranı veya CRP seviyeleri yer almaktadır. Sweet sendromu klasik veya idyopatik (Olguların %50' si), malignite-ilişkili (çoğunlukla hematolojik olmak üzere %35' e kadar hastada saptanır) ve ilaca-bağlı olmak üzere 3 sınıfta incelenir. Klasik veya idyopatik tip, tipik üst solunum yolu enfeksiyonundan birkaç gün sonra oluşur ve deride ani başlangıçlı plak ve nodüllerin varlığıyla seyreder. Plakların yüzeyi veziküler/şeffaf görünümde olup, vezikül-ilüzyonu fenomeni olarak tanımlanan üst dermiste yoğun ödem sonucu "vezikül-benzeri" durum meydana gelir. Lezyonlar genellikle baş, boyun, üst ve alt ekstremitelerde dağılır. Bazı atipik Sweet sendromu formları da gözlenebilir. İnflamatuvar barsak sendromu olan hastalarda eritematöz papüller üzerinde püstüllerle karakterize "püstüler varyantı" gözlenebilir. İkinci varyantı subkutanöz prezentasyonu olup, ekstremitelerde eritematöz ve hassas dermal nodüllerle karakterize iken, üçüncü varyant ise büllöz veya püstüler lezyon varyantıdır. Son yıllarda, Sweet sendromunun, Sweet sendromu-ilişkili lösemi kutis, histiyositoid ve nötrofilik pannikülit gibi yeni histopatolojik varyantları tanımlanmıştır. Akral varyantı "el dorsalinin nötrofilik dermatozu" olarak adlandırılmaktadır.<sup>64</sup>

Akral Sweet sendromu (Ellerin nötrofilik dermatozu): Bu nadir lokalize varyant, 2 dekat önce 6 bayan olguda ellerin radyal dorsalinde morumsu papülonodüler lezyonlar olarak histopatolojik nötrofilik dermatoz ve lökositoklastik vaskülit şeklinde tanımlanıp, steroid tedavisine iyi yanıt alınmıştır. Yazarlar "elin püstüler vaskülit" olarak adlandırılmasını önermiştir. Sonradan 2000 yılında yapılan bir çalışmada klinik ve histolojik olarak benzer 3 olgu tanımlanıp, gerçek vaskülit varlığı tespit edilmeyerek "el dorsalinin nötrofilik dermatozu" şeklinde adlandırılması önerilmiştir. Olguların çoğu el dorsalini tutmasına karşın, az sayıda olguda lateral ve palmar yüz tutulumuyla seyrettiği için, dorsal teriminin düşmesi uygun görülmüştür. Literatürde 100 olgudan az elin nötrofilik dermatozu olgusu bulunmasına karşın, bu kadar nadir olmadığı düşünülmektedir. Bu tablo ve Sweet sendromu lezyonlarının benzer olduğu ilk Strutton ve ark tarafından gösterilmiştir. Her 2 tablo da akut ateş, lökositoz, hassasiyet gösteren eritematöz infiltrate plaklarla karakterizedir. Elin nötrofilik dermatozunda bül ve ülserasyon oluşabilirken, Sweet sendromunda bül gelişimi özellikle hastalığın erken evrelerinde nadirdir. Bununla birlikte vezikül-benzeri lezyonlar Sweet sendromunda dermis üst kısmında yoğun ödemle şeffaf vezikül benzeri görünüme yol açabilmektedir. Elin nötrofilik dermatozunda kenarlarının altı oyuk morumsu ülsere plaklar olarak görülebilib; büllöz, hemorajik ve ülsere; nekrotik piyoderma benzeri psödo-vezikülasyonlu lezyonlar; ve hemorajik bül formları ortaya çıkabilir. Sweet sendromu ve elin nötrofilik dermatozu lezyonları arası temel farklılık lokalizasyondur. Sweet sendromunda lezyonlar temel olarak yüz, kol ve boyunda görülmesine karşın, ellerin nötrofilik dermatozu tablosundaki gibi ellerin dorsal ve palmar yüzleri gibi alanlarda da oluşabilir.

Sweet sendromuna benzer olarak ellerin nötrofilik dermatozu hastalarının çoğu (%69) kadındır. Ellerin nötrofilik dermatozu hastalarında ateş, periferik nötrofil, lökositoz, ve/veya artmış eritrosit sedimentasyon oranı veya CRP seviyeleri oluşmasına karşın, Sweet sendromundan daha nadirdir (%33). Histolojik olarak ellerin nötrofilik dermatozunda vaskülit varlığı üzerinde tartışma bulunmakta olup, lezyonlarda benzer yoğun dermal nötrofil infiltrasyonu genellikle subepidermal ödem ve lökositoklastik debris varlığıyla birlikte bulunur. Orijinal olanlar birlikte çok sayıda olguda histolojik vaskülit varlığı gözlenmiştir. Bu bulgular ve Sweet sendromunun tersine ülser ve vezikülasyon göstermesi gibi morfolojik özelliklerle bazı uzmanlar elin nötrofilik dermatozunun Sweet sendromunun varyantı olmadığını ve farklı bir tablo olduğunu düşünmektedir. Bu tabloda lökositoklastik vaskülit varlığı, Sweet sendromunun majör tanı kriteri olan “dermiste lökositoklastik vaskülit olmaksızın baskın nötrofil infiltrasyonu” bulgusuna tezat oluşturmaktadır. Bazı otörler, Sweet sendromunun histopatolojik tanı kriterlerinin primer immun kompleks-ilişkili lökositoklastik vaskülit olarak tanımlanmasını istemektedir. Gözlemsel sekonder lökositoklastik vaskülit (fibrinoid değişiklik ve damarlarda intradermal inflamasyon) elin nötrofilik dermatozunda da oluşup, Sweet sendromu kriterlerinin ayırımının yapılamayacağını düşündürür. Kısaca her 2 tabloda vaskülit primer olmayıp, immun bağımlı süreç şeklinde nötrofillerden salınan zararlı ürünlere sekonder oluşmaktadır. Hasarlanan damarlar “masum seyirci” rolünde, vaskülitik epifenomenon olup, varlığı veya yokluğu elin nötrofilik dermatozu tanısında sekonder önemdedir. Elin nötrofilik dermatozu tanısının ipuçları, Sweet sendromu gibidir. Tanıda farkındalık, gereksiz medikal ve cerrahi tedaviyi önleyip, başlangıçta steroid gibi hızlı yanıt alınan ajanlar başlanması gerekir. Ancak özellikle malignitenin ekarte edilmesi gerekir. Birçok olgu infeksiyon hastalığı tanısı alır. Derlemelerde elin piyoderma gangrenozumu olarak tanımlanan 7 hastanın gerçekte bu tablo olduğu, 13 yanlış tanı almış hasta görüldüğü, 16 hastada gereksiz cerrahi işlem yapıldığı, 4 amputasyon ve 2 deri grefti rejeksiyonu gözlemlendiği bildirilmiştir. Ortalama klinik düzelme medikal tedaviden sonra 5 gündür. Tam mekanizması bilinmemektedir. Sweet sendromuna benzer şekilde malignite (özellikle hematolojik en sık AML), inflamatuvar barsak hastalığı (%19), ilaç ve aşı-ilişkili döküntü, bakteriyel ve viral infeksiyonlar ve romatolojik hastalıklarla ilişkili gözlenebilir. Tedavi Sweet sendromundaki gibidir. Sistemik steroid veya dapsone hızla geriler. Küçük lezyonlarda topikal steroidler etkili olabilir. Diğer Sweet sendromundaki gibi tedavi ajanları arasında potasyum iyodür, kolşisin, klofazimin, azatiyopurin, tetrasiklin ve siklosporin steroid kontrendikasyonu olan hastalarda denenebilmektedir.<sup>64</sup>

10-Böbrek Hastalıkları: Erişkin hastaların %1 kadarı kronik böbrek yetmezliği geçirip, üremi veya tedaviye bağlı deri belirtileri oluşabilmektedir. Özellikle çocuklarda da son evre böbrek yetmezliğinde deri bulguları gözlenmekte olup, hastaların %100'ünde üremi, ilaçla ilişkili veya infeksiyöz nedenli ortaya çıkabilmektedir. Kserosis en sık gözlenen bulgu olup, sıklıkla kaşıntı eşlik etmektedir. Steroid-azaltıcı ajanlar birlikte kullanılmasına karşın Cushingoid görünüm steroide bağlı sık ortaya çıkar. Siklosporinle tedavi edilen hastalarda jinjival hipertrofi ve hipertirkoz sırasıyla %70 ve %100 sıklıkta gözlenebilmektedir. Akral siğiller ve nevüs sık gözlenen bulgular olup, nevüslerin görülmesi immunsupresyonun uzunluğuyla ilişkili bulunmuştur. Cushingoid yüz, hipertrikoz ve jinjival hipertrofi gibi kozmetik bozuklukların sıklığı yüksek olup, tüm tedavi kategorilerinde primer ilaçla ilişkili gözlenmektedir.<sup>65</sup>



## Sonuç

Akral dağılımlı vasküler dermatozlar arasında 20' den fazla antite birçok sinonimle, farklı klinik karakteristikler ve farklı histopatolojik değişikliklerle bulunmaktadır. Hepatik paronişi akrall bölgelerdeki viral infeksiyonlarında ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken ve cerahi insizyonun önerilmediği bir tablo iken, verruka plantaris tedaviye dirençli bir hastalık olarak HPV aşısı gibi yeni tedavilerin araştırılması gereken bir tablodur. HIV makülopapüler döküntüsü ve palmoplantar deskuamasyonu, orf ve sütçü nodülünün nodüler lezyonları, papüler pruritik eldiven-çorap tarzı lezyonlarla tipik prezentasyonu, çinko ile ilişkili nekrotik akrall eritem, el-ayak-ağız hastalığının infeksiyon özellikleri ve yüksek riskli komplikasyonları akılda tutulmalıdır. Akrall dermatitler, tanı ve tedavisi benzersiz tablolardır. Titiz ve detaylı hikâye ihtimali irritan veya allerjeni tespit etmede esas teşkil eder. Deri kazıntısı, tinea infeksiyonunu ekarte etmek için daima yapılmalıdır. Mümkünse yama testi sık gözlenen allerjenleri tespit etmek için uygulanmalıdır. Negatif test ve yüksek klinik şüphede yama testini genişletmek gerekir. Hastaya irritan ve allerjenlerden kaçınma önerilmelidir. Ayrıca narin deri bakımı üzerine geniş eğitim, nemlendirici ve emolyen kullanımı önerilmelidir. Topikal kortikosteroidler tedaviye başlamak için mantıklıdır. Yanıt yoksa fototerapi, sistemik retinoid, steroid azaltıcı ajanlar klinik durum ve hasta komorbiditelerine göre kullanışlı alternatif olabilmektedir. Akrall bulgular bazen alttaki hastalığın veya malignitenin tek belirtisi olabilir. El ve ayaklarla ilgili belirti ve bulgular diğer organları etkileyebilen alttaki hastalığın tespitinde önemli olabilir.

## Kaynaklar

1. Wolf R, Tüzün Y. Acral manifestations of Sweet syndrome (neutrophilic dermatosis of the hands) Clin Dermatol 2017; 35: 81-84
2. Bangash HK, Petronic-Rosic V. Acral manifestations of contact dermatitis. Clin Dermatol 2017; 35: 9-18
3. Proksch E, Dähnhardt D, S Dähnhardt-Pfeiffer, Fölster-Holst R. Epidermal barrier disorders in dermatoses. Hautarzt 2016; 67: 907-921
4. Kasemsarn P, Bosco J, Nixon RL. The Role of the Skin Barrier in Occupational Skin Diseases. Curr Probl Dermatol 2016; 49: 135-143.
5. Brans R, Hübner A, Gediga G, John SM. Prevalence of foot eczema and associated occupational and non-occupational factors in patients with hand eczema. Contact Dermatitis 2015; 73: 100-107
6. Brandão MH, Gontijo B, Girundi MA, de Castro MC. Ear piercing as a risk factor for contact allergy to nickel. J Pediatr (Rio J) 2010; 86: 149-155
7. Kazandjieva J, Antonov D, Kamarashev J, Tsankov N. Acrally distributed dermatoses: Vascular dermatoses (purpura and vasculitis). Clin Dermatol 2017; 35: 68-80.
8. Gül Ü. Acral manifestations of paraneoplastic and collagen vascular diseases. Clin Dermatol 2017; 35: 50-54

9. Sunderkötter C. Skin manifestations of different forms of vasculitis. *Z Rheumatol* 2013; 72: 436-444.
10. Herink AK, Köthe L, Girndt M, Keysser G. Treatment options of acral ulcers in MCTD. *Med Klin (Munich)*. 2010; 105: 837-840.
11. Yamamoto T. Cutaneous manifestations associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2009; 29: 979-988.
12. Pipitone N, Holl-Ulrich K, Gross WL, Lamprecht P. Unclassified vasculitis with acral ischemic lesions: "forme fruste" or idiopathic vasculitis? *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: S41-46.
13. Daigeler A, Meyer M, Joneidi-Jafari H, Möcklinghoff C, Steinau HU, Lehnhardt M. Manifestations of scleroderma at the hand--options for hand surgery in an interdisciplinary concept]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2007; 39: 128-134.
14. Schlez A, Kittel M, Scheurle B, Diehm C, Jünger M. Transdermal application of prostaglandin E1 ethyl ester for the treatment of trophic acral skin lesions in a patient with systemic scleroderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 526-528.
15. McCauliffe DP. Cutaneous lupus erythematosus. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20: 14-26.
16. Türsen U, Api H, Kaya TI, Cinel L, İkizoglu G. Rapid healing of chronic leg ulcers during perilesional injections of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in a patient with cutaneous polyarteritis nodosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1341-1343.
17. Zalaudek I, Ferrara G, Brongio S, Giorgio CM, Argenziano G. Atypical clinical presentation of pigmented purpuric dermatosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 138-144
18. Portela PS, Melo DF, Ormiga P, Oliveira FJ, Freitas NC, Bastos Júnior CS. Dermoscopy of lichen aureus. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 253-255.
19. Dhar S, Kanwar AJ, Jebrailli R, Dawn G, Das A. Spectrum of reticulate flexural and acral pigmentary disorders in northern India. *J Dermatol* 1994; 21: 598-603.
20. Kurtulus PI, Türsen U, Erdal ME. Microchimerism in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 795-796
21. Montoliu L, Marks MS. A new type of syndromic albinism associated with mutations in AP3D1. *Pigment Cell Melanoma Res* 2017; 30: 5-7
22. Zavattaro E, Celasco M, Delrosso G, ve ark. Colombo E Acitretin-Induced Acral Hemorrhagic Lesions in Darier-White Disease. *Cutis* 2014; 94: E1-E5
23. Pećina-Slaus N, Milavec-Puretić V, Kubat M, ve ark. Clinical case of acral hemorrhagic Darier's disease is not caused by mutations in exon 15 of the ATP2A2 gene. *Coll Antropol* 2003; 27: 125-133.

24. Tursen U, Erdem E, Ustunsoy D, Cinel L, Ikizoglu G. Darier's disease associated with horseshoe kidney. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20 :235-236.
25. Li CX, Han CL, Zeng K, Zhang XB, Ma ZL. Clinical, demographic and histopathological features of symmetrical acral keratoderma. *Br J Dermatol* 2014; 170: 948-951.
26. Sarma N, Boler AK, Bhanja DC. Peeling skin syndrome in eight cases of four different families from India and Bangladesh. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78: 625-631.
27. Halal F, Homsy M, Perreault G. Acro-renal-ocular syndrome: autosomal dominant thumb hypoplasia, renal ectopia, and eye defect. *Am J Med Genet* 1984; 17: 753-762.
28. Tursen U, Ustunsoy D, Api H, Polat A, Ikizoglu G. Concordance of striate palmoplantar keratoderma and brachyphalangia in monozygous twins. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1343-1345.
29. Paral KM, Petronic-Rosic V. Acral manifestations of soft tissue tumors. *Clin Dermatol* 2017; 35: 85-98.
30. Özkan A, Topkara A, Özcan RH. A rare cause of carpal tunnel syndrome: Fibroma of the tendon sheath. *Kaohsiung J Med Sci* 2016; 32: 436-437
31. Agaimy A, Michal M, Giedl J, Hadravsky L, Michal M. Superficial acral fibromyxoma: clinicopathological, immunohistochemical, and molecular study of 11 cases highlighting frequent Rb1 loss/deletions. *Hum Pathol* 2017; 60: 192-198.
32. Zelger B. Connective tissue tumors. *Recent Results Cancer Res* 2002; 160: 343-350
33. Won CY, Cho BK, Park HJ. Acral Angioosteoma Cutis on the Great Toe Mimicking Pyogenic Granuloma. *Ann Dermatol* 2015; 27: 480-481
34. Nadimi S, Leonetti JP, Marzo SJ, Anderson DE, Mahmood G, Bumgarner D. Glomus faciale tumors: A report of 3 cases and literature review. *Ear Nose Throat J* 2017; 96: E7-E12.
35. Salerni G, González R, Alonso C. Dermatoscopic pattern of digital mucous cyst: report of three cases. *Dermatol Pract Concept* 2014; 4: 65-67.
36. Erica RF, Yolanda R, Maria G, Pablo ORL, José Luis RP. Acral Mycosis Fungoides With Epidermal Microvesiculation Mucinosis. *Am J Dermatopathol* 2015; 37: 632-634.
37. Yong KJ, Mira C, Jin JS, Sook MH, Hyun CK. Acral Lentiginous Melanoma: Indolent Subtype With Long Radial Growth Phase. *Am J Dermatopathol* 2014; 36: 142-147.
38. Hayden RJ, Sullivan LG, Jebson PJ. The hand in metastatic disease and acral manifestations of paraneoplastic syndromes. *Hand Clin* 2004; 20: 335-343
39. Medenica L, Gajić-Veljić M, Skiljević D, Pesko P. Acrokeratosis paraneoplastica Bazex syndrome associated with esophageal squamocellular carcinoma. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65: 485-487.

40. Barba A, Maruccia A, D'Onghia FS. Persistent acral papulous mucinosis. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123: 256-258.
41. Yamazaki S, Katayama I, Satoh T, Yokozeki H, Nishioka K. Acral ichthyosiform mucinosis in association with Sjögren's syndrome: a peculiar form of pretibial myxedema? *J Dermatol* 1993; 20: 715-718.
42. Poszepczynska-Guigné E, Viguier M, Chosidow O, Orcel B, Emmerich J, Dubertret L. Paraneoplastic acral vascular syndrome: epidemiologic features, clinical manifestations, and disease sequelae. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 47-52.
43. Caccavale S, Ruocco E. Acral manifestations of systemic diseases: Drug-induced and infectious diseases. *Clin Dermatol* 2017; 35: 55-63
44. Katoh M, Kadota M, Nishimura Y. A case of docetaxel-induced erythrodysesthesia. *J Dermatol* 2004; 31: 403-406.
45. Halpern AV, Peikin SR, Ferzli P, Heymann WR. Necrolytic acral erythema: an expanding spectrum. *Cutis* 2009; 84: 301-304.
46. Dinehart SM, Dillard R, Raimer SS, Diven S, Cobos R, Pupo R. Cutaneous manifestations of acrodynia (pink disease). *Arch Dermatol* 1988; 124: 107-109.
47. Kutlubay Z, Yardımcı G, Kantarcıoğlu AS, Serdaroğlu S. Acral manifestations of fungal infections. *Clin Dermatol* 2017; 35: 28-39
48. Caretta G, Del Frate G, Picco AM, Mangiarotti AM. Superficial mycoses in Italy. *Mycopathologia* 1981; 76: 27-32.
49. King M. Prophylaxis and Treatment of Herpetic Infections. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017; 10: E5-E7
50. Howard WR, Taylor JS, Steck WD. Lymphatic complications of manual herpes simplex infection. *Cutis* 1979; 23: 580-583.
51. Finley C, Korownyk C, Kolber MR. What works best for nongenital warts? *Can Fam Physician* 2016; 62: 997
52. Cribier B, Fabre F, Merlio C, Antoni-Bach N. Acral circumscribed hypokeratosis of plantar and dorsum of the finger localization: two cases. *Ann Dermatol Venereol* 2009; 136: 32-36.
53. Sklavounou-Andrikopoulou A, Iakovou M, Paikos S, Papanikolaou V, Loukeris D, Volgarelis M. Oral manifestations of papular-purpuric 'gloves and socks' syndrome due to parvovirus B19 infection: the first case presented in Greece and review of the literature. *Oral Dis* 2004; 10: 118-122.
54. Crowson AN, Nuovo G, Ferri C, Magro CM. The Dermatopathologic Manifestations of Hepatitis C Infection: A Clinical, Histological, and Molecular Assessment of 35 Cases. *Hum Pathol* 2003; 34: 573-579.

55. Silbernagel G, Schmalzing M, Riessen R, Koetter I. Sepsis with acral necrosis in a patient with Sharp syndrome- case 8/2010. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 1741
56. Cohen JB, Janniger CK, Piela Z, Szepietowski JC, Samady JA, Schwartz RA. Dermatologic correlates of selected metabolic events. *J Med* 1999; 30: 149-156.
57. Larralde M, Boggio P, Amartino H, Chamoles N. Fabry disease: a study of 6 hemizygous men and 5 heterozygous women with emphasis on dermatologic manifestations. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1440-1446.
58. Strumia R. Dermatologic signs in patients with eating disorders. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 165.
59. Akoglu G, Metin A, Emre S, Ersoy R, Cakir B. Cutaneous findings in patients with acromegaly. *Acta Dermatovenerol Croat* 2013; 21: 224-229.
60. Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 315-331.
61. Bibbo C, Davis WH. Foot manifestations of the thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic-uremic syndrome: a review and case report. *J Foot Ankle Surg* 2005; 44: 301-306.
62. Husmann MJ, Romer GS, Amann-Vesti BR, Spada S, Koppensteiner R. Acroparesthesia and acral arterial occlusions as first manifestations of essential thrombocythemia. *Vasa* 2005; 34: 53-56.
63. Agarwal N, Cherascu B. Concomitant acral necrosis and haemolytic uraemic syndrome following ingestion of quinine. *J Postgrad Med* 2002; 48: 197-198.
64. Tursen U, Bocekli E, Kaya TI, Dusmez D, Ikizoglu G. Sweet's syndrome in a woman with a prothrombin gene (G20210A) mutation. *Int J Dermatol* 2002; 41: 596-597.
65. Silverberg NB, Singh A, Laude TA. Cutaneous manifestations of chronic renal failure in children of color. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 199-204.

## Saç ve Tırnak

# Alopesi Areatada İmmunoterapinin Etkinliği

Fatma Aydın, Gökhan Şahin

## Giriş

Alopesi areata sık görülen, tüm vücuttaki kılları etkileyebilen, genellikle saçlı deriyi tutan, sikatris yapmayan, otoimmün bir saç hastalığıdır.<sup>1</sup> Tek, oval, küçük bir alanda dökülme olabileceği gibi; tüm vücut kıllarında kayıp da yaşanabilir. Beraberinde tırnak tutulumu, göz bulguları ve ensede salmon patch de görülebilir.<sup>2</sup>

Alopesi areatada denenmiş pek çok tedavi metodu olmasına rağmen etkisi çok sayıda randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmış ve FDA tarafından onaylanmış bir tedavi ajanı yoktur.<sup>3,4</sup> Ancak özellikle saçlı derinin çoğunluğunu tutan, hastayı kozmetik olarak rahatsız eden ve psikolojik sorunlara yol açan şiddetli alopesili hastalarda tedavi önemli bir sorundur. Bu derlememizde kronik, tekrarlayıcı, %50'den fazla saç kaybı olan tedavilere dirençli hastalarda tercih edilen, İngiliz<sup>5</sup> ve Japon<sup>6</sup> rehberlerinde önerilen tedavi şekli olan kontakt immunoterapinin etkinliği üzerinde durulacaktır.

İmmunoterapi dirençli alopesi areatalı hastalarda iyi bir seçenek olmasına rağmen; tedavinin uzun sürmesi, pahalı olması, lisanslı olmaması ve bu nedenle sigorta şirketleri tarafından ödenmemesi, relapslarının sık olması nedeniyle immunoterapinin etkinliğini bilmek önem taşımaktadır.<sup>3</sup>

Kontakt immunoterapide amaç; potent kontakt alerjenlerin topikal olarak uygulanması ile alerjik kontakt dermatit oluşturulması ve bu reaksiyon devam ettirilmesidir. 1965 de ilk alkilleyici ajan triethyleneimino benzoquinone deri hastalıklarının tedavisinde kullanılmıştır. Ancak mutajenik etkisi nedeniyle kullanımı terkedilmiştir. Daha sonra nitrojen mustard, zehirli sarmaşık, nikel, formalin, primin alopesi areata ve wartların tedavisinde denenmiştir. Kontakt immunoterapi Rosenberg ve Drake tarafından 1976 yılında tanımlanmıştır.<sup>7</sup> İmmunoterapinin etkinliği ise ilk kez 1983 yılında Happle ve ark. tarafından bildirilmiştir.<sup>8</sup>

## İmmutoterapi Ajanları

Alopesi areatanın kontakt immunoterapisinde<sup>3</sup> duyarlandırıcı ajan kullanılmaktadır. Dinetroklorobenzen (DNCB) ilk kullanılan ajandır; ancak Ames testinde *S. typhimurium*'a karşı mutajenik ve hayvanlarda karsinojenik olması nedeniyle kullanımı terk edilmiştir. Skuarik asid dibutilester (SADBE) güçlü bir duyarlandırıcıdır. Endüstride stabilizatör ve sis önleyici olarak kullanılmaktadır. Doğal çevrede bulunmadığından ve diğer kimyasallarla etkileşime girmediğinden ideal bir immunojenidir. Pahalıdır (5 gr 150 dolar). Çözücüsünde (aseton) stabil değildir, 2 ay stabil kalabilir, bu nedenle kullanımı azdır. Subkutan enjeksiyon sonrası birkaç faredede karsinogenesis gelişimi bildirilmiştir. Buzdolabında sak-

---

Prof. Dr. Fatma Aydın, Uzm. Dr. Gökhan Şahin *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, İzmir.*  
E-Posta: bennet@mynet.com

lanmalıdır. Uygulama esnasında maske, eldiven ve önlük giyilmelidir. Alerjenle temas edilmemelidir. Uygulayıcı sağlık personeli olmalıdır.

Difenilsiklopropenon/Difensipron (DPCP) UV ve ısı ile bozulmakta ancak çözücüsü güçlü ışık emici olduğundan bozulmayı önlemektedir. Fiyatı SADBE'ye göre daha uygundur (5 gr 87 dolar).<sup>9</sup> DPCP ısı ve ışık ile bozulduğundan +4 C de ve karanlıkta saklanılmalıdır. Uygulamadan sonra 6 saat güneşe maruz kalınmamalıdır.

### Etki Mekanizması

Alopesi areata organa spesifik otoimmün bir hastalıktır. Normalde kıl folikülleri immün koruma altındadır. Bu bölgelerde langerhans hücrelerinin sayısı azdır ve fonksiyonları bozuktur. MHC I ve II molekülleri eksprese edilmediğinden T hücrelerine antijen sunumu olmamaktadır. Kıl folikülü bulbus bölgesinden salgılanan NK-IF (NK aktivitesini inhibe eden faktör), MIF (makrofaj aktivasyonunu inhibe eden faktör),  $\alpha$ -MSH (alfa melanosit stimule edici faktör), TGF-beta (transforming growth faktör beta), IGF-1, ACTH, IL-10 gibi güçlü immünsüpresif sitokinlerin etkisi ile bu koruma devam ettirilmektedir. Alopesi areata; genetik olarak yatkın bireylerde stres, travma gibi çevresel faktörlerin etkisiyle immünsüpresif sitokinler baskılanmakta; kutanöz sinirlerden salınan nöropeptidlerin düzeylerinde değişiklikler olmaktadır. Bu da kıl folikülü çevresinde mast hücre, NK, T hücre gibi inflamatuvar hücrelerin toplanmasına ve IFN gama, TNF  $\alpha$  gibi yeni sitokinlerin salgılanmasına yol açmaktadır. MHC ekspresyonu artması ile kıl folikül antijenleri T hücreleri ile etkileşmeye başlar. Tüm bu olaylar immün korunmanın kalkmasına yol açar. Sitotoksik etkiye bağlı keratinosit ölümü ve Th1 yanıtı sonucu oluşan sitokinlere bağlı kıl siklüsü inhibisyonu gerçekleşir.<sup>10,11</sup>

Kontakt immunoterapinin etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Topikal immunoterapi ajanlarının uygulanmasından sonra kıl foliküllerinin immün koruma haline geri döndüğüne dair bulgulara rastlanmıştır. Bulbus içinde CD 6 lenfosit ve langerhans hücresi sayılarında azalma, MHC I ve II ekspresyonunda azalma, immünsüpresif sitokinlerin (IL-10 ve TGF- $\beta$ ) seviyelerinde artış, IFN gama gibi inflamasyonu arttıran sitokinlerin seviyelerinde azalma olduğu ve bunun sonucunda T lenfositleri ile etkileşimin inhibe olduğu düşünülmektedir. Topikal duyarlandırıcı ajanların 'antijenik yarışma' ile alternatif immün hedef oluşturduğu, immunoterapi ile T hücre yanıtının kıl folikülü çevresinden epidermis/dermise doğru yön değiştirdiği 'immün sapma' olduğu, yeni T lenfositlerin antijenik uyarıyı elimine ettiği ve otoimmün reaksiyonu inhibe ettiği diğer görüşler arasında yer almaktadır.<sup>12</sup>

### Hasta Seçimi

İngiliz Dermatologlar Birliği'nin 2012'de yayınlanan rehberine göre; kontakt immunoterapinin 10 yaş üstünde ve %50'den fazla saç kaybı olan, kronik, tekrarlayıcı hastaların tedavisinde uygulanması önerilmiştir.<sup>5</sup>

Akut ve hızlı yayılım gösteren alopesili hastalarda uygulanması önerilmez. 50 cm<sup>2</sup>'den geniş alopesik alanlarda uygulanımı önerilir. %40'ın altında tutulumu olan hastalarda kullanılmasının diğer tedavilere (intralezyonel steroid ve minoksidil) ve plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir.

## Tedavi Protokolü

İlk olarak sensitizasyonu sağlamak amacıyla aseton içindeki %2'lik solusyon saçlı derideki 4x4 cm'lik alana yoğun pamuk sarılı bir çubuk ile uygulanır. 48 saat sonra eritem, vezikül ve bölgesel lenfadenopati gelişmesi başarılı sensitizasyon olarak değerlendirilir. 1 hafta sonra (ilk reaksiyon şiddetli ise iki hafta sonra) %0.001'lik solusyon saçlı derinin aynı yarısına uygulanır. Uygulamadan 24-36 saat sonra en düşük tolere edilebilen eritem, skuam ve kaşıntı yapacak doz bulunana kadar konsantrasyon haftalık olarak arttırılır. (%0.001, %0.01, %0.025, %0.05, %0.1, %0.25, %0.5, %1, %2). Uygun doz bulunduğu haftalık uygulamalarla tedaviye devam edilir.

Saç çıkışı olursa saçın diğer yarısı da tedaviye alınır. Şiddetli ve uzamış lezyonlarda spontan iyileşme az olduğundan bu önlem gereksizdir. 3 aydan önce tedaviye yanıt oluşması beklenmez. 6 ayda yanıt yoksa tedavi kesilir. Saçlar tam olarak çıktığında uygulama sıklığı azaltılır.<sup>13-15</sup>

SADBE'nin ilk duyarlandırma yapılmadan da kullanılabilceği belirtilmiştir. Hastaların %1-2 sinde veya %20 kadarında duyarlanma oluşmadığı veya duyarlanma oluşmasının saç çıkışını garantilemediği ve zaman içerisinde duyarlılığın kaybedilerek tolerans gelişebileceği bildirilmiştir.<sup>16</sup>

Tolerans %2'ye kadar konsantrasyonun arttırılmasına rağmen uygun dermatitin gelişmesi ve saçlarda yeniden büyümenin kaybı olarak tanımlanmıştır ve %10.8 oranında gelişebilmektedir. DNCB'e toleransın simetidin kullanımı ile azaldığı bildirilmiştir.<sup>17</sup> DPCP ile gelişen tolerans simetidin ile düzeltilememiştir.

## Kontraendikasyon

Gebelik (teratojenik olduğu belirlenmemiş ve 6 gebe normal bebek dünyaya getirmiş olmasına rağmen), malignensi ve kan diskrazileri; kontakt immunoterapi için kontrendikasyon durumları olarak kabul edilmektedir.<sup>5</sup>

## Etkinlik

Kontakt immunoterapinin kanıt düzeyi B kategorisinde etkin olduğu kabul edilmektedir. (Denemeye değer, önerilebilir sınıfta, kontrolsüz randomize çalışmalar veya az sayıda randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir.)

Yapılan kontrollü çalışmaların çoğunluğunda da tedavi edilmemiş karşı taraf kontrol bölgesi olarak alınmıştır. Ancak tedavi sırasında uygulama alanı dışında da (karşı taraf, kaşlarda) kıl çıkışı olabilmektedir. Bu durum farklı bölgelerin tedaviye cevap vermedeki eşik değerlerinin farklı olması veya sinir sistemi ve nörotransmitterlerle açıklanmaya çalışılmıştır. Tedavi edilmeyen alanlardaki çıkışların spontan çıkış olarak kabul edilemeyeceği ve kontrol alanı olarak değerlendirilemeyeceği bildirilmektedir.<sup>12,14,18</sup>

1983-1996 yılları arasında yapılan çalışmaları inceleyen bir derlemede; 13 SADBE, 17 DPCP ile yapılan çalışmalar değerlendirilmiştir. Hastaların %50-60'ında bir yanıt elde edildiği; ancak elde edilen yanıtın %9-87 gibi oldukça değişken bir aralıkta olduğu görülmüştür.<sup>12</sup>



2000-2006 yılları arasında 142 alopesi areatalı DPCP uygulanan hastaları inceleyen bir retrospektif bir çalışmada ise; 7 hastada duyarlanma gelişmemiş, 2 hasta yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmış, % 71.9 hastada cevap alınmış (%37.8 tam, %14.8 kısmi, %19.3 minimal), hastaların %28.1'inde ise cevap alınmamıştır. Üç yıl içinde tam cevap alanların %45.1'inde ise relaps oluştuğu gözlenmiştir.<sup>19</sup>

DPCP uygulanan 148 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise; tedavinin 6. ayından sonra hastaların %30 unda saç çıkışı olduğu, bu oranın tedavinin 8. ayından sonra %78 e yükseldiği görülmüştür. Bu nedenle tedavinin uzun süreli olması gerektiği belirtilmiştir. Alopesi totalis/üniversaliste ise %17 cevap oranı alınmış ve tedavinin 9 aydan uzun sürmesi ile iyileşme oranının değişmediği görülmüştür. Anlamlı oranda saç büyümesi gerçekleşen hastaların %62'sinde ise relaps ortaya çıktığı belirtilmiştir.<sup>20</sup>

Elli hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir başka çalışmada ise DPCP tedavisinin hafif vakalarda daha etkili olduğu bulunmuştur. Hastaların %47'sinde ilk saç çıkışı ilk 6 ay içinde, %20'sinde 6 ay-1 yıl içinde, %8'inde 1-2 yıl arasında gerçekleşmiştir. Hastaların %44'ünde relaps geliştiği ve relapsların tiroid hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>21</sup>

Yapılan çalışmalarda kontakt immunoterapi ile elde edilen sonuçlar arasında belirgin farklılıklar gözlenmektedir. Bu farklılıkların; çalışmaların hasta seçim kriterlerinin farklı olması, prognozu etkileyen faktörlerin varlığı/yokluğu, tedaviye yanıt tanımlarındaki farklılık (kozmetik olarak kabul edilebilir saç çıkışı, tam yanıt, parsiyel yanıt, mükemmel veya tatmin edici saç çıkışı), tedavi protokolleri, tedavi ve takip süreleri, istatistiksel yöntemler arasındaki farklılıklar ve spontan remisyonlar nedeniyle gerçekleşmiş olabilir. DPCP ve SADBE tedavileri karşılaştırıldığında ise etkinlik ve relaps oranları arasında belirgin bir fark olmadığı, SADBE ile yan etkilerin daha az gözlemlendiği görülmüştür ve SADBE'nin DPCP'a alerjik yanıt gelişmeyenlerde alternatif olabileceği belirtilmiştir.<sup>12</sup>

## Kombinasyon

İmmunoterapinin alopesi areatada kullanılan diğer tedavilerle (minoksidil, fotokemoterapi) kombinasyonunun ek bir fayda sağlamadığı belirtilmektedir.<sup>12</sup>

Retrospektif bir çalışmada 121 hastada feksofenadin hidrokloridin topikal immunoterapinin etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>22</sup>

SADBE'nin donmuş CO<sub>2</sub>, kriyoterapi, carpronium chloride (parasempatik sinir stimulanı) ile DPCP'un antralin ile kombine edilebilmesinin topikal immunoterapinin etkinliğini arttırdığını gösteren çalışmalar vardır.<sup>23,24</sup>

Diğer bir çalışmada ise modifiye SADBE tedavisi ile pulse steroid tedavisi (500 mg/gün, ayda 3 gün süre) sonrası SADBE tedavisinin etkinliği karşılaştırılmış. Kombinasyon tedavisinin daha kısa sürede etki ettiği ve cevap oranının daha fazla olduğu görülmüştür.<sup>15</sup>

## İdame Tedavisi

Kabul edilen bir idame tedavisi protokolü yoktur. En sık uygulanan protokol; kozmetik kabul edilebilir saç çıkışından sonra haftada bir 32 hafta ve devamında 2 haftada bir 4 kez, 3 haftada bir 4 kez, ayda bir 4 kez yapılarak 9 ayın sonunda tedavinin sona erdirilmesidir. Gordon ve ark. ise DPCP tedavisinin 3 yıla kadar uzatılmasını önermişlerdir.<sup>25</sup>

Kontakt immunoterapinin kullanıldığı sürece etkili olduğu; kesildikten sonra etkisinin devam etme oranının %10-20 arasında değiştiği ve relaps oranının ise %62.6-68.9 gibi yüksek oranda olduğu belirtilmektedir.

## Prognoz

Erken başlangıç, uzun hastalık süresi, hastalığın yaygın olması, aile öyküsü, tırnak değişiklikleri ve atopinin eşlik etmesi kötü prognostik faktörlerken; kontakt dermatitin erken gelişmesi ise iyi prognostik faktördür.<sup>7</sup>

## Yan Etkiler

Yan etkiler %2-5 oranında görölmektedir. Hafif bir ekzematöz reaksiyon ve lenfadenopati beklenen reaksiyonlardır. Ekzematöz reaksiyona bağlı skuamlanma (%55), vezikülasyon ve büllöz erupsiyon (%76) hastalarda görülebilir. Şiddetli ekzematöz reaksiyona bağlı olarak eritema multiforme, ürtiker, anafaksi gelişebilir (dikkatli titrasyon ile risk minimuma düşürülebilir). Pigmentasyon değişiklikleri (hipo-hiper, dyscromia in confeti, vitiligo) koyu tenlilerde daha sık görölr, tedavinin kesilmesi ile bir yıl içinde iyileşir.<sup>3,26,27</sup> Sekonder enfeksiyonlar, DNCP ile ateş, artralji gibi sistemik yan etkiler, gri saçların sarı renk değiştirmesi<sup>7</sup> görülebileceği gibi; SADBE tedavisi ile indüklendiği belirtilen bir DLE vakası da bulunmaktadır.<sup>28</sup> Uzun dönemli yan etki bildirilmemiştir.

## Çocuklarda İmmunoterapi

Az sayıda yapılan çalışmada çocuklarda kontakt immunoterapi uygulanımı güvenilir ve etkili bulunmuştur. Bu çalışmalarda rehberin aksine herhangi bir yaş sınırı bulunmamaktadır. Çocuklarda yapılan çalışmalarda da farklı cevap oranları görölmektedir. Yapılan retrospektif bir çalışmada 2002-2011 yılları arasında DPCP ile tedavi edilen 108 çocuk hastanın (4 ay-17 yaş, ort: 11.7) üçte birinde anlamlı oranda saç yoğunluğuunda artış saptandığı, ancak hastaların yalnızca %10'unda tam iyileşme olduğu bildirilmişti. Yine bu çalışmada yan etki riskinin 10 yaşın altında daha fazla olduğu görölmüştür.<sup>29</sup>

## Sonuç

Topikal immunoterapinin etkisini değerlendirmek, yeterli sayıda prospektif, çift kör, randomize kontrollü çalışmalar olmamasından dolayı zordur. %40'ın üzerindeki saçlı deri tutulumlarında %50-60 başarı oranına sahiptir. Alopesi totalis/universaliste cevap oranı düşük; ancak etkili olması muhtemel tek tedavidir. Relaps oranı yüksektir. Temini zahmetli, uygulaması kolay, yan etkisi azdır. Tedaviye uzun süre devam etme motivasyonu olan, seçilmiş hastalarda iyi bir tedavi seçeneğidir.

## Kaynaklar

1. Alsantali A. Alopecia areata: a new treatment plan. Clin Cosmet Investig Dermatol 2011; 4: 107-115.
2. Evandro A. Rivitti. Alopecia areata: a revision and update. An Bras Dermatol 2005; 80: 57-68.
3. Gupta AK, Carviel J, Abramovits W. Treating alopecia areata: Current practices versus new directions. Am J Clin Dermatol 2017; 18: 67-75.

4. MacDonald Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE, Sladden M, Messenger AG. British Association of Dermatologists Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003; 149: 692-699.
5. Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *Br J Dermatol* 2012; 166: 916-926.
6. Ito T. Advances in the management of alopecia areata. *J Dermatol* 2012; 39: 11-17.
7. Singh G, Lavanya MS. Topical immunotherapy in alopecia areata. *Int J Trichology* 2010; 2: 36-39.
8. Happle R, Hausen BM, Wiesner-Menzel L. Diphencyprone in the treatment of alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1983; 63: 49-52.
9. Estefan J, Ribeiro M, Abad E, Saintive S, Ramos-E-Silva M. Alopecia Areata-Part III: Prognosis and Treatment. *Skinmed* 2016; 14: 361-365.
10. Avitabile S, Sordi D, Garcovich S, ve ark. Effective squaric acid dibutylester immunotherapy is associated with a reduction of skin infiltrating T-helper (Th)1 and Th17 cells in alopecia areata patients. *J Dermatol* 2015; 42: 98-99.
11. Dainichi T, Kabashima K. Alopecia areata: What's new in epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic options? *J Dermatol Sci* 2017; 86: 3-12.
12. Rokhsar CK, Shupack JL, Vafai JJ, Washenik K. Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 751-761.
13. Boztepe G, demirgüneş E, Gündüz Ö, Erkin G, Şahin S. Alopesi areatada difensipron immunoterapisi: prospektif klinik çalışma. *Turkderm* 2006; 40: 11-16.
14. Gürkan A, Serdaroğlu S, Oğuz O. Ofiyazik modelli alopesi areatalı hastalarının tedavisinde skuarik asit dibütilester'in (SADBE) etkinliği. *Dermatoz* 2010; 1: 9-13.
15. Yoshimasu T, Furukawa F. Modified immunotherapy for alopecia areata. *Autoimmunity Reviews* 2016; 15: 664-667.
16. Vedak P, Kroshinsky D. Squaric acid sensitization is not required for response in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 471-476.
17. Daman LA, Rosenberg EW. Acquired tolerance to dinitrochlorobenzene reversed by cimetidine. *Lancet* 1977; 19: 1087.
18. Micali G, Cicero RL, Nascia MR, Sapuppo A. Treatment of alopecia areata with squaric acid dibutylester. *Int J Dermatol* 1996; 35: 52-56.
19. Ohlmeier MC, Traupe H, Luger TA, Böhm M. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone of patients with alopecia areata – a large retrospective study on 142 patients with a self-controlled design. *JEADV* 2012; 26: 503-507.

20. Wiseman MC, Shapiro J, Macdonald N, Lui H. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphencyprone. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1063-1068.
21. Chiang KS, Mesinkovska NA, Piliang MP, Bergfeld WF. Clinical Efficacy of Diphenylcyclopropenone in Alopecia Areatata: Retrospective Data Analysis of 50 Patients. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2015; 17: 50-55.
22. Inui S, Nakajima T, Toda N, Itami S. Fexofenadine hydrochloride enhances the efficacy of contact immunotherapy for extensive alopecia areata: retrospective analysis of 121 cases. *J Dermatol* 2009; 36: 323-327.
23. Morita K, Nakamura M, Nagamachi M, Kishi T, Miyachi Y. Seventeen cases of alopecia areata: Combination of SADBE topical immunotherapy with other therapies. *J Dermatol* 2002; 29: 661-664.
24. Durdu M, Özcan D, Baba M, Seçkin D. Efficacy and safety of diphenylcyclopropenone alone or in combination with anthralin in the treatment of chronic extensive alopecia areata: a retrospective case series. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 640-650.
25. Gordon PM, Aldrige RD, McVittie E, Hunter JA. Topical diphencyprone for alopecia areata: evaluation of 48 cases after 30 months' follow-up. *Br J Dermatol* 1996; 134: 869-871.
26. Luk NM, Chiu LS, Lee KC ve ark. Efficacy and safety diphenylcyclopropenone among Chinese patients with steroid resistant and extensive alopecia areata. *JEADV* 2013; 27: 400-405.
27. Lamb RC, young D, Holmes S. Retrospective review of diphencyprone in the treatment of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 2016; 41: 352-358.
28. Shimaoko Y, Hatamochi A, Hamasaki Y, ve ark. Discoid lupus erythematosus exacerbated by contact dermatitis caused by use of squaric acid dibutylester for topical immunotherapy in a patient with alopecia areata. *J Dermatol* 2008; 35: 151-153.
29. Salsberg JM, Donovan J. The safety and efficacy of diphencyprone for the treatment of alopecia areata in children. *Arch Dermatol* 2012; 148: 1084-1085.



## Saç ve Tırnak

# Alopesi Areata'da Yeni Tedavi Yöntemleri

Oya Oğuz

## Giriş

Alopesi areata kıl foliküllerinin CD4, CD8 T lenfositleriyle infiltre edilmesiyle başlayan, T hücrelerinin yönettiği, nadir olmayan bir otoimmün hastalıktır.

Otoimmün reaksiyonun oluşumu, immün toleransın çökmesiyle doğrudan ilişkili olup, immün toleransı temsil eden düzenleyici T hücrelerinin yetersizliği (regulatory T-cells, T-reg) ile açıklanmaktadır. Hastalığın parsiyel mi yoksa genel bir tablo gibi mi davranacağı CD4+, CD8+ ve CD25+ (T-reg) hücreler gibi farklı T hücresi alt gruplarının görevleri dahilinde gerçekleşir.

Bu temel oluş mekanizmaları nedeniyle topikal immünoterapi kapsamındaki tedavi yaklaşımları gündemdeki yerlerini korumaktadır. Bu tedavilerin başarı oranları %40-60'ı bulabilmektedir. Oluşan kontakt dermatit, perifoliküler inflamasyonda bir şekilde azalmaya yol açabilmektedir. Bu ortamın da düzenleyici T hücreleri tarafından immün toleransın uyarılmasıyla gerçekleştiği düşünülmektedir.

## Düşük Doz İnterleukin-2 (IL-2)

Kullanımı da düzenleyici T hücrelerinin homeostazisini sağlamak için gündeme gelmiştir. Düşük doz IL-2'nin şiddetli alopesi areatada, düzenleyici T hücrelerinin artışı sağlanarak, saç kazanımının uyarılabileceği saptanmıştır. Bu sonuca varılmış olan araştırmada, kullanım subkutan yoldan 1.5 milyon U/gün dozunda 5 gün süreyle başlanmış, sonrasında 3.,6. ve 9. haftalarda 5 gün ardışık 3 milyon U/gün IL-2 verilmesi şeklinde sürdürülmüştür. Uygulama öncesinde ve 2. ayda deri biyopsisi, ayrıca serum örnekleri alınarak immünohistokimyasal ve immünofenotipleme analizleri yapılmıştır.

Bu uygulamalarda önemli bir yan etki kaydedilmemiştir. Tedavinin sonlanmasından 2 ay sonrasında da hasta memnuniyeti 10 üzerinden ortalama 6.3 olarak derecelendirilmiş olup, düzenleyici T hücrelerinin 2 ay sonrasında da varlığını koruduğu saptanmıştır. Yanıt alınmayan durumda kayıp alanında düzenleyici T hücrelerinde de artış saptanmamıştır. Uygulamalar düzenleyici T hücrelerinin dolanan kanda da bir miktar artışa yol açmıştır.

Seçilen olgular, ortalama 10 yıllık hastalık süresi olan ve önceki sistemik tedavilerin tümüne direnç gösteren olgulardır. Yeni saç büyümesi ise 2 ay içinde gerçekleşip, yanıt alınan olgularda tedavi sonrası 6. aya kadar büyüme artışı eşliğinde korunmuştur.

Bu sonuçlar düşük doz IL-2 ile CD4+CD25+FoxP3+ düzenleyici T hücresi uyarısının başlatılarak buna bağlı etkilerin ortaya çıkabildiğini göstermiştir. Yanıt alınan ve alınmayan

---

Prof. Dr. Oya Oğuz, Muayenehane, *Halaskargazi Cad. Maya Apt. No: 94/15 Kat: 5 Osmanbey, İstanbul*  
E-Posta: oyaoguzoz@yahoo.com

durumlarda düzenleyici T hücreleri arasında uyarım farkı bulunması kayda değer bulunmuştur.<sup>1</sup>

Alopesi areata tedavisinde bugüne dek kullanılan tedavilerin birçoğu hastalık seyrini değiştirmemiş ve nüksten koruyucu olamamıştır. Tedavi protokollarının etkinliği hastadan hastaya oldukça değişik olabilmekte, bu saptama da tekrarlayıcı bir tablo olan alopesi areatada etkinliği saptayana kadar geçirilen sürede bile yan etkilerle nasıl başedileceği konusunu gündemde tutmaktadır.

Kıl folikülünün immünolojik ayrıcalığından sorumlu bölge folikülün alt kısımlarında yer almaktadır. Bu ayrıcalığın nasıl kaybolduğu ise tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Buradaki antijenik yapıların endogen mi yolsa eksogen mi olduğu bilinmemektedir. Epitop ekspresyonunun da normal mi yoksa aberan mı olduğu bilinmeyenler arasındadır.

T lenfositleri anagen kıl folikülünü aktif melanogenezis sırasında infiltre etmektedir. Alopesi areata tablosunda tedaviye yanıtın oluşmasının mekanizmasına şematik olarak bakıldığında bu atağın durdurulması ve yeniden büyümenin başlayıp, sürdürülebilmesi iki ayrı ve önemli basamak olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle, etyolojisi multifaktöryel ve predizpozisyonu çok sayıda gene dayanan alopesi areatada belirli bir tedaviye yanıtın başlatılabilmesi ve sürdürülmesi olgudan olguya değişiklik göstermekte olsa gerektir.<sup>2,3</sup>

## Quercetin

Quercetin, bir biyoflavonoiddir. Antiinflamatuvar özelliğini nükleer faktör kappa-B, IL-1, 2 ve 6 üzerinden gerçekleştirir.

Quercetin'in antiinflamatuvar bir ajan olarak alopesi areata üzerindeki etkisi hayvan modelinde araştırılmıştır. Sekiz gün süreyle subkutan yoldan quercetin kullanılmış ve 6 hafta içerisinde lezyon bölgelerinde kıl çıkışı gözlenmiştir. Uygulama başlangıcında alınan deri biyopsisinde kıl foliküllerini çevrelediği belirlenmiş olan lenfosittik infiltrasyonun, yanıtın başlangıcında tekrarlanan biyopside kaybolduğu gözlenmiştir.

Quercetin uygulanan farelere 6 haftadan sonra deneysel alopesi areata gelişimi için ısı şok proteinlerini uyarıcı uygulama yapılarak, eş zamanlı quercetin verilmiş, diğer bir grup deney hayvanında ise quercetin kullanılmaksızın karşılaştırma yapılmıştır. Altışar haftalık aralarla yapılan takipte, quercetin uygulanan grupta, ikinci altıncı haftada hiçbir yeni atak gözlenmezken, quercetin verilmeyen grupta atak kaydedilmiştir.

Quercetin birçok gıda maddesinde doğal halde mevcut olup, besin desteği olarak da kullanılabilir. Quercetin'in sistemik olarak engelliyici bir rol oynayıp oynamadığını araştırmak için intraperitoneal yoldan uygulama yapılmış olup, yine kontrol grubuyla kıyaslanarak değerlendirildiğinde, quercetin kullanılan farelerde aynı uyarılara karşın alopesi areata oluşmadığı gözlenmiştir.

Quercetin besin desteği olarak oral yoldan 200-1200 mg/gün dozlarda kullanılabilir. Alınan quercetin'in %60'ı emilebilmektedir. 12 haftaya kadar günde 1000 mg quercetin kullanımına bağlı yan etki saptanmamıştır.<sup>4,5</sup>

## Simvastatin/ Ezetimibe

Lipid düşürücü bir kombinasyon olan simvastatin/ezetimibe statinlerin immünmodülatör etkileri dolayısıyla, kontrollü bir çalışma olmamasına karşın, düşük maliyetli ve minimal toksisitesi olan bir tedavi uygulaması olması nedeniyle alopesi areatanın tedavi programında yer alabileceği bildirilmiştir. Bir yıldan eski hastalık geçmişine sahip hastalarda 24 haftalık sistemik tedavi %70 oranında saç büyümesi sağlarken, tedaviyi sürdüren bazı hastalarda geri kazanımı arttığı da gözlenmiştir. Simvastatin/ ezetimibe, süregelen lezyon içi veya topikal kortikoterapiye ek olarak da kullanılabilir. Statinlerin immünmodülatör etkilerinin alopesi areatanın patogeneğinde de yer alan MHC-II ve intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gerçekleştiği düşünülmektedir.<sup>6</sup>

## Laser Uygulamaları

308-nm eksimer laser alopesi areata tedavisinde uygulanmıştır. Onsekiz hastalık bir seride yamasal alopesi olgularının %41.5'inde yeni saç büyümesi gözlenmiştir.

904-nm pulsed infrared diode laser uygulaması da alopesi areata tedavisinde kullanılmış olup, haftada 4 seanslık uygulamayla yamasal kayıp olgularının %94'ünde uygulanmış plaklarda yeni saç büyümesi kaydedilmiştir.

Fraksiyonel fototermoliz laser topikal steroid+ minoksidil ve IL kortikosteroid enjeksiyonlarına direnen bir olguda etkili bulunmuştur. Fraksiyonel fototermoliz görece yeni bir laser tekniği olup, mikrotermal tedavi zonlarına etkili bir termal hasar oluşturmak suretiyle, stratum corneuma zarar vermeksizin dermiş içinde mikroskobik termal sütunlar oluşturmaktadır. Bu etki bir iyileşme prosesini uyarmaktadır. Temelinde lenfosittik uyarıya dayalı bir inflmatuar hücre artışı yer almaktadır. Bir ay sonrasında başlayarak 3 ay içerisinde %30-40 oranında yeni saç büyümesi, 6 ay sonrasında da tüm yamasal alanlarda saç gelişimi gözlenmiştir.

Bu gözlemler minör travmalara bağlı olarak T-hücresi apoptozisinin uyarılması ve istirahat fazının sonlanarak, saç büyüme fazının başlaması şeklinde açıklanmaktadır.

Sonuç olarak laser ve düşük doz ışık tedavileri tedaviye direnen veya çocuk yaştaki olgularda adjuvan tedavi olarak uygulanabilir ancak uygulama sıklığı ve idame konusunda kanıt dayalı tedavi şemaları oluşmamıştır.<sup>7,8,9</sup>

## Mikro RNA'lar

Kıl büyüme siklusu, gerileme, istirahat ve büyüme fazlarını içermektedir. Bu siklusu biyolojik ortamdaki sinyal faktörleri yönetmektedir. Büyüme fazı tamamlanmadan istirahat fazına giren kıl foliküllerinde, kılların giderek kısa olup, dökülmesi özelliğinden hareketle ortamdaki biyolojik araçlar ve yeni sinyal araçları araştırılmıştır çünkü bu mekanizmanın anlaşılması, hedefe yönelik yeni tedavi modellerinin oluşturulmasını sağlayabilecektir.

Mikro-RNA 22 (mi-RNA 22) uyarısı folikülde gerilemeye ve erken saç kaybına yol açmaktadır.

Çok sayıda mikro RNA arasında, mi-RNA 22 ile yapılan hayvan deneyleri, bu aracın, foliküler kök hücrelerin ve keratin genlerinin baskılanmasına rol oynadığı saptanmıştır. Bu



itibarla, mi-RNA 22 inhibitörleri kıl kaybı durumunda yeni büyüme uyarısının başlaması ve sürdürülmesinde umut verici bulunmuştur.<sup>10</sup>

## D Vitamini ve WNT/ $\beta$ -catenin Sinyal Yolağı

D vitamini reseptörleri kıl folikülünde güçlü bir uyarı zincirinin başlamasında yer alan ve keratinositlerdeki fonksiyonlarıyla normal kıl siklusunun başlayıp sürdürülmesinde temel unsurlardandır. Bu nedenle D vitamini düzeyi ve alopesi areata arasındaki ilişki, çeşitli araştırmalara konu olmuştur. Alopesi areatalı olgularda 25 (OH) D3 vitamininin düzeyi daha sıklıkla düşük olarak saptanabilmekle birlikte, hastalık şiddetiyle D vitamini düzeyi arasındaki ilişkinin anlamlı olmaması ve D vitamini replasmanının tedavideki etkisi tartışmalıdır. Bununla birlikte başta pediyatrik olgular olmak üzere, D vitamini replasmanı ve D vitamini analoglarının topikal kullanımı güncel tedavi deneyimleri arasında yer almaktadır. Plak alopesi areatada topikal kalsipotriol solüsyonunun 3 ay süreyle günde bir kez uygulandığı bir deneyimde, 6 haftadan itibaren yeni saç büyümesi ve 3 ay sonra da tümüyle saç gelişimi saptanmış olup, 6 ay sonrasında da saçların varlığını koruduğu bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalar, kıl folikülündeki asıl önemli fonksiyonun D vitamini reseptörlerinde (VDR) olduğu, alopesi areatada da VDR ekspresyonunun azalmış olduğu saptanmıştır. VDR, epidermal keratinositlerde, dış kök kılıfı keratinositlerinde ve dermal papilla hücrelerinde bulunmaktadır. Ayrıca gerek 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>'ü, hem de 25 (OH)D<sub>3</sub>'ü sentezleyen enzim de kıl foliküllerinin matriksinde ve bazal membranda yer alır. Kıl folikülleri 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> lerini hem sentezleyip, hem de ona cevap verirler. D vitamini yeterli olsa da, VDR ekspresyonunun yetersizliği durumunda onarım ve büyüme siklusu bozulmaktadır. D vitamini reseptörü ekspresyonu ile kıl folikülleri ve epidermal hücrelerde proliferasyon ve farklılaşma ilişkisi wnt/  $\beta$ -catenin sinyal molekülleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu süreçte başka aydınlatılması gereken yönlerin de bulunduğu düşünülmektedir.<sup>11,12</sup>

Bu mekanizmalar, D vitamininin sonuçta T ve B hücreleri üzerindeki doğrudan etkisinin temelinde yer almaktadır.

## Janus Kinaz (JAK) İnhibitörleri

JAK'lar olarak bilinen aile 7 adet JAK homolog domaini ile karakterize edilmiş tirozin kinazlardan oluşur. Bu aile sinyal iletimi ve aktivasyonu yolağını oluşturmaktadır. Bu yolak, sitokinler, hormonlar ve büyüme faktörleri gibi çeşitli faktörlerle uyarılarak JAK aktivasyonuna uzanır.

Komorbiditelerin genoma dayalı ilişkisi üzerinden otoimmün tablolardaki immünolojik yolakları yeniden değerlendirerek ortak tedavi yaklaşımları konusunu gündeme taşıyan JAK inhibitörleri, son yıllarda hastalara umut vadebileceği düşünülen ajanlardır. Özellikle JAK1-3 inhibitörlerinin kullanımı sırasında ve uzun bir hastalık geçmişine sahip olan ve birçok tedaviye refrakter kalmış bulunan alopesi areata/universalis olgularında yeni saç büyümesi gözlenmiş olup, farklı endikasyonlarda sistemik olarak kullanılan bu maddelerin, topikal kullanımları da değerlendirilmeye başlanmıştır. JAK inhibitörleri endikasyon dışı kullanılmakta ve başarı oranları %75'i bulabilmektedir.

Alopesi areatadaki etkinliğin ilk gözlemleri Tofacitinib ile saptanmış olup, plak psoriasis tedavisinde alopesi universalisin saç büyümesine dönmesidir. IFN- $\gamma$ , IL-2 ve IL-15

sinyal yolları üzerinden etki eden bu ajanların genel üstünlüğü kıl folikülünü büyüme siklusuna süratle yöneltmeleridir. Mevcut hastalık tablosunun yön değiştirmesi tedavinin başlangıcından 4 hafta sonra olabilmekte ve tedavinin sonlandırılmasından 2-3 ay sonraya kadar sürebilmektedir.<sup>13,14,15</sup>

JAK inhibitörlerinin Avantajları:

Oral yoldan kullanılabilmesi

Tedavi uyumunun sağlanabilmesi

Çok sayıda patogenetik mekanizmaya aynı anda etki etmeleri (ör. Tip I ve Tip II IFN reseptörü yolları gibi.)

Topikal formunun da tedavi açısından etkili olabileceğine dair verilerin varlığıdır.

JAK inhibitörlerinin dezavantajları:

Tedavi maliyetinin yüksek olması

Güvenlik profilinin ciddi olarak değerlendirilmesigereği

Ciddi immünpresif yan etkilerinin bulunabileceği olasılığıdır.

Tofacitinib ile, 10 yıldan uzun süreli alopesi totalis/universalis olgularında ortalama 5 aylık tedavi süresinde, %20 tamiyileşme, %38.4 kısmi iyileşme, %23.1 yanıtız kalma bildirilmiştir. Başağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu ve karaciğer enzimlerinde orta seviyede artış olabilmesi dışına ciddi yan etkiler bildirilmemiştir.

Psoriatik artrit ve refrakter alopesi universalisin birlikte bulunduğu bir olguda, 15 mg/gün Tofacitinib ile 4 hafta sonunda yeni saç büyümesinin başlaması ve psoriatik artrit bulgularında gerileme saptanmıştır. Altıncı haftada herpes zoster gelişimi üzerine doz, 10 mg/gün'e azaltıldığında da saç büyümesinde artış ve psoriatik artritte iyileşme sürmüştür. Aynı olguda psoriasis plağında gerileme olmaması ise dikkat çekici bulunmuştur.<sup>16</sup>

Kemik iliği hastalıklarının ( miyelofibrozis) tedavisinde kullanım onayı almış olan JAK ½ inhibitörü Ruxolutinibin topikal formülasyonu alopesi areatada saçlı deri ve özellikle kaşta tam bir restorasyon sağlayabilmiştir. Tedavi süresi 12 hafta olup, kısmi remisyon sağlanan saçlı deride tam remisyon oral forma geçiş ile sağlanmıştır. Buradaki görüş, topikal kullanımın aynı zaman süresindeki etkinliğinin, sistemik kulanıma eşit olduğudur. Şüphesiz ki, malinite ve enfeksiyon olasılıkları gözönüne alındığında birçok hasta için topikal kullanım, çok daha uygun bir seçenek olacaktır. 24 haftada en az %50 olguda yeni saç büyümesini sağlayabilmiştir.<sup>17,18</sup>

Baricitinib özellikle IFN ve sitotoksik T lenfositleri yolağı üzerinden etkili bir JAK molekülü inhibitörü olup, otoinflamatuvar sendromlara eşlik edebilen 1. Ve 2. Basamak tedavilere dirençli alopesi areatada tam saç gelişimini uyarabilmektedir. Sistemik ve topikal uygulamada 12 hafta sonra antiinflamatuvar yanıt oluşmaktadır.<sup>19</sup>

## Diğer Deneyimler ve Gündeme Alınabilecek Etki Mekanizmaları

Erken yaşta başlayan vitiligo ve özellikle alopesi totalis/universalis de gelişen olgularda atopik dermatit insidansı anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Kadın olguları kapsayan büyük ölçekli bir çalışmada vitiligo ve atopik dermatit birlikteliği ve son ikiyılıda vitiligo atağı gelişmesi özelliği anlamlı ölçüde sık bulunmuştur. Bu komorbiditelere plak psoriasis ve diğer otoinflatuvar tabloları da eklemek mümkündür. Özellikle komorbidite tablolarında tedaviye direnen alopesi areatalı olgulardaki bu özelliğin immünolojik ve genetik yollarını yeniden değerlendirme, tedavi yaklaşımlarına yeni bir bakış kazandırabilir. Ayrıca IFN/TH1, TH2, keratin genleri, IL-12, IL-13, IL-23 yolaklarının aydınlatılması spesifik sitokin hedefli tedavilerin yolunu açabilir. Ustekinumab, Apremilast, Tralokinumab ve Mikofenolat alopesi areata ve komorbiditeler üzerinden yararlı sonuçlar sağlayabilir.<sup>20-25</sup>

Pediyatrik olgular, yanıt alınamama durumları ve ofiyazis tablosu ayrı bir tedavi yaklaşımına ve yeni tedavi algoritmalarına gereksinim göstermektedir.

## Kaynaklar

1. Castela E, Le Duff F, Butori C ve ark. Effects of low-dose rekombinant interleukin 2 to promote T-regulatory T cells in alopecia areata. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 748-751.
2. Gregoriou S, Papafragkaki D, Kontochristopoulos ve ark. Cytokines and other mediators in alopecia areata. *Mediators of Inflammation Volume 2010, Article ID 928030*
3. Paus R, Ito N, Takigawa M, Ito T. *J Invest Dermatol 2003 Sym Proc* 2003; 8: 188-194.
4. Wikramanayake TC, Villasante AC, Mauro LM, Perez CI, Schachner LA, Jimenez JJ. *Cell Stress Chaperones* 2012; 17: 267-274.
5. Nickel T, Hanssen H, Sisic Z. ve ark. Immunoregulatory effects of the flavonol quercetin in vitro and in vivo. *Eur J Nutr* 2011; 50: 163-172.
6. Lattouf C, Jimenez JJ, Tosti A. ve ark. Treatment of alopecia areata with simvastatin/ezetimibe. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 359-361
7. Byun JW, Moon JH, Yi Bang C, ve ark. Effectiveness of 308 nm excimer laser therapy in treating alopecia areata determined by examining the treated sides of selected alopecic patches. *Dermatology* 2015; 231: 70-76.
8. Waiz M, Saleh AZ, Hayani R, Jubory SO. Use of the pulsed infrared diode laser (904 nm) in the treatment of alopecia areata. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 2006; 6: 27-30.
9. Yoo KH, Kim MN, Kim BJ, Kim CW. Treatment of alopecia areata with fractional photothermolysis laser. *Int J Dermatol* 2010; 49: 845-847.
10. Weston MD, Pierce ML, Jensen-Smith HC ve ark. MicroRNA-183 family expression in hair cell development and requirement of microRNAs for hair cell maintenance and survival. *Dev Dyn* 2011; 240: 808-819.

11. Lim YY, Kim SY, Kim HM ve ark. Potential relationship between caconical Wnt signaling pathway and expression of the vitamin D receptor in alopecia. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39: 368-375.
12. Mahamid M, Abu-Elhja O, Samamra M, Mahamid A, Nseir W. Association between vitamin D levels and alopecia areata. *Isr Med Assoc J* 2014; 16: 367-370.
13. Xing L, Dai Z, Jabbari A. ve ark. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nature Medicine* 2014; 20: 1043-1049
14. Kennedy Crispin M, Ko JM, Craiglow BG.ve ark. Safety and efficacy of the JAK inhibitör tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight* 2016 Sep 22; 1: e89776.
15. Craiglow BG, King BA. Killing two birds with one stone; oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 2988-2990.
16. Mrowietz U, Gerdes S, Gläser R, Schröder O. Succesful treatment of refractory alopecia areata universalis and psoriatic arthritis, but not of plaque psoriasis with tofacitinib in a young woman. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 283-284.
17. Göker Bağca B, Biray Avcı Ç. Ruxolutinib ve etki mekanizmaları. *FNG Bilim Tıp Dergisi* 2016; 2: 153-157.
18. Craiglow BG, Tavares D, King BA. Topical ruxolutinib for the treatment of alopecia universalis. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 490-491.
19. Jabbari A, Dai Z, Xing L ve ark. Reversal of alopecia areata following tratment with the JAK1/2 inhibitor Baricitinib. *EBioMedicine* 2015; 2: 351-355.
20. Harris JE, Rashighi M, Nguyen N. ve ark. Rapid skin repigmentation on oral Ruxolutinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 370-371.
21. Papp KA, Menter A, Strober B ve ark. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitör, in the treatment of psoriasis: a phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol* 2012; 167: 668-677.
22. Mohan GC, Silverberg JI. Association of vitiligo and alopecia areata with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 522-528.
23. Drocker AM, Thompson JM, Li WQ. ve ark. Incident alopecia areata and vitiligo in adult women with atopic dermatitis:Nurses' Health Study 2. *Allergy* 2017; 72: 831-834.
24. Guttman-Yassky E, Ungar B, Noda S. ve ark. Extensive alopecia areata is reversed by IL-12/IL-23p40 cytokine antagonism. *J Allergy Clin Immunol* 2016 ;137: 301-304.
25. Gilhar A, Schrum AG, Etzioni A, Waldmann H, Paus R. Alopecia areata: Animal models illuminate autoimmune pathogenesis and novel immunotherapeutic strategies. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 726-735.



## Saç ve Tırnak

# Tırnak Pigmentasyonlarında Ayırıcı Tanı

**Fatih Göktay**

## Giriş

Tırnak plağında ya da subungual dokudaki anormal renk değişiklikleri tırnak diskromisi ya da kromonişi olarak adlandırılır.<sup>1</sup> Tırnak pigmentasyonu terimi ise spesifik olarak melanin depolanmasına bağlı renk değişikliğini ifade etmekte kullanılmaktadır.<sup>1,2</sup>

Tırnakta fark edilen kahverengi-siyah bir renk değişikliği “melanomdan kaynaklanıyor olabilir mi?” sorusunu akla getirir. Bu durum hem hastaları hem de hekimleri ileri derecede endişelendirmektedir.<sup>3</sup> Dolayısıyla bu tür pigmentasyonların nedeninin belirlenmesi önemlidir.

Pigmentasyonların ayırıcı tanısını gerçekleştirirken; lezyonun süresi ve gelişim süreci sorulmalı, iyi aydınlatılmış bir odada, hasta tek bir tırnağı işaret etse de bütün tırnaklar etraf dokularla birlikte detaylı olarak muayene edilmelidir.<sup>3</sup> Muayene esnasında genel olarak bir dermoskopa, bir de ayrılmış tırnak parçasının altını görebilmek ve bu parçayı gerekirse patolojik incelemeye göndermek üzere kesmek için tırnak keskinliğine ihtiyaç vardır.<sup>3</sup>

Ayrıcı tanının birinci basamağında tırnaktaki pigmentasyonun melanosit kaynaklı melaninden mi kaynaklanıyor sorusuna cevap aranır. Eğer sorunun cevabı hayır ise renk değişikliğinin eksojen eksojen olabileceği, psödomonas infeksiyonundan, fungal infeksiyondan ya da subungual hematomdan kaynaklanabileceği akılda bulundurulmalıdır.<sup>3</sup>

Tırnak üzerindeki kına ve benzeri eksojen renk değişikliklerinin proksimal kenarı konvektir ve bir küret yardımıyla çıkarılabilir. Çıplak gözle bakıldığında genellikle siyah bir diskolorasyon olarak algılanan yeşil tırnaklarda, dermoskopik muayeneye gerçek rengin koyu yeşil olduğu kolaylıkla anlaşılabilir. Bu durum pseudomonas kolonizasyonuna bağlı pyocyanin pigmentinden kaynaklanır. Onikolitik yeşil renkli tırnak plağının kesilerek uzaklaştırılması kür sağlayacaktır.<sup>3</sup>

Fungal melanonişide kahverengi siyah renk değişikliğine, *Scytalidium dimidiatum* ya da *Trichophyton rubrum var. nigricans*'ın ürettiği melanin pigmenti yol açar.<sup>3</sup> Potasyum hidrokoksit ile direkt bakı, kültür ya da histopatolojik inceleme gibi yöntemlerle onikomikoz tanısının doğrulanması ve antimikotik tedavi ile pigmentasyonun da kaybolması beklenir.

Tırnaktaki kahverengi siyah renk değişikliğinin en sık görülen nedeni subungual hematomdur. Kronik tekrarlayıcı travmalar sonucunda gelişir. Hasta travmayı farketmeyebilir. Hematomun parsiyel olarak tırnak plağının içine geçmesi iyileşme süresini uzatır. Dermoskopik muayenede kırmızıdan siyaha değişen homojen renk, globuler patern ve periferik solmanın görülmesi, pigmente bantların olmaması tanıda oldukça yardımcıdır.

---

Doç. Dr. Fatih Göktay, *Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul*  
E-Posta: fatihgoktay@yahoo.com

Subungual melanoma da kanayabileceği için, travma nedeniyle oluşan hematoma kesin tanısında takip sırasında renk değişikliğinin distale doğru ilerleyerek kaybolduğunun görülmesi çok önemlidir.<sup>3,4</sup>

Tırnaktaki renk değişikliği melanosit kaynaklı melaninden oluşuyorsa hastada öncelikle etkilenen tırnak sayısı belirlenmelidir. Pigment bandı üzerinde dermoskopik muayenede tırnak plağı içinde küçük melanin granüllerinin bulunması pigmentasyonun melanosit kökenli melaninden kaynaklandığına işaret eder.<sup>3,4</sup>

Birden fazla tırnağın melanositik melanin kaynaklı pigmentasyondan etkilenmesi, irksal melanonişi, ilaçlar, gebelik, endokrin hastalıklar, friksiyonel melanonişi ve tırnakların ısırılması gibi durumlarda görülür.<sup>3</sup> Böyle bir klinikle karşılaşıldığında, değerlendirmenin eksik kalmaması için buna yol açan durumların güncel bir listesi<sup>5</sup> eşliğinde hasta değerlendirilmelidir. Listede bulunan nedenlere göre hastadan anamnez alınmalı, gerekli laboratuvar testler ve dahiliye, gastroenteroloji vb branşlardan konsültasyonlar istenmelidir.

Melanonişi tek tırnağı tutuyorsa görünümü açıklayan bir tırnak hastalığının olup olmadığına bakılmalıdır. Travma, psoriasis, liken planus gibi durumlar; onikopapilloma, onikomatrikoma ve Bowen gibi tırnak tümörleri böyle bir pigmentasyona neden olabilmektedir. Şüphelenilen durumlarda histopatolojik inceleme için uygun bir yöntemle biyopsi yapmaktan çekinilmemelidir.

Tek tırnaktaki melanonişiyi açıklayacak bir tırnak hastalığı yoksa hastanın yaşı ön plana çıkar. Hasta çocuk ise melanom riski çok düşüktür. Belli aralıklarla takip yeterlidir. Eğer lezyon genişleme eğiliminde olur ve tırnağın tamamını tutarsa, siyah renkli ise eksize edilip histopatolojik inceleme gerçekleştirilmelidir.

Tek tırnakta erişkin dönemde ortaya çıkan ve öykü ya da klinik olarak nedeni belirlenemeyen melanonişi lezyonlarının değerlendirilmesi bazen oldukça zor olabilmektedir. Dermoskopi lezyon hakkında karar vermede yardımcı olabilir. Hastanın yaşının 5. ve 7. dekatta olması, lezyonun kahverengi-siyah renkli olması, 3 mm'den kalın olması, sınırlarının düzensiz olması, proksimal ve/veya lateral tırnak kıvrımlarına uzanması (Hutchinson Belirtisi) ve birbirlerine olan paralellikleri bozulmuş, farklı aralıklarla dizilmiş, farklı kalınlıklarda ve renklerde çizgilerin varlığı melanomu kuvvetle düşündürür. Fakat bu parametreler her melanom lezyonunda bulunmamaktadır. Melanom tırnakta bazen son derece düzenli, soluk bir pigmentasyon şeklinde de karşımıza çıkabilmektedir.<sup>3,4</sup>

Tırnak pigmentasyonlarında dermoskopi 2007 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Ancak zaman içinde edinilen tecrübeler tırnak pigmentasyonlarının değerlendirilmesinde dermoskopinin her zaman uygulanabilir ve güvenilir olmadığı sonucunu ortaya koymuştur.<sup>3</sup> Deride yerleşen bir melanositik lezyon arada tırnak plağı olmaksızın dermoskopi ile direkt olarak muayene edilebilmektedir.<sup>6,7</sup> Tırnak plağının dermoskopisinde ise matrikste yerleşen lezyonun direkt olarak kendisinin değil, ürettiği ve tırnak plağına aktardığı pigment değerlendirilmekte, dolaylı olarak bu pigmenti üreten lezyon hakkında fikir yürütülmeye çalışılmaktadır. Bu durum, pigmente lezyonlarda tırnak plak dermoskopisinin sınırlılığının temel nedenidir. Son yıllarda intraoperatif olarak cerrahi alana temas etmeksizin polarize dermoskopi yöntemiyle tırnak avülziyonu sonrasında görünür hale gelen matriks ya da tırnak yatağında yerleşen melanositik lezyonların paternleri tanımlanmaktadır.<sup>6,7</sup> Bu paternlerin matriks melanositik lezyonlarının ayırıcı tansında yüksek spesifisite ve sensitiviteye sahip olduğu ancak invazif bir yöntem olması nedeniyle rutinde her melanonişili olgu için uygulanamayacağı bildirilmiştir.<sup>6</sup>

Histopatoloji tırnak pigmentasyonlarının değerlendirilmesinde altın standarttır. Tırnak matriksinin tanjansiyel biyopsisi lezyonun hem tamamen çıkarılmasına imkan sağlamakta hem de tırnak plağında belirgin bir sekel bırakmamaktadır.<sup>3</sup>

Tüm bu bilgiler ışığında erişkin dönemde ortaya çıkan öykü ve klinik bulgularla nedeni ortaya konulamayan ve tek tırnağı tutan longitudinal melanonişi lezyonlarında tanjansiyel eksizyon ve histopatolojik inceleme en iyi yaklaşım gibi görünmektedir.<sup>3</sup>

## Sonuç

Tırnak pigmentasyonlarının bilimsel algoritma çerçevesinde değerlendirilmesi, erken ve doğru tanının konulması; endişeleri ortadan kaldıracak, gereksiz girişimleri önleyecektir. Gerektiğinde, zamanında ve doğru yöntemlerle gerçekleştirilen biyopsiler ise tırnakta minimum bir sekele yol açarken, erken tanıyla hayat kurtarıcı olabilecektir.

## Kaynaklar

1. Mendiratta V, Jain A. Nail dyschromias. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77:652-658.
2. Andre J, Lateur N. Pigmented nail disorders. *Dermatol Clin* 2006; 24:329-339.
3. Piraccini BM, Dika E, Fanti PA. Tips for diagnosis and treatment of nail pigmentation with practical algorithm. *Dermatol Clin* 2015; 33:185-195.
4. Braun RP, Baran R, Le Gal FA, ve ark. Diagnosis and management of nail pigmentations. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 835-847.
5. <http://emedicine.medscape.com/article/1375850-clinical#b5>
6. Hirata SH, Yamada S, Enokihara MY, ve ark. Patterns of nail matrix and bed of longitudinal melanonychia by intraoperative dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 297-303.
7. Göktay F, Gunes P, Yasar S, ve ark. New observations of intraoperative dermoscopic features of the nail matrix and bed in longitudinal melanonychia. *Int J Dermatol* 2015; 54: 1157-1162.





## Saç ve Tırnak

# Travmatik Tırnak Bozuklarında Tedavi

**Fatma Gülrü Erdoğan**

## Giriş

Tırnak plağını ya da yatağını etkileyecek travmalar sonucu gelişen tablolar yoğunluk ve yaygınlıklarına göre cerrahi ya da dermatolojik özellikte olabilirler. Ciddi kesiler, kemik ya da eklem sorunları cerrahi yaklaşım gerektirirken, daha küçük çaplı ya da farkedilmeyen kronik tekrarlayıcı travmalar genellikle dermatolojinin çözmesi gereken sorunlar yaratmaktadır. Bizlerin günlük pratikte sıklıkla göreceği travmatik sorunların başında subungual hematom gelmektedir.

## Subungual Hematom

Tırnak renginin akut dönemde kırmızı-mor günler ve haftalar içinde ise mor- kahverengine döndüğü bir tablodur. Tırnak plağının yarısından fazlasının hematom ile etkilenmesi, proksimal tırnak kıvrımının hematom gelişmiş bölgede bulunması, hastanın dayanılmaz ağrısının bulunması durumları cerrahi yaklaşımı desteklerken, daha yüzeysel, ağrısız tablolar sıklıkla dermatoloji bölümüne başvurmaktadır.

Yıllar içinde ağırlı, geniş subungual hematomların bile tedavisinde tırnak çekimi yerine tırnak üzerinde küçük bir enjektör yardımı ile delik açarak, heparin ile ıslatılmış hemato-krit tüpü yardımıyla drenaj tercih edilmeye başlanmıştır.<sup>1</sup>

Öte yandan subungual hematom ile malign melanomun ayrımı her zaman çok kolay olmayabilmektedir. Hasta tam olarak ne zaman başladığını bilmediği tırnakta bir renk değişikliğinden şikayetçidir. Genellikle ağrısı yoktur.

Tırnakta lokalize mailgn melanomların iki ana klinik görünümü bulunmaktadır: Longitudinal melanonişi ve amelanotik tümöral lezyonlar.

Longitudinal melanonişinin en önemli özelliği sıklıkla proksimal tırnak kıvrımının da tutulduğu ve tırnak uzasa dahi normal renkli tırnağın hiç görülmediği pigmente proksimal kıvrımın varlığıdır. Bunun en önemli nedeni malign melanomun bu olgularda matris hücrelerinden köken almasıdır. Ayırıcı tanıda dermoskopik inceleme ile tırnak komşuluğundaki cilt kıvrımlarında pigmentasyonun bulunması melanom lehinedir.<sup>2</sup> Öte yandan subungual hematom lngitudnalden ziyade yuvarlak, ve proksimalde normal renkli tırnağın bulunması ile lokalize br renk değişikliği şeklinde görülmektedir.

Ağrısız subungual melanomlarda tedavi gerekli olmamakla beraber bazen hasta ya da hekimin emin olabilmesi amacıyla gerekebilmektedir. Bu durumlar için biz aslında tırnak inceltici olarak geliştirdiğimiz, sitrik asit, borik asit, pantotenik asit, çinko süfat, karbamid,

---

Doç. Dr. Fatma Gülrü Erdoğan, *Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Ankara*  
E-Posta: gulruerdo@gmail.com



Resim 1. Subungual Hematom



Resim 2. Tırnak uzamasını beklemeden inceltici losyon ile hematom birkaç haftada geriliyor

askorbik asit ve alüminyum asetat karışımı olan cilt yüzeyinde iritasyona neden olmayan losyon (Oniko inceltici losyon) un tırnak içine bir fırça yardımı ile uygulanmasıyla kısa zamanda renkte düzelleme görebilmekteyiz (Resim 1 ve 2).

### Tırnak Batması

Akut ya da tekrarlayıcı kronik travmalar tırnak batmasına yol açabilmektedir. Genellikle halı saada maç yaparken, ya da egzersiz yaparken, pedikür sırasında, vs tırnak kenarında gelişen küçük bir kırık, kolayca tırnak batmasına yol açabilmektedir.<sup>3</sup>

Bu durumda gelişebilecek farklı tablolar bulunmaktadır; en basit şekli ile tırnak batması tırnak komşuluğundaki ciltte eritem, ödem ve ağrıya neden olmaktadır. Bu noktada tırnak kenarı ile tırnak plağının ilişkisini kesmek genellikle inflamasyonun gerilemesine yetmektedir. Bu amaçla kullanılan bant, tırnak kenarı silikon tüp, değişik tel uygulamaları bulunmakla beraber biz kendi geliştirmiş olduğumuz tırnak telimizi kullanmaktayız. Bunun en önemli nedeni tırnak genişliği ve kalınlığına göre Oniko tırnak telinin adapte edilebil-

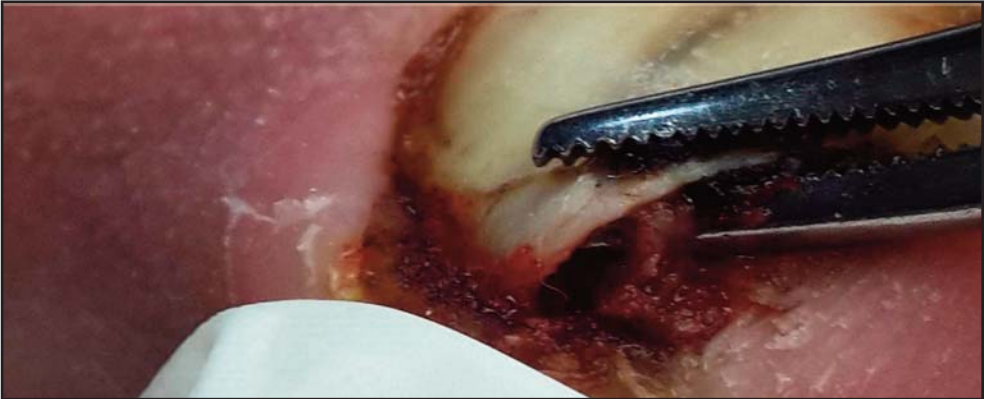


**Resim 3.** Oniko tırnak telinin özelliği değişik tırnak genişliği ve uygulamak istenilen kuvvete göre adapte edilebilmesidir

mesidir (Resim 3). Hasta kırık uç uzayana kadar teli takar, bu uygulamayla beraber rahatlıkla ayakkabısını giyer, işine, okuluna gidebilir, ağrısı uygulama sonrasında derhal geriler, uygulama için de lokal anestezi gerekmez. Birkaç hafta sonra tırnak uzayınca teli çıkarır

Öte yandan tırnak batması her zaman bu kadar masum bir tablo çizmeyebilir. Özellikle ince tırnaklarda, terleyen ayaklarda erken dönemde tırnak kenarında granülasyon dokusu gelişebilmektedir.<sup>4</sup> Bu noktada hastaların konservatif tedavlerden fayda göremeyebileceği ve cerrahi yaklaşımların gerekli olacağına inanılmakla beraber, operasyon dışı bir uygulama ile de bu tabloyu kontrol etmek mümkün olabilmektedir.

Bu amaçla bizim geliştirdiğimiz yöntem, tırnak kenarında görünen granülasyon dokusunun aslında daha büyük bir şekilde tırnak altına da ilerlemesinin kaçınılmaz olduğu düşüncesinden köken almıştır (Resim 4).



**Resim 4.** Subungual ilerleme granülasyon dokusunda genellikle lateral lokalizasyondan daha geniş

Bu nedenle, dokularda vasokonstriksiyon yapan ancak iritasyon potansiyel düşük karışım losyonu hasta yalnız tırnak kenarına değil, tırnak altına yerleştirilen polivinil alkol yapısındaki yastıkçığı da ıslatacak şekilde günde 4-5 kere birer damla şeklinde kullanır. Losyonu içeriği alüminyum, çinko tuzları, borik asit, pantotenik asit ve askorbik asit ile hem vasokonstriksiyon yapmaya hem de dokuları onarmaya yönelik olup. Granulasyon dokusunun büyüklüğüne göre 2-3 hafta içinde tam gerilee sağlayabilmektedir. Tırnak altı yastıkçık 2-3 günde bir değiştirilir ve en proksimal kısma kadar ulaşacak şekilde yerleştirilir. Bu noktada polivinil alkolün gazlı bez ve spança üstünlüğü ıslanmadığı sürece sert kalması ve dolayısıyla hafif ve hızla iterek proksimal kıvrıma kadar kıvrılmadan yumuşamadan ulaşabilmesidir (Resim 5 ve 6). Benzer bir teknik bizim dışımızda Çin'de de uygulanmaktadır.<sup>5,6</sup>

Kronik ve tekrarlayıcı travmanın ise zamanla tırnak kövrünü arttırarak, omega şekline dönüştürerek, kerpeten tırnak deformitesi (pincer nail deformity) ne yol açtığı bilinmektedir. Dolayısıyla kerpeten tırnak tırnak bamasının bir tipi olarak da kabul edilmekte, bazı araştırmacılar tarafından ise kendince ayrı bir deformite olarak kabul görmektedir.<sup>7</sup>

Kerpeten tırnak deformitesinin proksimal kıvrım bölgesinde lokalize osteofitik değişikliklere ve genişlemeye bağlı geliştiğine inanan yazarlar olmakla beraber bu durumun tamamen tırnak kalınlaşmasına ve buna bağlı mekanik kuvvetlerin değişmesine bağlı olduğuna inananlar da bulunmaktadır.<sup>7,8</sup>

Bu şekilde tırnağın progresif olarak inceltilmesi ile deformitenin operasyonsuz düzeltilebileceği hipotezi kalınlaşmanın nedeninin araştırılmasını da yanında gerirmektedir. Bu amaçla Ufuk Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda yürütülmüş olan bir çalışmanın sonuçları çarpıcı olup, bu hasta grubunun hemen tümünde mantar kültüründe küf mantarları ürediği saptanmıştır.<sup>9</sup>

Küf mantarları sadece saprofit olarak kabul görmekte iken, geçtiğimiz 10 yıl içinde giderek artan sayıda, dünyanın her yerinden artan sayıda küf mantarlarına bağlı gelişmiş onikomikoz olguları bildirilmektedir.<sup>10,11,12</sup> Bu durum sağlıklı bireylerde de dermatofit dışı küf mantarlarının patojen olabileceği ve onikomikoz etkeni olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır.



**Resim 5.** Tırnak altı yastıkçık ve losyon ile granülasyon dokusu operasyona gerek kalmadan kalıcı olarak gerilemektedir



**Resim 6.** Tırnak altı yastıkcık ve losyon tırnak kenarında oluşmuş kırığa bağlı gelişen granlasyon dokusunu operasyonsuz tedavi edebilmektedir

Tüm bu bulguların sonucunda, kliniğimizde kerpeten tırnak tedavisi amacıyla geliştirilmiş algoritmaya bağlı olarak bu tırnaklara karışım inceltici losyon tırnak iç yüzüne gecede 1 kere uygulandırmakta, beraberinde tırnak teli ve gereken olgularda extra sarmal tırnak üzerine uygulanmakta olup, bu şekilde tırnağın incelmeye, ince kalması ve normal tırnak şeklini geri kazanması amaçlanmaktadır. Kalınlaşma nedeninin ortadan kaldırılması durumunda kalıcı olarak düzelmenin sağlanabileceği bizim gibi mekanik faktörlere inanan diğer araştırmacıların da paylaştığı ortak sonuçtur (Resim 7 ve 8).

### Onikoliz

Tırnağın altındaki yataktan ayrılması ile gelişen ve beyaz renk değişikliğine yol açan bir tablodur. Travmanın, özellikle de kronik tekrarlayıcı travmanın etyolojide önemli olduğu düşünülmektedir. Tırnakta gözüken bu renk değişikliği bir mantar enfeksiyonu ile rahatlıkla karışabilmektedir. Zaman içinde bu tablo uzadığı takdirde onikoliz bölgesinde gerçekten de mantar elemanları oturabilmekte ve sekonder enfeksiyona yol açabilmektedir. Endojen ve dermatolojik hastalıklara bağlı gelişebilecek nedenleri ekarte edildikten sonra onikoliz kimyasal ya da mekanik travmaya bağlı görülebilmektedir. Öte yandan belli ilaçların kullanımının da onikoliz gelişimi ile ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır. Tedavide hastanın iritan maddeler, nem ve travmadan uzak kalması önerilmekte olup, antifungal ajanların uygulanması sekonder enfeksiyonu önlemek amacı ile yapılır. Nedeni tesbit edile-



**Resim 7.** Kerpeten tırnak deformitesi tırnağın belirgin kalınlaşması ve genellikle küf mantarı enfeksiyonu ile beraber görülmektedir.





**Resim 8.** Oniko tel, ekstra sarmal ve mantar kolonizasyonunu temizlemeyi amaçlayan inceltici losyon ile kerpeten tırnaklar operasyona gerek kalmadan düzeltilenmektedir

meyen onikoliz olgularında topikal steroid uygulanabilmektedir ancak tedaviden görülecek fayda tartışmalıdır.<sup>13,14</sup>

Biz kendi uygulamamızda, tırnak inceltici losyonu tırnak iç yüzüne gidebildiği kadar günde bir kez uygulatmak ile bazı hastalarda düzelme saptamış durumdayız (Resim 9 ve 10). Bununla beraber bu düzelme yavaş olmakta maalesef her hastada aynı sonuç elde edilemeyebilmektedir.



**Resim 9.** Onikoliz



**Resim 10.** Onikoliz : inceltici losyon ile gerilemiş durumda

## Kaynaklar

1. Dean B, Becker G, Little C. The management of the acute traumatic subungual haematoma: a systemic review. *Hand Surg* 2012; 17: 151-154.
2. Bristow IR, De Berker DAD, Acland KM, Turner RJ, Bowling J. Clinical Guidelines for the recognition of melanoma of the foot and nail unit. *J Foot Ankle Res* 2010; 3: 25.
3. Heidelburgh JJ, Lee H. Management of the Ingrown Toenail. *American Family Physician* 2009; 79: 303-308.
4. Erdogan FG, Güven M, Elhan AH, Gürler A. Tırnak Batmasında Tırnak Teli tedavisinin Etkinliği. *Türkderm* 2010; 44: 88-91.
5. Du JF, Liu ZH. Successful conservative treatment with cotton wisp for ingrown toenail with granulation. *Dermatol Ther* 2016; doi: 10.1111/dth.12392.
6. Erdogan FG. A simple, pain free treatment for ingrown toenails complicated with granulation tissue. *Dermatol Surg* 2006; 32: 1388-1390.
7. Nam HM, Kim UK, Park SD, Kim JH, Park K. Correction of Pincer nail deformity using dermal grafting. *Ann Dermatol* 2011; 23: 299-302.
8. Sano H, Ogawa R. A Novel nonsurgical treatment for pincer nail that involves mechanical force control. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015; 3: 311.
9. Tırnakta renk ve/veya şekil bozukluğu şikayeti ile başvuran hastalarda Maldı Tof yöntemi ile mantarların saptanması. Dr Dilsun Yıldırım. *Ufuk Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi Ankara-2017.*



10. Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S. Onychomycosis caused by nondermatophytic molds: Clinical features and response to treatment of 59 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 217-224.
11. Gupta AK, Ryder JE, Baran R, Summerbell RC. Non dermatophyte onychomycosis. *Dermatol Clin* 2003; 21: 257-268.
12. Hwang SM, Suh MK, Ha GY. Onychomycosis due to nondermatophytic molds. *Ann Dermatol* 2012; 24: 175-180.
13. Zaias N, Escovar SX, Zaiac MN. Finger and toenail onycholysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 848-853.
14. Scotte F, Tourani JM, Banu E, ve ark. Multicenter study of a frozen glove to prevent Docetaxel induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4424-4429.

## Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

# Ülkemizde Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Eğitimi, Neler Yapılmalı

Nursel Dilek

### Giriş

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) en fazla vajinal, anal ve oral seksüel temasla bulaşır. Bazı CYBH kan ve kan ürünleriyle veya anneden çocuğa gebelik ya da doğum gibi seksüel olmayan yollarla da bulaşabilir.<sup>1,2</sup>

Otuzdan fazla bakteri, virus ve parazit CYBH'e neden olur. Bunlardan 8 tanesi en yüksek insidansa sahiptir. Bu 8 etkenden; 4'ü tedavi edilebilir (sifiliz, gonore, klamidya ve trikomoniazis), 4'ü ise tedavi edilemez (hepatit B, HSV, HIV, HPV).<sup>1</sup>



Şekil 1. DSÖ 2012 yılında cinsel yolla bulaşan 357 milyon yeni vaka olduğunu tahmin etmektedir<sup>1</sup>

Doç. Dr. Nursel Dilek, *Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Rize*

E-Posta: nursel.dilekerdogan.edu.tr

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre; Her gün 1 milyondan fazla kişiye CYBH bulaşmaktadır. Her yıl yaklaşık 357 milyon yeni vaka olduğu tahmin edilmektedir (Şekil 1). Bunların; 131 milyonu klamidya 78 milyonu gonore ve 5,6 milyonu sifilizdir.<sup>1</sup>

DSÖ verilerine göre; HSV ve sifiliz; HIV bulaşma riskini 3-4 kat artırabilir. Her yıl HPV'ye bağlı 528 000 servikal kanser meydana gelmekte ve bu hastaların 266 000'i servikal kanserden ölmektedir. 2012 Yılında 900 000 gebede sifiliz saptanmış, bunların 350 000'inde ölü doğum dahil bir takım yan etkiler görülmüştür. Anneden çocuğa CYBH geçişi sonucu; ölü doğum, neonatal ölüm, düşük doğum ağırlığı, prematürite, sepsis, pnömoni, neonatal konjonktivit ve konjenital deformiteler görülebilir.<sup>1</sup>

Amerika Birleşik Devletleri'nde Centers for Disease Control and Prevention (CDC) verilerine göre CYBH'ler 2015 yılında bir önceki yıla göre artış göstermiştir ve 2015 yılındaki CYBH'in yaklaşık yarısı 15-24 yaş arasındadır. CDC'ye göre ABD'de CYBH dağılımı şöyledir; klamidya en sık 15-24 yaşlarında ve tüm popülasyondaki sıklığı 478/100 000, gonore en sık 20-24 yaşlarında ve tüm popülasyondaki sıklığı 123/100 000, sifiliz en sık 24-29 yaşlarında ve tüm popülasyondaki sıklığı 7,5/100 000 ve şankroid toplam 11 vakadır.<sup>3</sup>

İngiltere'deki 2015 yılı verilerine göre CYBH en sık 15-24 yaşları arasında görülmektedir ve 434 456 kişide CYBH teşhis edilmiştir. Bildirilen bu olgular içinde en sık görülen klamidya 368/100 000 olduğu bunu sırayla genital herpes 61/100 000, siğil 125/100 000, gonore 75/100 000 ve sifiliz 9,7/100 000 izlemekteydi. 2015 yılında toplam 6000 yeni HIV vakası bildirilmiştir. HIV'in en sık erkek erkeğe sex yapanlarda olduğu bildirilmiştir.<sup>4</sup>

**Tablo 1.** Türkiye'de HIV/AIDS'in Yıllara Göre Dağılımı<sup>5</sup>

Yıllar	HIV+	AİDS	Toplam	Ölüm
2012	982	95	1077	40
2013	1311	101	1412	29
2014	1892	131	2023	18
2015	2072	112	2184	10
Toplam	6257	439	6696	97

**Tablo 2.** 15-39 Yaşları Arasında HIV/AIDS Olgularının Tüm HIV/AIDS Olguları İçinde Görülme Sıklığı<sup>5</sup>

	2011 (Toplam 729 vaka)	2012 (Toplam 1077 vaka)	2013 (Toplam 1412 vaka)	2014 (Toplam 2023 vaka)	2015 (Toplam 2184 vaka)
<b>15-19 yaş</b>	8 (%1)	16 (%1,5)	21 (%1,5)	48 (%2,4)	49 (%2,2)
<b>20-24 yaş</b>	62 (%8,5)	109 (%10)	160 (%11)	227 (%11,2)	276 (%13)
<b>25-29 yaş</b>	113 (%15,5)	176 (%16,3)	251 (%18)	374 (%18,5)	425 (%19,5)
<b>30-34 yaş</b>	132 (%18)	207 (%19)	237 (%17)	362 (%18)	420 (%19,2)
<b>35-39 yaş</b>	116 (%16)	147 (%14)	220 (%16)	303 (%15)	286 (%13)

**Tablo 3.** Türkiye’de 2006-2015 Yılları Arasında Görülen Sifiliz Olguları <sup>5</sup>

Yıllar	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (Yüzbinde)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı
2006	507	0,73	0	0
2007	358	0,51	0	0
2008	450	0,63	1	0,0014
2009	682	0,95	0	0
2010	458	0,63	0	0
2011	383	0,52	0	0
2012	281	0,37	1	0,0013
2013	346	0,45	1	0,0013
2014	448	0,58	0	0
2015	502	0,65	0	0

Ülkemizde CYBH sıklığına baktığımızda bu konuda bilgi edinmek için BİMER’e tarafımızdan başvuru yapılmıştır ve tarafımıza “bu konudaki tüm istatistiki verilerin Sağlık Bakanlığı resmi web sitesinde Bulaşıcı Hastalıklar Şubesi Birimi’nde yer aldığı” bildirilmiştir. Ancak biz ilgili web sayfasında CYBH’den sadece HIV/AIDS ve sifilizin yer aldığını gördük. Bu verilere göre ülkemizdeki HIV/AIDS verileri Tablo 1’de yer almaktadır. Veriler incelendiğinde 15-39 yaşları arasında görülen HIV/AIDS vakalarının gittikçe arttığı görülmektedir (Tablo 2). Ülkemizdeki sifiliz verileri ise Tablo 2’de yer almaktadır.<sup>5</sup>

Ülkemizde 2006 -2015 yılları arasında bildirilen sifiliz vakaları sayısı Tablo 3’te yer almaktadır.<sup>5</sup>

Sağlık Bakanlığı’nın resmi web sayfasında ne yazık ki CYBH’le ilgili toplumu, sağlık çalışanlarını bilgilendirici sayfa yer almamaktadır. Ayrıca sifiliz ve HIV/AIDS dışında diğer CYBH’le ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Ülkemizde mezuniyet öncesi tıp eğitimi için bir çalıştay yapılmıştır ve bu çalıştay raporu “Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı-2014” 19 Haziran 2014’te Yüksek Öğrenim Kurulu Genel Kurulu’nda görüşülerek kabul edildi. Ulusal ÇEP’te hedefin “ülkemizde mezuniyet öncesine yönelik tüm eğitim uygulamalarında uluslar arası tıp eğitimi ilke ve yaklaşımları doğrultusunda belirli bir standardın sağlanması” olduğu bildiril-

**Tablo 4.** Mezunların Öğrenme (performans) Düzeyleri <sup>6</sup>

Mezunlar,	
<b>A</b>	Acil durumu tanımlayarak acil tedavisin yapabilmeli,gerektiğinde uzmana yönlendirebilmeli
<b>ÖnT</b>	Ön tanı koyarak gerekli ön işlemleri yapıp uzmana yönlendirebilmeli
<b>T</b>	Tanı koyabilmeli ve tedavi hakkında bilgi sahibi olmalı, gerekli ön işlemleri yaparak, uzmana yönlendirebilmeli
<b>TT</b>	Tanı koyabilmeli, tedavi edebilmeli
<b>i</b>	Birinci basamak şartlarındauzun sürelitakip (izlem) ve kontrolünü yapabilmeli
<b>K</b>	Korunma önlemlerini ( <i>birincil,ikincil,ve üçüncül</i> korunmadan ugun olan/olanlar)uygulayabilmeli

miştir. Ulusal ÇEP-2014'e göre mezunların öğrenme performans düzeyleri Tablo 4'te yer almaktadır.<sup>6</sup>

Tablo 5. Ulusal Çekirdek Eğitim Programı-2014<sup>6</sup>

Semptomlar/Durumlar	Çekirdek Hastalıklar/Klinik Problemler		
		Öğrenme Düzeyi	Organ sistemi
<b>Deri döküntüleri/lezyonları (makülopapüller, büllözi veziküller)</b>	İlaç ve yan etkiler	TT-A-K-İ	Multisistem
	Ürtiker ve anjioödem	TT-A	Multisistem
	Döküntülü hastalıklar	TT-K	Multisistem
	Allerjik reaksiyon	T-A	Multisistem
	Dermatit (atopik, kontakt,seboreik)	T-İ	Deri ve Y. Doku
	Reaktif dermatozlar (Eritema nodosum, eritema multiforme)	T	Deri ve Y. Doku
	Henoch-Schonlein purpurası	T	Multisistem
	Psoriasis, Liken planus, Pityriasis rosea	T	Deri ve Y. Doku
	Miningokoksemi	A-K	Multisistem
	Vaskülit	ÖnT	Multisistem
	Sistemik lupus eritematosus	ÖnT	Multisistem
	Behçet hastalığı	ÖnT	Multisistem
	Nörokutanöz hastalıklar	ÖnT	Multisistem
	Yaygın damar içi pıhtılaşması	ÖnT	Multisistem
	Kanama diyatezi ve hemofililer	ÖnT	Hematopoetik
<b>Deri ve tırnak değişiklikleri (Kuruluk, renk değişikliği vb)</b>	Kronik Obstrüktif akciğer hastalığı	TT-A-K-İ	Solunum
	Malnutrisyon	TT-K-İ	Multisistem
	Derinin paraziter hastalığı	TT-K	Deri ve Y. Doku
	Bebek bezi dermatit	TT-K	Deri ve Y. Doku
	Akne vulgaris	TT-İ	Deri ve Y. Doku
	Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu	TT	Deri ve Y. Doku
	Kronik böbrek yetmezliği	T-A-K-İ	Genito-Üriner
	Periferik arter hastalığı	T-A	Kardiyovasküler
	Allerjik reaksiyon	T-A	Multisistem
	Psöriasis, Liken planus, Pityriasis rosea	T	Deri ve Y. Doku
	Vitilligo	T	Deri ve Y. Doku
	Avitaminoz	ÖnT-K	Multisistem
	Deri timörleri	ÖnT-K	Deri ve Y. Doku
	Endokardit	ÖnT-K	Kardiyovasküler
	Konjenital kalp hastalığı	ÖnT	Kardiyovasküler
	Nörokutanöz hastalığı	ÖnT	Multisistem
	Kronik hepatit	ÖnT	Gastro-intestinal
	Sklorederma	ÖnT	Multisistem
	reynaud hastalığı	ÖnT	Multisistem
	Kronik venöz yetmezliği	ÖnT	Kardiyovasküler

Ulusal ÇEP-2014'te "semptom ve durumlar" listesi oluşturulmuştur. Bu başlık altında "Semptom veya durum listesi, bir hekimin klinik ortamlarda (poliklinik, acil vb) ve diğer ortamlarda (okul, işyeri, yerleşim merkezi vb) karşı karşıya olacağı ve belirli düzeylerde yönetmesi gereken ilk karşılaşma durumlarını içerir. Ulusal ÇEP'te sıralanan semptomlar ve durumlar aşağıda belirtildiği gibi dört başlık altında toplanmıştır" ifadesine yer verilmiştir. Yine Ulusal ÇEP-2014'te "Çekirdek Hastalıklar ve Klinik Problemler Listesi" oluşturulmuş. Bu listenin oluşturulmasında; "1. Birinci basamakta sık karşılaşılması, 2. Sık karşılaşılmamakla birlikte yaşamsal önem arz etmesi, acil girişim gerektirmesi, 3. Birey, toplum sağlığı ve/veya küresel sağlık üzerinde ciddi sonuçları / etkileri olması, 4. Şu anda olmasa da yakın gelecekte ilk üç ölçütten birisini karşılayacak olması" kriterleri göz önünde bulundurulduğu ifade edilmiştir.<sup>6</sup> Bu şekilde Ulusal ÇEP-2014'te yer alan Çekirdek hastalıklar/Klinik Problemler sınıflamasında dermatolojiyi ilgilendiren konuların yer aldığı bölümde CYBH yer almadığı görülmektedir (Tablo 5). CYBH genito-ürüner sistem, üroloji ve multisistemleri ilgilendiren bölümlerde yer almakta ancak açıkça ifade edilmediği

Tablo 6. Türk Dermatoloji Yeterlik Kurulu (Kasım 2005) <sup>7</sup>

<b>AMAÇ:</b> Dermatoloji uzmanlık eğitimi için ulusal çekirdek müfredat oluşturmak.	Bilgi Hedefleri (sadece CYBH alınmıştır)
<b>PROGRAMIN ADI:</b> Bu çalıştayda Dermatoveneroloji Uzmanlık Eğitimi (Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanlık Eğitimi)	(Çekirdek Müfredat Bilgi Hedefleri aldıkları ortalama ulusal puanlara göre en yüksek puandan başlayarak sıralanmıştır.)
<b>TANIM:</b> Dermatoveneroloji, tüm yaş gruplarında deri ve deri ekleri (saç ve tırnak) ve mukozaları tutan doğumsal ve edinsel hastalıkların ve cinsel yolla bulaşan hastalıkların tanı ve tedavisiyle (tıbbi, cerrahi ve diğer fiziksel yöntemler) ilgili alanlarda koruyucu hekimlik hizmetleri ile uğraşan, derinin sağlıklı ve güzel görünmesine katkıda bulunan bir uzmanlık dalıdır.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sifiliz</li><li>• HIV Hastalığı ve Deri Bulguları</li><li>• Uyuz (Skabies)</li><li>• Pediküloz</li><li>• Herpes Simpleks Virus İnfeksiyonu</li><li>• Gonore</li><li>• Lenfograduloma Venorum</li><li>• Yumuşak Şankr</li><li>• Verruka</li><li>• Molluskum Kontagiosum</li><li>• Granüloma İnguinalle</li></ul>
<b>EĞİTİMİN AMACI:</b> Uzmanlık öğrencileri Dermatoveneroloji Uzmanlık Eğitimi programı sonucunda uzmanlık alanı için belirtilen bilgi, beceri ve tutumu kazanacaklardır	

Tablo 7. Uzmanlık Eğitim Programına Göre Beceri ve Hedefler

<b>Mutlaka Kazandırılması Beklenen Beceri Hedefleri (sadece CYBH ile ilgili olanlar alınmıştır)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bakteriyel Kültür Alma</li><li>• Dermatopatoloji Uygulamaları ve Mikroskopik Değerlendirmeler</li><li>• Elektrocerrahi</li><li>• Kriyoterapi</li><li>• Vajinal Sürüntü</li></ul>
<b>Kurumların Programlarını Zenginleştirebilecekleri Beceri Hedefleri (sadece CYBH ile ilgili olanlar alınmıştır)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Lazer Tedavisi</li><li>• Karanlık Alan Mikroskopunda İnceleme</li></ul>

görülmektedir. Örneğin tıp fakültesi mezunları sifiliz tanısı koyar, tedavisini verir, koruma sağlar ise kondüloma akküminta için de tanı koyar, tedavi eder ve koruma sağlar ifadesi geçerli midir? Her bir CYBH ayrı ayrı ele alınmamıştır.

Türk Dermatoloji Yeterlik Kurulu 2005 yılında oluşturularak Dermatoloji uzmanlık eğitimi için ulusal çekirdek müfredat oluşturmak üzere bir çalıştay yapmıştır. Burada uzmanlık öğrenci eğitiminin amacı, programın adı, tanımı, eğitimin amacı ve bilgi hedefleri açıkça belirtilmiştir (Tablo 6). Ayrıca uzmanlık öğrencilerine mutlaka kazandırılması gereken hedefler ve kurumların programlarını zenginleştirebilecekleri beceri hedefleri belirtilmiştir.<sup>7</sup> Tablo 7'de Türk Dermatoloji Yeterlik Kurulu'nca belirlenen ve Uzmanlık Eğitim Programı'na Göre uzmanlık öğrencilerine kazandırılması gereken beceri ve hedeflerden sadece CYBH ile ilgili olanlar yer almaktadır.<sup>7</sup>

Deri ve zührevi hastalıkları uzmanlık öğrenci tez konularını incelediğimizde, ulaşabildiklerimiz içerisinde CYBH'le ilgili bir tane direkt, bir tanede dolaylı olarak ilişkili teze ulaştık. Bunlardan ilki Cinsel İlişki İle Bulaşan Hastalıkların Demografik Özellikleri: Retrospektif 5 Yıllık Poliklinik Değerlendirmesi, ikincisi ise Vulvar Deri Hastalıklarının Dermatoloji Polikliniğinde Görülme Sıklığı ve Dağılımı'nın incelendiği tezlerdir.<sup>8,9</sup>

Türk Dermatoloji Derneği Veneroloji Çalışma Grubu belli aralıklarla toplantılar yapmışlardır, CYBH'da farkındalık oluşturmaya çalışmışlardır. Ayrıca CYBH ile ilgili iki tedavi

Tablo 8. Ülkemizde CYBH ile İlgili Çalışmalar

<b>Ulusal çalışmalar (son 25-30 yıl)</b>		
<b>CYBH</b>	<b>Dermatolog katılımlı</b>	<b>Dermatolog katılımsız</b>
<b>HİV/AİDS</b>	1 (derleme)	1 (Makale)
<b>Sifiliz</b>	2 (1 olgu, 1 makale)	9 (olgu)
<b>Lenfograduloma Veneruma</b>	3 (1 derleme, 2 olgu)	-
<b>Granüloma inguinale</b>	2 (derleme)	-
<b>Gonore</b>	-	-
<b>Kondiloma Aküminata</b>	2 (1 olgu, 1 makale)	1 (makale)
<b>Birden Fazla CYBH birlikte</b>	4 (3 derleme, 1 makale)	4 (derleme)
<b>TOPLAM</b>	14	15
<b>Uluslararası çalışmalar (son 10 yıl)</b>		
<b>CYBH'ler</b>	<b>Dermatolog katılımlı</b>	<b>Dermatolog katılımsız</b>
<b>HİV/AİDS</b>		7 (makale)
<b>Sifiliz</b>	4 (2 olgu, 2 makale)	2 (makale)
<b>Klamidya</b>	-	4 (makale)
<b>Granüloma inguinale</b>	-	-
<b>Gonore</b>	-	-
<b>Kondiloma Aküminata</b>	4 (1 olgu, 3 makale)	9 (1 olgu, 8 makale)
<b>Birden Fazla CYBH birlikte</b>	2 (1 makale, 1 derleme)	8 (makale)
<b>TOPLAM</b>	10	30

rehberi ve hasta bilgilendirme broşürleri hazırlamışlardır. Türk Dermatoloji Derneği bünyesinde de CYBH ile ilgili hasta bilgilendirme broşürleri hazırlanmıştır.<sup>10</sup>

Türk Dermatoloji Derneği resmi web sitesinde Dermatoloji Kliniklerinin tanıtıldığı bölümde sadece İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda CYBH polikliniği mevcut olduğu görülmüştür.<sup>10</sup>

Hastalara yönelik CYBH bilgilerine internet üzerinden erişim istendiğinde özel sağlık kurumlarının bu konuda bilgilendirici online sayfalarının olduğu, kamu hastanelerinin neredeyse hiçbirinde bu konuda hasta ve sağlık çalışanlarını bilgilendirici online sayfalarının olmadığı görülmüştür. Bununla beraber Adışen ve ark. yaptıkları çalışmalarında üniversite hastanesi ile özel kliniklerin hasta profilinin kıyaslandığı çalışmada, kozmetik uygulamaların dışında hastaneler arasındaki tek farkın CYBH'yi olan hastaların özel klinikleri daha çok tercih ettikleri yönündedir.<sup>11</sup>

Ülkemizde CYBH'le ilgili yapılan araştırmalara baktığımızda (Google Akademik ve Pub Med incelemesinde) uluslar arası çalışmaların daha fazla olduğu ve bu çalışmaların büyük bir kısmında dermatolog katılımının olmadığı görülmektedir (Bu meta analiz çalışmada çocuk istismarı ve HIV/AIDS hastalarının tedavileriyle ilgili çalışmalara yer verilmemiştir) (Tablo 8).

Tas ve ark.<sup>12</sup> çalışmalarında anogenital verrülerin seksüel aktif, eğitim düzeyi düşük, evli heteroseksüellerde daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Tamer ve ark.<sup>13</sup> anogenital verrülü hastalarda; ilk cinsel ilişki yaşı daha erken, partner sayısının ve sigara kullanımının daha fazla (%61) olduğunu, Aydın ve ark.<sup>14</sup> sifiliz seroprevalansının HIV/AIDS hastalarında yüksek olduğunu, en yüksek riskinde erkek ve homoseksüellerde olduğunu bildirmişlerdir. Buna mukabil Saraçoğlu ve ark.<sup>15</sup> çalışmalarında; CYBH eğitimi verilenlerin riskli cinsel davranışlardan sakındıklarını, Bulduk ve ark.<sup>16</sup> ise ergenlerin eğitimiyle riskli seksüel davranışların azaldığını bildirmişlerdir.

Akçalı ve ark.<sup>17</sup> Manisa ilinde 410 HPV'li kadında yaptıkları HPV tiplendirmesinde hastaların %8,5'inde onkogenik HPV tiplerini tesbit etmişlerdir. Köse ve ark.<sup>18</sup> jinekoloji polikliniğine ayaktan herhangi bir nedenle başvuran hastalarda HPV nokta prevalansını %35 olarak bildirmişlerdir. Akyüz ve ark.<sup>19</sup> ise HPV pozitif olan kadın hastaların HPV ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmadıkları bildirmişlerdir.

Ülkemizde özellikle üniversite öğrencilerine yönelik anket çalışmalarına baktığımızda hemen hepsindeki ortak kanaat gençlerin CYBH ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmadıkları ve bu konuda eğitim almak istedikleri yönündedir.<sup>20-22</sup>

DSÖ, CYBH 2016-2021 hedeflerini belirlemiştir. Burada ana hedef; 2030 yılına kadar içinde HIV/AIDS'inde yer aldığı bazı hastalıkların epidemisini tamamen ortadan kaldırmak, 2030'a kadar aile planlaması, bilgi ve eğitim de dahil olmak üzere cinsel sağlık ve üreme sağlığı hizmetlerine evrensel erişim sağlamak ve üreme sağlığının ulusal hedeflerle bütünleşmesini sağlamak ve sağlık çalışanlarının eğitimini artırmaktır. Bu anlamda DSÖ spesifik popülasyonun tanımlanmasını yani CYBH'ler için riskli grupların tanımlanmasını önermektedir.<sup>23</sup>

DSÖ, CYBH için önerdiği riskli grupları şu şekilde tanımlamaktadır; sex işçileriyle ilişkisi olanlar en yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. Ayrıca homoseksüel erkekler, transeksüeller, HIV'li erkekler, bu gruplarla ilişkili olanlar, özellikle CYBH'e karşı savunmasız



kabul edilen diğer gruplar arasında gençler ve ergenler, kadınlar, hareketli nüfuslar, sokakta yaşayan çocuklar ve gençler, tutuklular, uyuşturucu kullanıcıları ve çatışma ve iç karışıklığa maruz kalan insanlar bulunmaktadır.<sup>23</sup>

DSÖ, CYBH 2016-2021 hedeflerinin strateji çerçevesini de belirlemiştir.<sup>23</sup> Buna göre;

- Durum tespiti yapılmalı (mevcut CYBH durumu, geleceğe yönelik hedefler, zorluklar, finansal kaynaklar)
- Görev tanımlaması yapılmalı
- 2020-2030 yıllarında elde edilecek hedefler belirlenmeli
- Öncelikli hedefler belirlenmeli
- Son basamak stratejinin uygulanması sağlanmalı

**DSÖ vizyonunu, hedefini ve eylem planını şu şekilde açıklamaktadır.<sup>23</sup>**

- Vizyon: Sıfır yeni enfeksiyon, sıfır CYBH-ilişkili komplikasyonlar-ölüm, sıfır ayrımcılık, dünyanın her yerinde herkesin CYBH'den korunması, herkese tedavi servisi ve sonuçta uzun ve sağlıklı yaşam
- Hedef: Temel halk sağlığı amacı CYBH'in epidemilerinin bitirilmesi
- 2030 hedefleri:
  - T. Pallidumun %90 azaltılması
  - N. Gonore'nin %90 azaltılması
  - Konjenital sifilizin ülkelerin %80'inde her 100 000 doğumda ≤50 olması.
  - Evrensel sağlık hizmetlerin sürekliliği ve halk sağlığı yaklaşımı.
- Eylem planı: CYBH'lerin halk sağlığı kapsamında değerlendirilmesi

Yapmış olduğumuz tüm bu inceleme ve değerlendirmeler sonucunda CYBH'le ilgili önerilerimiz şu şekildedir:

**Sağlık Bakanlığı düzeyinde yapılması gerekenler:**

1. CYBH'le ilgili veri ve bilgiler Sağlık Bakanlığı ve tüm sağlık kurumlarının web sitesinde yer almalı ve kolay ulaşılabilir olmalı
2. Sağlık Bakanlığı kayıtlarında HIV/AIDS ve sifiliz dışında diğer CYBH'inde verileri yer almalı, bu konuda gerekli çalışmalar yapılmalı
3. CYBH'le ilgili hastalara yönelik bilgilendirme yazıları Sağlık Bakanlığı ve tüm sağlık kurumlarının web sitesinde yer almalı ve kolay ulaşılabilir olmalı
4. 2. ve 3. madde sağlık kurum ve kuruluşların kalite standartları kapsamına alınmalı

5. CYBH'le ilgili sağlık çalışanlarına yönelik tanı ve tedavi rehberleri Sağlık Bakanlığı ve tüm sağlık kurumlarının web sitesinde yer almalı ve kolay ulaşılabilir olmalı
6. Tüm sağlık birimlerinde (Toplum Sağlığı Merkezleri, sağlık ocakları, hastaneler vb.) CYBH tanı ve tedavisi için gerekli donanım sağlanmalı
7. Ülkemizde DSÖ önerdiği gibi CYBH için riskli gruplar belirlenmeli
8. Başta ergenlere olmak üzere tüm eğitim kurumlar, askeri kışlalar, yurtlar vb. yerlerde CYBH ile ilgili eğitim verilmeli

**Mezuniyet öncesi ve uzmanlık öğrencileri eğitiminde CYBH ile ilgili öneriler:**

1. Dermatoloji otoriteleri Ulusal ÇEP'te daha aktif yer almalı
2. Dermatoloji klinikleri CYBH polikliniği açmaya teşvik edilmeli
3. CYBH'e kadın doğum ve üroloji klinikleriyle multidisipliner yaklaşım sağlanmalı
4. CYBH'le ilgili daha fazla eğitici kurslar düzenlenmeli
5. CYBH'le ilgili araştırmalar teşvik edilmeli
6. Erkek genital hastalıklarla ilgili araştırmalar teşvik edilmeli
7. Teknolojiden (akıllı telefon, bilgisayar vb.) hasta mahremiyetini koruyacak şekilde faydalanılması sağlanmalı (hekimler arası online gruplar vs.)

**Kaynaklar**

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/>
2. Serdaroğlu S, Tüzün Y. Cinsel İlişki ile Bulaşan Hastalıklar. Dermatoloji'de. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2008: 559-644.
3. <https://www.cdc.gov/>
4. <http://www.fpa.org.uk/factsheets/sexually-transmitted-infections#england>
5. <https://www.saglik.gov.tr/> (Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı İstatistikleri)
6. [http://www.yok.gov.tr/documents/10279/27821052/tip\\_fakultesi\\_cekirdek\\_egitim\\_mu\\_fredati.pdf](http://www.yok.gov.tr/documents/10279/27821052/tip_fakultesi_cekirdek_egitim_mu_fredati.pdf)
7. <http://turkderm.org.tr/turkdermData/Uploads/files/EgitimProgrami.pdf>
8. Yardımcı G. Cinsel İlişki İle Bulaşan Hastalıkların Demografik Özellikleri: Retrospektif 5 Yıllık Poliklinik Değerlendirmesi (Tez) İstanbul 2012;
9. Küçükünal NA. Vulvar Deri Hastalıklarının Dermatoloji Polikliniğinde Görülme Sıklığı ve Dağılımı. (Tez) İstanbul 2008;

10. <http://www.turkdermatoloji.org/>
11. Adışen A, Gürer MA, Keseroğlu Ö. Dermatoloji Hasta profili. *Turkderm* 2008; 42: 82-86.
12. Tas B, Turker K, Balcı. Risk Factors and Awareness of HPV in Turkish people with Anogenital Warts in Bağcılar district: a Cross Sectional Study. *Arch Iran Med* 2016; 19: 715-719.
13. Tamer E. Demographic characteristics and risk factors in Turkish patients with anogenital warts. *J Infect Public Health* 2016; 9: 661-666.
14. Aydın ÖA, Karaosmanoğlu HK, Sayan M, İnce ER, Nazlıcan Ö. Seroprevalence and risk factors of syphilis among HIV/AIDS patients in Istanbul, Turkey. *Cent Eur J Public Health* 2015; 23: 65-68.
15. Saraçoğlu GV, Erdem İ, Doğan S, Tokuç B. Youth Sexual Health: Sexual Knowledge, Attitudes, and Behavior Among Students at a University in Turkey. *Noro Psikiyatrs Ars* 2014; 51: 222-228.
16. Bulduk S, Erdogan S. The effects of peer education on reduction of the HIV/sexually transmitted infection risk behaviors among Turkish university students. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2012; 23: 233-243.
17. Akcalı S, Goker A, Ecemis T, Kandiloglu AR, Sanlıdag T. Human papilloma virus frequency and genotype distribution in a Turkish population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 503-506.
18. Kose MF, Akin L, Yuce K. Prevalence of genital warts in reproductive-aged Turkish women presenting at gynecology outpatient clinics for any reason. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013; 40: 407-414.
19. Akyuz A, Yılmaz C, Yenen MC, Yavan T, Kılıç A. Women's awareness of the human papilloma virus and related health problems. *J Adv Nurs* 2011; 67: 2703-2712.
20. Bakır N, Beji NK. Üniversite Öğrencilerinin Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Konusundaki Bilgi Düzeyleri. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2015; 5: 10-16.
21. Özdemir L, Ayvaz A, Poyraz Ö. Cumhuriyet Üniversitesi Öğrencilerinin Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Konusundaki Bilgi Düzeyleri. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 25: 10-14.
22. Kaymak Y, Açıkeli CH, Göçgeldi E, Güleç M, Şimşek I. Üniversite Öğrencilerinin Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Hakkında Bilgi Düzeylerinin Saptanması. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2006; 16: 153-159.
23. <http://www.who.int/hiv/strategy2016-2021/en/>

## Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

### Çocuklarda Perianal Siğiller

**Başak Yalçın**

#### Giriş

Anogenital siğiller (AGS) onkojenik ve/veya non onkojenik çok sayıda HPV alt tipi tarafından meydana getirilen bir hastalıktır. Basit siğillerden farklı olarak bu form erişkinlerde asıl olarak cinsel yolla bulaşan hastalıklar grubunda sınıflandırılır ve aktif cinsel yaşamı olan erişkinlerde en sık görülen cinsel yolla bulaşan hastalıkların başında gelir. Onkojenik alt tipler ile meydana getirilen AGS'ler serviks, larinks, penis ve oral kanserlere neden olabilir, hatta serviks kanserinin başlıca nedeni olarak kabul edilir.<sup>1</sup> Hastalık en sık genç erişkinlerde görülür. Cinsel olarak aktif erişkinlerde görülme sıklığı %1-2'dir.<sup>2</sup> Amerika Birleşik Devletleri'nde geniş katılımlı bir çalışmada ise hastalığın erişkindeki prevalansı %0,3-6; 10 yaş üstü çocuklardaki prevalansı ise %0,02- 0,05 olarak gösterilmiştir. Çocuklardaki prevalans çalışmaları genel olarak yetersizdir.<sup>3</sup> Ancak bunun erişkindekine paralel olarak artış ve azalma gösterdiği bilinmektedir. Örneğin 1990'larda erişkinlerde görülen artışa paralel olarak çocuklarda da hastalığın sıklığı artmıştır. HPV aşılama programları nedeniyle ise son zamanlarda sıklıkta azalma tespit edilmektedir.<sup>4</sup> Hastalık kız çocuklarında erkeklere göre 2/3 kat daha sık görülmekte olup hastalığın en sık görüldüğü yaş 2,8-5,6'dır.<sup>5</sup> Çocukluk dönemi AGS sosyal, psikolojik ve yasal açıdan zor bir hastalıktır. Çünkü bu tanı beraberinde cinsel istismar şüphesini de getirmektedir. Yapılan çalışmalar AGS tanısı konulan çocukların %38-58'inde cinsel istismar olduğunu düşündürmektedir.<sup>6</sup> Bu oran farklı ülkelerden yapılan çalışmalarda %0-90 gibi daha geniş bir aralığı yayılmaktadır.<sup>7</sup>

Çocuklarda AGS tanısı klinik olarak kolaylıkla konulabilir. Kızlarda vulvar, vajinal, üretral ve perianal bölgeler etkilenebilir. Erkek çocuklarda ise lezyonlar tipik olarak perianal bölgeye yerleşir. Penis lezyonları nadirdir. Çocuklarda AGS'ler sapsız, deri renginde ya da düz papüllerden, pembe- kahverengi karnabahara benzer lezyonlara ya da tümör benzeri oluşumlara kadar farklı şekillerde görülebilir. Lezyonun yerleşme yeri klinik görünümü belirleyen önemli bir faktördür.<sup>8</sup>

Ancak bazen özellikle de tecrübeli olmayan hekimler tarafından bu hastalık molluskum contagiosum, piramidal perianal papüller, epidermal nevus, vulvar papillomatozis, penis pearly papüller, hemoroid, skin tag, himenal remnant, psödoverrüköz papüller/ nodüller ve nörofibromlar ile karıştırılabilir. Hastalığın psikososyal ve yasal yükü göz önüne alındığında arada kalınan durumlarda mutlaka histopatolojik inceleme yapılmalıdır.<sup>9</sup>

#### Hastalığın Bulaşma Yolları

Çocuklarda AGS'ler cinsel yolla, vertikal ya da horizontal olarak bulaşabilir. Cinsel yolla bulaşta aydınlatılması gereken en önemli sorun cinsel istismardır. Cinsel istismar sonucu

---

Prof. Dr. Başak Yalçın, *Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Ankara*  
E-Posta: yalcinbasak@yahoo.com

bulaş oral-genital, genital- genital, genital- anal ya da dijital penetrasyon yolları ile olabilir. Ancak adölesanlarda cinsel yolla bulaş yalnızca cinsel taciz nedeniyle olmamaktadır. Adölesanların cinsel merakları ve kendi aralarındaki korunmasız ve kontrolsüz cinsel deneyimleri de bu hastalığa neden olabilir. Diğer bir geçiş yolu enfekte anneden çocuğa vertikal geçiştir. Olguların en az %20'sinin vertikal yolla geçtiği düşünülmektedir.<sup>5</sup> Bu, doğumdan önce kan yoluyla, doğum sırasında doğum kanalından bulaşla ya da erken membran rüptürü nedeniyle olabilir. Beklenenin aksine HPV ile enfekte bir annenin sezaryen ile doğum yapmasının vertikal geçişi engellemediği gösterilmiştir.<sup>10</sup> Vertikal bulaşlar çocuklarda aylar hatta yıllar sonra siğil gelişimine neden olabilir. Hastalık uzun süre subklinik olarak seyredebilir. Bazı otörler hastalığın inkübasyon süresi gözönüne alındığında bu sürenin 2 yılı geçmemesi gerektiğini düşünürken diğer bazıları sürenin 5 yıla kadar uzayabileceğini iddia etmektedir. Genel olarak bakıldığında ise bu süre 2-4 yaş olarak kabul edilir ve bu yaşın altındaki AGS'li çocuklarda en sık bulaş yolunun vertikal geçiş olduğu düşünülmektedir.<sup>11</sup> Diğer bir geçiş yolu ise non seksüel, horizontal geçiştir. Çocuğun elindeki basit bir siğilin otoinokülasyonu, çocuğun bakımından sorumlu kişilerin ellerindeki basit siğillerden heteroinokülasyon şeklinde bulaş ya da enfekte eşyalar ile temas sonucu bulaş bu grup içinde yer alır.<sup>12</sup> Bu nedenle cinsel istismara kesin olarak yönelmeden önce diğer olası yolların özenle araştırılması gerekmektedir. Bulaş yolunun cinsel yolla olduğu düşünüldüğü durumlarda bile eğer çocuk bir adölesan ise bunun daha detaylı araştırılması gerekmektedir. Bir olguya cinsel istismar denilebilmesi için çocuğun bir erişkin ya da kendisinden en az 6 yaş büyük bir kişi tarafından istismar edilmesi gerekmektedir. İki ergen arasındaki cinsel deneyim cinsel istismar değildir.

### Bulaş Yolunun Tespiti

Öncelikle horizontal geçişi dışlamak için çocuğun kendisi kutanöz ya da oral siğiller açısından, ailesi ve çocuğa bakan kişi de non genital ve genital siğiller açısından araştırılmalıdır. Çocukla yakın temas halindeki kişilerin basit siğilleri çocukta AGS oluşturabilir. AGS olan erişkinlerin eli ya da iç çamaşırı aracılığı ile çocuğa AGS bulaştırması teorik olarak mümkün gibi görülmesine rağmen pratik olarak mümkün değildir. Küçük çocuklarda vertikal bulaş sık olduğu için bunu dışlamak için anneye kolposkopik inceleme yapılmalıdır.<sup>9</sup>

AGS'li çocukta bulaş yolunu tespit etmeye yönelik olarak bazı ipuçları vardır:

### Çocuğun Yaşı

Yapılan çalışmalar 2-4 yaş altındaki çocuklarda bulaş yolunun genellikle vertikal olduğunu göstermektedir. Yaş arttıkça cinsel istismar riski artmaktadır.<sup>13</sup>

### HPV Alt Tiplendirmesi

AGS'li çocuklarda bulaşın cinsel yolla olup olmadığını tespit etmek üzere HPV tiplemesi yapmak doğru fikir vermeyeceği için gereksizdir. Çünkü yapılan çalışmalarda çocuklardaki basit siğillerde genital tip HPV'lerin, AGS'lerde ise kutanöz tip HPV'lerin önemli oranlarda görüldüğü tespit edilmiştir. Bu nedenle HPV alt tiplerine bakarak bulaş yoluyla ilgili yorumda bulunmak hatalı olabilir.<sup>14</sup>

## Hastanın Özellikleri

48 aydan büyük çocuklar, konjenital bir anomaliye sahip olan çocuklar, kabus görme, yaşının üstünde cinsel bilgilere sahip olma ve arkadaşlarına karşı cinsel davranışlarda bulunma gibi davranışsal ipuçları gösteren çocukların cinsel istismara maruz kalmış olma olasılıkları daha yüksektir.<sup>15</sup>

## Sosyo-Kültürel Özellikler

Düşük sosyal, kültürel ve ekonomik yapıda olan, aile içi şiddetin olduğu ve bölünmüş aileye sahip olan çocuklarda, ailede akıl hastalığı ve alkol/madde kullanımı olduğu durumlarda cinsel istismar açısından risk daha fazladır.

## AGS'li Çocuğa Yaklaşım

AGS'li çocukta eğer cinsel istismardan şüpheleniliyorsa çocuğun ebeveynleri ve bakımından sorumlu kişi ile görüşme yapılmalı, çocuğa bakan kişi ve aile üyeleri kutanöz ya da AGS açısından araştırılmalı, 4 yaşından büyük çocuklarla profesyonel psikologlar aracılığı ile görüşme sağlanmalıdır. Bu çocuklarda genital ve anal bölge akut ve kronik travma bulguları açısından büyüteçle incelenmelidir. Ayrıca bu çocuklar cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklar açısından klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilmelidir.<sup>16</sup>

## Çocuğun Sosyal Hizmetler ve Adli Tıp Kurumuna Bildirilmesi

Aile bireylerinin şüpheli bulunduğu durumlarda, çocuğun cinsel istismarı açıkça söylediği ya da davranışlarında şüphe olduğunda, çocuğun fiziksel muayenesi cinsel istismar lehine yorumlandığında ve yapılan laboratuvar incelemesinde cinsel yolla bulaşan diğer bir hastalık tespit edildiğinde mutlaka ilgili kurumlara bildirilmelidir. Bunlardan hiç birisinin olmayıp çocuğun 4 yaşından daha büyük olduğu durumlarda da hastaların mutlaka ilgili kurumlara yönlendirilmesi ve cinsel istismarın daha detaylı olarak araştırılması sağlanmalıdır.<sup>9</sup>

## Çocuklarda AGS Tedavisi

AGS'lerin %76 çocukta birkaç yıl içinde kendiliğinden düzeldiği gösterilmiştir. Kendiliğinden düzelen hastaların %30'unda iyileşme ilk 6 ayda, 2/3'ünde 2 yılda ve ¼'ünde de 3 yılda olmuştur. Tedavisiz kendiliğinden iyileşme ortalama 9 ay içinde olmaktadır. Bu nedenle kaşıntı, kanama ve ağrının olmadığı ve hastalığın psikolojik olarak çocuğa ve aileye huzursuzluk vermediği durumlarda hastalar tedavisiz takip edilebilir. Ancak hastalığın 2 yıldan daha uzun sürdüğü durumlarda kendiliğinden iyileşme ihtimali çok düşüktür. Bu nedenle bu hastalar tedavi edilmelidir.<sup>17</sup>

Tedavi seçenekleri açısından bakıldığında hiçbir tedavi seçeneği 12 yaş altında resmi olarak onaylı değildir. Erişkin AGS tedavisinde kullanılan yöntemler burada da kullanılır. Bunlar cerrahi (kriyoterapi, elektrokoter, atımlı boya lazer, CO2 lazer) ve cerrahi dışı (non spesifik destrüksiyon yöntemleri, immünmodülatörler: podofilin %15, imikimod %5, %3,75) yöntemlerdir. Sıklıkla bu yöntemler kombinasyon tedavileri şeklinde uygulanır.<sup>18</sup> Mevcut tedavi yöntemleri AGS'lerin tedavisinde her zaman küratif olamamaktadır. Hastaların %25-50'sinde tedavi başarısızlığı gözlenir.<sup>11</sup>

Cerrahi tedavi seçeneklerinden en sık kullanılan kriyoterapi ağrılıdır. Lezyonun cerrahi olarak çıkarılması ise genel anestezi gerektirir ve skar bırakabilir. Lazer tedavisi etkinliği yüksek bir cerrahi tedavi seçeneğidir. Cerrahi dışı yöntemlerden olan podofilin ve imikimod da güvenli, konforlu ve başarılı tedavi yöntemleridir. Bu özelliklerinden dolayı cerrahi yöntemlere göre öncelikli olarak tercih edilmeleri önerilmektedir.<sup>8</sup>

### AGS'li Çocuğun Takibi

Onkogenik HPV alt tiplerinin çocuktaki seyri, riski ve erken serviks kanseri yaptığına dair veriler yetersizdir. Bu nedenle günümüzde yakın takip, konservatif yaklaşım, erken HPV aşılması ve servikal kanser taramasının 18 yaşından itibaren başlaması önerilmektedir. Ancak bu hastalar için bir takip kılavuzuna ihtiyaç vardır.<sup>19</sup>

Çocukların duygusal açıdan desteklenmesi ve eğitimi gerekmektedir. Hastalık çocukta yoğun bir endişe, korku ve utanma duygusuna neden olmaktadır. HPV taşıyıcılığının toplumda sık olduğundan, hastalığın çok büyük bir olasılıkla kendini sınırlayacağından ve ciddi bir hastalığa neden olmayacağından çocuğa bahsetmek gerekmektedir.

Hastalık %20-30 oranında nüks etmektedir. Bu nedenle hastalar rekürens açısından takibe alınmalıdır.<sup>9</sup>

### Kaynaklar

1. Brianti P, Flammoneis E. Review of HPV- related diseases and cancers. *New Microbiol* 2017; 40: 80-85
2. Garland S. Human papillomavirus update with a particular focus on cervical disease. *Pathology* 2002; 34: 213-224.
3. Flagg E, Schwartz R, Weinstock H. Prevalance of anogenital warts among participants in private health plans in the United States, 2003-2010: potential impact of Human Papilloma Virus vaccination. *Am J Public Health* 2013; 103: 1428-1435.
4. Bollerup S, Felskov BB. Significant reduction in the incidence of genital warts in young men 5years into the Danish Human Papilloma Virus vaccination program for girls and women. *Sexually Transmitted Diseases* 2016; 43: 238-242.
5. Marcoux D, Nadeau K, McCuaig C, ve ark. Pediatric anogenital warts: a 7-year review of children referred to a tertiary-care hospital in Montreal, Canada. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 199-207.
6. Rogstad EK, Wilkinson D, Robinson A. Sexually transmitted infections in children as a marker of child sexual abuse and direction of future research. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29: 41-44
7. Stefanaki C, Barkas G, Valari M, ve ark. Condylomata acuminata in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 422.
8. Allen AL, Siegfried EC. The natural history of condyloma in children. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 951.

9. Sinclair AK, Woods CR, Sinal HS. Venereal warts in children. *Pediatrics in Review* 2011; 32: 1-9.
10. Syrjanen S, Puranen M. Human Papilloma Virus infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11: 259-274.
11. Frazier, L. Genital warts in children. *The American Professional Society of the Abuse of Children Advisor* 1998; 11, 9-12.
12. Hornor C. Anogenital warts in children: sexual abuse or not? *J Pediatr Health Care* 2004; 18: 165-170.
13. Sinclair KA, Woods CR, Kirse DJ, Sinal SH. Anogenital and respiratory tract human papillomavirus infections among children: age, gender, and potential transmission through sexual abuse. *Pediatrics* 2005; 116: 815.
14. Jayasinghe Y, Garland SM. Genital warts in children: what do they mean? *Arch Dis Child* 2006; 91: 696-700.
15. Johnson CF. Abuse and neglect of children. In Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (Eds.) *Nelson textbook of pediatrics* 2007; 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 171-182.
16. Adams JA. Evolution of a classification scale: Medical evaluation of suspected child sexual abuse. *Child Maltreat* 2001; 6: 31-35.
17. Culton, D.A., Morrell, D.S. and Burkhart, C.N. The Management of Condyloma Acuminata in the Pediatric Population. *Pediatric Ann* 2009; 38: 368-372.
18. Gerlero P, Hernandez MA. Treatment of wart in children: An update. *Actas Sifiliogr* 2016; 107: 551-558.
19. Cao CD, Merjanian L, Pierre J. A discussion of high-risk HPV in a 6 year- old female survivor of child sexual abuse. *Case Rep Obstet Gynecol* 2017; doi: 10.1155/2017/6014026)





## Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

# Hangi Dermatolojik Bulgularda HIV (Human Immunodeficiency Virus) Aranmalıdır?

**Emine Derviş**

### Giriş

İnsan İmmün Yetmezlik Virüs (Human Immunodeficiency Virus (HIV)) enfeksiyonu /AIDS dünya çapında en önemli sağlık sorunlarından biridir. Yoksul ülkeler, seks işçileri, intravenöz ilaç alışkanlığı olanlar, homoseksüel ilişkisi olan erkekler risk grubundadır. Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) Temmuz 2016 verileri ile, dünyada 36,7 milyon HIV enfekte kişi olduğunu ve hastalığın tanımlandığı 1981 yılından beri 41 milyon kişinin bu hastalıktan hayatını kaybettiğini bildirmektedir. Halen Afrika'daki ölümlerin başlıca nedenidir. Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı Haziran 2016 verilerine göre 13181 HIV/AIDS hastası vardır.<sup>1</sup>

HIV Retrovirus ailesinden bir lentivirustur. İnkübasyon periyodu 3-6 hafta arasında değişir, hematojen yolla geçiş durumunda ve viral inokülasyon fazla ise inkübasyon süresi daha kısa olabilir.<sup>2</sup>

### HIV Enfeksiyonu

#### Akut Retroviral Sendrom

Primer HIV enfeksiyonu bazen asemptomatik olabilir. Ancak yeni enfekte kişilerin %80' inden fazlasında viral hastalık hikayesi saptanır. Viral yayılım sonucu, akut retroviral sendrom olarak da adlandırılan ateş, farenjit, lenfadenopati ve generalize morbiliform ekzantemin görüldüğü hastalık gelişir. Akut retroviral sendrom HIV ile temastan ortalama 2-4 hafta sonra görülür ve 4-5 gün sürer. İlaç erüpsiyonları ve viral enfeksiyonlarla karışır. İleri derecede klinik şüphe durumunda spesifik laboratuvar testleri olan HIV RNA ve p24 antijeni ile doğrulanabilir.<sup>2</sup>

### HIV/AIDS

Virusun ortalama 8-10 yıl sürebilen bir zaman içinde tüm organlara yayılımı sonucu fırsatçı enfeksiyonlar, neoplazilerle karakterize AIDS olarak adlandırılan immun yetmezlik durumu ortaya çıkar. AIDS hastalığı CD4+ hücre sayısının 200 hücre/mm<sup>3</sup> altında olması ve/veya hastalık belirtilerinin varlığı ile tanımlanır.<sup>2</sup>

HIV enfeksiyonu ve AIDS'te birçok sistem etkilenmektedir. Bağışıklık sisteminin baskılanması nedeni ile birçok sistemde fırsatçı enfeksiyonlar ve enfeksiyöz olmayan diğer hastalıklar görülmektedir. Bu hastalıkların önemli bir kısmı deri bulguları ile seyreden hastalıklardır. HIV enfeksiyonunda deri bulguları immün sistemin durumuna göre deği-

---

Prof. Dr. Emine Derviş, *Yeniüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, İstanbul*  
E-Posta: eminedervis@gmail.com

şebilir ve hastanın CD4+ T lenfosit sayısı ile yakından ilişkilidir. Potent antiretroviral tedavilerle bazı dermatolojik belirtiler belirgin olarak azalsa da CD4+T lenfosit sayısı 200 hücre/mm<sup>3</sup> altında olan ve tedavi almayan veya tedavi alsada aşırı düşük CD4+T lenfosit sayısına sahip hastalarda sıklıkla görülmektedir.<sup>(2)</sup> Dünya sağlık örgütü HIV/AIDS'i 4 klinik evreye ayırmıştır, erişkin ve adult dönem bulguları aşağıda özetlenmiştir. <sup>3</sup>

### Evre 1:

- Asemptomatik
- Persistan generalize lenfadenopati

### Evre 2:

- Açıklanamayan hafif kilo kaybı (<%10)
- Tekrarlayan solunum sistemi enfeksiyonları
- Herpes zoster, angüler keilit, rekürren oral ülser, papüler pruritik döküntü, seboreik dermatit, fungal tırnak enfeksiyonları

### Evre 3:

- Açıklanamayan hafif kilo kaybı (>%10)
- Açıklanamayan kronik diyare(1 aydan uzun)
- Açıklanamayan persistan ateş
- Şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar (pnömoni, piyomiyozit, menenjit, tüberküloz)
- Persistan oral kandidiyazis, oral kılı lökoplaki, akut nekrotizan ülseratif stomatit, gingivitis veya periodontit
- Açıklanamayan anemi, nötropeni, trombositopeni

### Evre 4:

HIV tükenme sendromu, pnömosistis pnömoni, rekürren şiddetli bakteriyel pnömoni, kronik herpes simpleks enfeksiyonu, özafagial kandidiyazis, kaposi sarkomu, sitomegalovirus enfeksiyonları, HIV ensefalopati, ekstrapulmoner kriptokokkozis menenjit, dissemine nontüberküloid mikobakteriyel enfeksiyon, dissemine mikozis, kronik kriptosporidozis, kronik isosporiyazis, rekürren nontifoidal salmonella bakteriyemisi, lenfoma, invaziv servikal karsinoma, atipik dissemine leishmaniasis, HIV ile ilişkili semptomatik nefropati veya kardiomyopati

## HIV/AIDS-DERİ BULGULARI

1980'li yıllarda HIV pandemisinin başlamasından sonra deri hastalıkları HIV tanısında önemli ipuçları oluşturmuştur. HIV enfeksiyonunda; antijen sunan hücre ve CD4 + T lenfosit sayısında azalma; deriyi gerek fırsatçı enfeksiyonlar, gerek maliniteler için aday or-

ganlardan biri yapmaktadır. İmmünite bozuldukça ortaya çıkan abartılı, atipik deri bulguları, tedavi başarısızlıkları klinisyenleri HIV yönünden uyarıcı olmuştur. HIV enfekte hastalarda mukokutanöz belirti sıklığı %33-95 olarak bildirilmektedir. Ülkemizden, Altuntaş ve arkadaşları takip ettikleri 306 hastanın %36.2'sinde deri bulgusu bildirmişlerdir. Bu hastaların %14.3'ünün HIV tanısı mukokutanöz bulgulara dayalı HIV araştırılması sonucu gerçekleşmiştir.<sup>4</sup> HIV enfeksiyonunun eradikasyonu halen mümkün olmasa da yeni tedavilerle kontrol edilebilir kronik bir hastalık haline gelmiştir. Şiddetli fırsatçı enfeksiyonlar ve HIV hastalığına özgü Kaposi sarkomu gibi belirtiler geçmişe oranla daha az sıklıkla görülmeye başlamıştır. Daha uzun yaşam süresi; anal intraepitelyal neoplazi, ilaç intolerans sorunları, lipodistrofi, HAART (highly active antiretroviral therapy) kullanımı sonucu immün değişime bağlı herpes zoster ve mycobacterium avium intracellulare kliniklerinin daha belirginleşmesi gibi daha farklı sorunlar getirmiştir.<sup>2</sup>

### Deride Görülen Enfeksiyon Hastalıkları

HIV/AIDS hastaları, hücresel immunitelerinin bozulması ve azalmasıyla deri enfeksiyonlarına duyarlı hale gelirler. Deri enfeksiyonları atipik prezentasyonla veya HIV/AIDS'e özgü olmak üzere iki şekilde ortaya çıkabilir. HIV/AIDS'e özgü olanlar başlıca oral kılı lökoplaki ve basiller anjiomatozistir.<sup>5</sup>

### Viral Enfeksiyonlar

İmmünitesi kısmen yeterli kişilerde Herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonları normal popülasyona benzer şekilde görülür. Belirgin immunsupresyon durumunda (CD4+ hücre sayısı 100 hücre/mm<sup>3</sup> altında) ise ağız içinde-çevresinde, perianal bölgede, genital bölgede iyileşmeyen derin ülserasyonlar oluşturabilir. Tzanck yayması, direkt floresan antikör testi, HSV- PCR, viral kültür, biyopsi tanı için gerekebilir. Asiklovir cevapsızlığı durumunda direnç akla gelmelidir, çoğu zaman dirence timidin kinaz aktivitesinde azalma neden olmaktadır. Bu durumlarda timidin kinaz aktivitesi gerektirmeyen foscarnet, cidofovir gibi ilaçlara başvurmak gerekebilir.<sup>2,6</sup>

HIV enfekte kişilerde herpes zoster sıklığı 7-15 kat daha fazladır. Klasik dermatomal görüntü görülmekle beraber multidermatomal, ülseratif, kronik, verrüköz, yaygın dağılımlı, sistemik tutulumlu olabilir. Bakteriyel süperenfeksiyonlar, asiklovir direnci, çok sayıda rekürrens görülebilir. HIV tedavisi gören hastalarda immün geri kazanım sırasında genellikle CD 4+ hücre sayısının 250 civarına yükselmesi ile artan inflamatuvar yanıtı bağlı, paradoksal olarak herpes zoster kliniğinde kötüleşme de olabilir. Herpes zoster tedavisinde asiklovir, valasiklovir ve famsiklovir kullanılmakta olup tedaviler klinik düzelme olana kadar sürdürülmelidir. Disseminasyon olan hastalarda asiklovir parenteral olarak kullanılmalıdır.<sup>2</sup>

Molluskum contagiosum HIV enfekte hastalarda; klasik göbekli papüller yanısıra çoğunlukla 1 cm üstü büyüklükte, birleşme gösteren, tedaviye dirençli lezyonlar şeklinde görülür. Rutin tedavi metodları yanısıra, imiquimod, topikal cidofovirde yararlı bulunmuştur. Antiretroviral tedavi spontan gerileme sağlayabilir.<sup>2,6</sup>

Human papilloma virüs (HPV) enfeksiyonları HIV enfekte kişilerde daha yaygındır. HIV/AIDS hastalarında bu lezyonlar daha büyük, çok sayıda, daha inatçı ve klasik klinik görünümünden farklı lezyonlara neden olabilir. HIV enfekte kişilerde servikal intraepitelyal neoplazi(CIN) ve anal intraepitelyal neoplazi(AIN) gelişim riski daha fazladır. İmmunsup-

resyon düşük grade premalin lezyonların yüksek grade lezyonlara dönüşümünü kolaylaştırıldığı için anal ve servikal kanser riski artmıştır. Bu hastalarda standart tedavi yöntemleri uygulanmakla beraber normal popülasyona göre artmış kanser ve nüks riski taşımalarından dolayı takiplerinin ihmal edilmemesi çok önemlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda HPV'nin HIV gen ekspresyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir.<sup>2,5</sup>

Epstein Barr virusa bağlı olarak gelişen oral kılı lökoplaki HIV enfeksiyonunda erken bir bulgu olarak görülebilir, tedavisiz hastalarda ilerlemenin bir göstergesi olabilir. Dilin lateral kısımlarında kıl benzeri çıkıntılar gösteren beyaz plaklar olarak görülür. Çok çıkıntılı olmadıkça ve disfajiye yol açmadıkça tedavi gerektirmez.<sup>2</sup>

### Bakteriyel Enfeksiyonlar

HIV enfeksiyonunun oluşturduğu immunsupresyon yanısıra mukokutanöz bariyeri bozan ülserasyon, ekskoriasyonlar başlıca stafilokokus aureus olmak üzere çeşitli bakterilerin oluşturduğu folikülit, impetigo, abse, selülit vb enfeksiyonların sıkça görülmesine neden olur.<sup>6</sup> İleri evre hastalarda deri tüberkülozu görülebilir. Deride papül, nodül, ülserler oluşturabilen atipik mikobakteri enfeksiyonları görülebilir.

### Sifiliz Birlikteliği

HIV enfeksiyonlu hastalarda sifiliz oldukça ağır tablolara neden olabilir. Sifiliz maligna denen ateş, baş ağrısı, miyalji ile başlayan yaygın papülopüstüler döküntünün görüldüğü bu tabloda santral sinir sistemi tutulumu daha sık olarak görülür. Yetersiz tedavi alan HIV pozitif- Sifiliz hastaları aylar içinde nörosifilize ilerleyebilir. HIV enfekte ve nörolojik semptomları olan hastalarda nörosifiliz düşünülmalıdır. Bazı HIV/AIDS hastalarında yeterli antikor cevabı oluşamayacağı için nontreponemal testler tanıda faydalı olmayabilir, spesifik treponemal testler de yapılmalıdır. Bu komplike durumları önlemeye ilişkin CDC (Centers for Disease Control and Prevention) önerileri; HIV enfekte hastaların tümünün sifiliz için, sifilizli hastaların tümünün HIV için test edilmesi, sifiliz şüphesi kuvvetli ancak seroloji negatif ise karanlık saha mikroskopisi yapılması, HIV ve nörolojik semptomları olan hastalarda mutlaka nörosifiliz düşünülmesi şeklindedir.<sup>2,7</sup>

### Basiller Anjiyomatozis

Etken Bartonella henselae(kedi tırmığı ve ısırığı ile) ve Bartonella quintana (kötü hijyen,vücut biti) olmak üzere gram negatif Bartonella türleridir. Bir kaç taneden yüzlerceye değişen sayıda kırmızı- mor renkli papül,nodül,ülserlerle karakterizedir. Nodüller çoğunlukla piyojenik granülom veya Kaposi sarkomuna benzer. Oluşumları vazoproliferatif bir faktörle ilişkilendirilmiştir. En sık deri ve karaciğerde tutulum olur. Subkutis, kemik, visseral tutulum görülebilir. Histopatoloji, kültür ve PCR yöntemleri tanıda yararlıdır. Makrolidler ve tetrasiklinler tedavide kullanılır.<sup>2</sup>

### Mantar Enfeksiyonları

HIV enfekte kişilerde, yaygın ve atipik görünümlü olabilen, yüzeysel ve derin mantar enfeksiyonları sıklığında artış vardır. Kandidiyazis HIV enfeksiyonu ile ilişkili en sık görülen fungal enfeksiyondur. Hastaların büyük çoğunluğunda orofarengeal kandidiyazis görülür. İnatçı vaginal kandidiyazis, perleş, intertriginöz kandidiyaz, paronişi de sık görülür. Dissemine kandidiyaz ölüm nedeni olabilir. Antiretroviral tedavi sıklıklarını azaltır. Proksimal

subungual onikomikoz(PSO), genellikle AİDS'li veya immunsupresif ilaç kullanan organ transplant hastaları gibi immun yetmezlikli hastalarda görülür, immun sistem ile ilgili sorunlu olmayan hastalarda da görülebilmekle beraber çok olağan değildir. Sistemik fungal infeksiyonlar özellikle CD 4+ hücre sayısı 250 hücre/ mm<sup>3</sup> altında olan kişilerde görülür. Sistemik tutulum yanısıra deride papüller, püstüller, nodüller, mukokutanöz ülserler görülür. HIV enfekte hastalarda sistemik fungal infeksiyonlardan dissemine kriptokokkoz ve histoplazmoz en sık görülenler olup, bunları koksidioidomikoz ve sporotrikoz izler. Tanılarında histopatoloji ve kültür yöntemleri yararlıdır. Cryptococcus neoformans kapsüllü bir mayadır. HIV hastalarında invaziv fungal enfeksiyonlarının en sık nedenidir. Başlangıçta santral sinir sistemi veya pulmoner enfeksiyona neden olabilir. CD4+ hücre sayısı 100'ün altında olanlarda yüksek mortalite nedenidir. İmmun yetmezlikli hastalarda akciğer enfeksiyonu sıklıkla dissemine olarak meninks, deri, kemik, göz ve lenf nodlarına yayılır. Deriye yayılım genellikle hematojendir. Deri bulguları arasında molluskum benzeri göbekli papüller ve nodüller, selülit, eritematoz papüller, nodüller, püstüller ve ülserler yer alır.<sup>2,5</sup>

HIV enfeksiyonlu kişilerde alışılmadık yaygınlıkta paraziter hastalıklar görülebilir. HIV-infekte hastalarda visseral layşmanyazis, diffuz kutanöz layşmanyazis, ve kutanöz layşmanyazisin atipik formları daha sık görülebilmektedir.<sup>8</sup>

## HIV ile birlikte Görülebilen Enfeksiyöz Olmayan Deri Hastalıkları

### Seboreik Dermatit (SD)

Seboreik Dermatit HIV enfekte hastalarda sıklıkla bildirilen dermatolojik hastalıklardan biridir. Tipik seboreik dağılım alanlarının dışına taşan eritemli, kepekli papül ve plaklar, saçlı deride kalın yağlı kabuklar ve sıklıkla eritrodermik olabilmesi tipik özellikleridir. Tedaviye dirençlidir, uzun tedaviler gerekir.<sup>9</sup>

### Mukozal Ülserler

HIV enfeksiyonunda sıklıkla mukozal ülserasyonlar görülmektedir. Ülserler çeşitli viral enfeksiyonlara bağlı olabileceği gibi, otoimmün hastalıklarla da asosiyel olabilir. Buradaki karmaşa hem Behçet hastalığında, hem HIV enfeksiyonunda, hem sıklıkla HIV ile asosiyel olabilen sifilizde oral ve genital ülserlerin görülebilmesidir. Ayrıca Behçet hastalığı ve HIV enfeksiyonu tesadüfi olarak birarada görülebilir. Oral, genital ülser ve uveit bulgularıyla Behçet hastalığı tanısı alan, Behçet hastalığına yönelik tedavileri cevapsız kalan, bu arada Sifiliz ve HIV serolojik testleri pozitif bulunup penisilin tedavisine iyi yanıt veren hastaların bildirilmesi dikkate alınarak; Behçet hastalığı bulguları olan hastaların sifiliz ve HIV yönünden değerlendirilmesi uygun olacaktır.<sup>10</sup>

### Psoriasis

Psoriasis sıklığı artmasa bile akut şiddetli tutulum gösteren olgularda, alışılmadık yerleşim ve görüntülerde HIV enfeksiyonunu akla gelmelidir. Topikal tedavilere dirençli hastalarda en uygun sistemik tedavi seçeneği asitretindir.<sup>6</sup>

## Kserozis

HIV enfekte kişilerde çok kaşıntılı kserozis görülebilir. CD4+ hücre sayısı 50 hücre/mm<sup>3</sup> e düştüğünde bacaklardan başlayan geniş skuamli edinsel iktiyoz gelişebilir.<sup>2</sup>

## Pitriazis Rubra Pilaris Tip VI

Pitriazis rubra pilaris (PRP) tip VI olarak tanımlanan ve HIV hastalarında görülen bu tabloda PRP'e özgü deri lezyonları ile akne konglobata, hidradenitis suppurativa ve liken spinulosus lezyonları değişik derecede birliktelikler gösterebilir. Hastalar standart tedavilere dirençlidir.<sup>11</sup>

## Papüler Pruritik Erüpsiyon (Prurigo Nodularis)

Özellikle ekstremitelerde yoğunlaşan kaşıntılı nonfoliküler papüllerle karakterize bir tablodur. Artropod antijenlerine hipersensitivite ihtimali üzerine durulmaktadır. Afrika'da sık görülür.<sup>2</sup>

## Eozinofilik Folikülit

HIV ile ilişkili pruritik dermatozlar arasında en özgün olan ve en sık görülendir. Özellikle yüz ve üst ekstremitelerde ekskoriye foliküler papüller ve püstüller görülür. Kaşıntı genellikle antihistaminige yanıtıdır. Kültürler negatiftir, periferik eozinofili vardır, CD4+ hücre sayısı genelde 200 hücre/mm<sup>3</sup> altındadır. Tedavide topikal steroidler, sistemik anti-biyotikler, fototerapi, itrakonazol, isotretinoin kısmen etkili olsa da çok başarılı değildir.<sup>2</sup>

## Fotosensitivite

HIV/AIDS hastalarında kutanöz fotosensitivitenin şiddeti ve prevalansı özellikle koyu tenlilerde daha sık olmak üzere artmıştır. Nedeni tam olarak bilinmemektedir. Etyolojide; HIV virüsünün kendi etkisinden, düşük CD4+ T hücre sayısından, alınan ilaçların etkisinden söz edilir. Hastalarda güneş gören alanlarda kaşıntılı, likenifiye, skuamli ve hiperpigmente dermatit plakları görülür. Tedavide topikal steroidler ve nemlendiriciler kullanılır. Güneş ışığından korunmaları önerilmelidir. Edinsel porfiriya kutanea tarda düşünülen hastalarda HIV enfeksiyonu akla gelmeli ve bu hastalarda HIV ve Hepatit C virüs taraması birlikte yapılmalıdır.<sup>2,12</sup>

## Kutanöz Neoplaziler

Hücre aracılı immun sistem fonksiyon bozukluğunun hem tümör hücrelerinin kontrolünü hem human herpes virus 8 (HHV-8), human papilloma virus (HPV), Epstein-Barrvirus (EBV) ve human T-cell lenfotropik virus 1 ve 2(HTLV1/2) gibi onkogenik virüslerin supresyonunu azalttığı kabul edilir. CD4+ hücre sayısı 200 hücre/mm<sup>3</sup> altında olan immun-suprese kişilerde hem B hem T lenfomaları gelişebilir. Lenfomaların çoğu yüksek ve orta grade non Hodgkin B lenfomadır. Bunların yaklaşık yarısı Epstein-Barr virüs ile ilişkilidir. Deri kanserleri de daha sık, daha erken yaşta, atipik lokalizasyonlarda ve daha agresif olarak görülebilirler.<sup>2</sup>

## Kaposi Sarkomu

AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomu enfeksiyonunun herhangi bir döneminde görülebilir. HAART kullanımıyla Kaposi sıklığı belirgin olarak azalmıştır. Deri lezyonları morumsu küçük papüller, ülserle nodüller şeklinde görülebilir. Sıklıkla gövde üst kısmında deri çizgileri boyunca ve lokal travma yerlerinde ortaya çıkarlar. Yüz, burun, sert damak ve dişetleri önemli lokalizasyonlardır. Antiretroviral tedavi olumlu etkiler yaratmasına karşılık bazen alevlenmelere de sebep olabilir.<sup>2</sup>

## HIV-Testi Ne Zaman İstenmeli?

Klinik spektrumun çeşitliliği göz önünde bulundurularak; riskli gruptaki kişiler dışında, cinsel yolla bulaşan herhangi bir hastalığı olanlarda, aktif tüberkülozu olanlarda, herpes zoster enfeksiyonu olan gençlerde, multidermatomal herpes zosterde, inatçı kandidiyazisi olanlarda, oral kılı dilde, kronik HSV enfeksiyonlarında, inatçı ve yaygın seboreik dermatitlerde, atipik psoriasisli hastalarda, ektranodal lenfomalarda, sebepsiz diyare ve kilo kaybı olanlarda HIV testi istenmelidir.

## Avrupa'da HIV-Gösterge Hastalıklar Çalışması

Avrupa bölgesinde yaklaşık 2,3 milyon HIV enfekte kişiden üçte birinin HIV varlığından haberdar olmadığı tahmin edilmektedir ve bu durum bölgede anlamlı düzeyde geç tanı ve transmiseyona neden olmaktadır. Batı Avrupa'da yeni tanı konulan HIV pozitif bireylerin %45-50'sinde tanı geç konulmakta ve tedaviye geç başlanmaktadır (CD4 sayımı <350 hücre/mm<sup>3</sup>). Geç tanı HIV ile ilgili morbidite ve mortalitede artmaya, tedaviye daha düşük yanıtla, artan sağlık maliyetlerine ve artan transmiseyon oranlarına neden olmaktadır. Daha erken tanıya ulaşabilmek ve gerektiğinde tedaviye başlayabilmek ve HIV enfeksiyonu riski yüksek kişilere yönelik test koşullarının iyileştirilmesi için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Ofisi, Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi ile Avrupa'daki çeşitli klinik uzmanlık derneklerinin temsilcilerinden oluşan bir grup gösterge koşullara dayalı HIV testi isteme kılavuzu geliştirmişlerdir. Bu kılavuz , %0,1'den fazla tespit edilmemiş HIV prevalansı ile bu prevalansta saptanan gösterge koşulları belgeleyen HIDES çalışması (HIV Avrupa'da Gösterge Hastalıklar Çalışması) aracılığıyla geliştirilen metodolojiye dayanmaktadır. Son çalışmalar; rutin olarak HIV gösterge koşullara dayalı HIV testinin kullanılmaya başlanmasının uygulanabilir ve kabul edilebilir olduğunu göstermektedir.<sup>13</sup>

## HIV Gösterge Koşullara Dayalı Olarak HIV Testi İstenmesi İçin Öneriler<sup>13</sup>

### 1.AİDS' İ Tanımlayan Durumlar

(Potansiyel AIDS'i tanımlayan koşulların bulunduğu herhangi bir kişi (HIV pozitif olduğu bilinmeyen) için HIV testi kesinlikle önerilmelidir.)

### Neoplazmlar:

Servikal kanser

Non-Hodgkin lenfoma



Kaposi sarkomu

### **Bakteriyel Enfeksiyonlar**

Tüberküloz, pulmoner veya ekstrapulmoner

Mikobakterium avium kompleksi (MAC), Mikobakterium kansasii, dissemine veya ekstrapulmoner

Mikobakterium, diğer türler veya tanımlanmamış türleri, dissemine veya ekstrapulmoner

Pnömoni, rekürren (12 ayda 2 veya daha fazla epizod)

Salmonella septisemisi, rekürren

### **Viral Enfeksiyonlar**

Sitomegalovirüs retiniti

Sitomegalovirüs, diğer (karaciğer, dalak, glandlar hariç)

Herpes simpleks, ülseri/ülserleri > 1 ay/bronşit/pnömoni

Progresif multifokal lökoensefalopati

### **Parazitik Enfeksiyonlar**

Serebral toksoplazmozis

Kriptosporidiozis- diyare, > 1 ay

Isosporiasis, > 1 ay

Atipik dissemine laysmanyazis

American trypanosomiasis reaktivasyonu (meningoensefalit veya miyokardit)

### **Fungal Enfeksiyonlar**

Pnömosistis karini pnömonisi

Kandidiyazis, özofageal

Kandidiyazis, bronşial/ trakeal/ akciğerler

Kriptokokkozis, ekstrapulmoner

Histoplazmozis, dissemine/ ekstrapulmoner

Koksidiodomikozis, dissemine/ ekstrapulmoner

Penisilliozis, dissemine

## 2. HIV Prevalansı >%0,1 ile İlişkilendirilen Durumlar

(Tanı konulmamış HIV prevalansı >%0,1 olan bir durumun bulunduğu herhangi bir kişi için HIV testi kesinlikle önerilmelidir.)

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar

Malign lenfoma

Anal kanser/displazi

Servikal displazi

Herpes zoster

Hepatit B veya C (akut veya kronik)

Açıklanmayan lenfadenopati

Mononükleoz benzeri hastalık

Toplum kökenli pnömoni

Açıklanmayan lökositopeni / >4 hafta süren trombositopeni

Seboreik dermatit/ekzantem

İnvazif pnömokokal hastalık

Açıklanamayan ates

Kandidemi

Viseral layşmanyazis

Hamilelik (anne karnındaki çocuk için sonuçlar)

## 3. HIV Prevalansının Muhtemelen >%0,1 Olarak Değerlendirildiği Diğer Durumlar

(Uzman görüşüne göre, HIV prevalansının muhtemelen >%0,1 olduğu belirtilen ancak ek kanıt beklenen durumlarda testin yapılması önerilir.)

Birincil akciğer kanseri

Lenfositik menenjit

Oral tüylü lökoplaki

Şiddetli veya atipik psoriasis

Guillain-Barre sendromu

Mononörit

Subkortikal demans

Multipl skleroz benzeri hastalık

Periferel nöropati

Açıklanamayan kilo kayb

Açıklanamayan oral kandidiyaz

Açıklanamayan kronik diyare

Açıklanamayan kronik böbrek yetmezliği

Hepatit A

Kandidiyaz

HIV Enfeksiyonu Varlığının Belirlenmemesinin Kişinin Klinik Tedavisi İçin Ciddi Olumsuz Etkileri Oluşturabileceği (İmmünsüpresyondan Kaçınılması Gereken) Koşullar İçin, (Tahmini Prevalansın %0,1'den Düşük Olup Olamasından Bağımsız şekilde) Test Önerilmektedir.

**Agresif immünosüpresif tedavi gereken kosullar:**

Kanser

Transplantasyon

İmmünosüpresif tedavi uygulanan otoimmün hastalık

Beyinde önemli bir alanı işgal eden lezyon.

İdiopatik/Trombotik trombositopenik purpura

**Kaynaklar**

1. Tümer A. HIV/AIDS nedir? <http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/AIDS-web2016.pdf>
2. Rieger A, Chen TM, Cockerell CJ. Cutaneous Manifestations of HIV infection and HIV-related disorders. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, ve ark. Dermatology. 2nd ed. Spain: Mosby-Elsevier 2008; 1165-1181.
3. Adapted from WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva, World Health Organization, 2007 ([www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf))
4. Altuntaş Aydın Ö, Kumbasar Karaosmanoğlu H, Korkusuz R, Özeren M, Özcan N. Mucocutaneous manifestations and the relationship to CD4 lymphocyte counts among Turkish HIV/AIDS patients in İstanbul, Turkey. Turk J Med Sci 2015; 45: 89-92.

5. Dilek N, Saral Y. HIV enfeksiyonunda deri bulguları. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2014; 7: 15-26 .
6. International AIDS Society–USA Topics in HIV Medicine( by Toby A.Maurer, MD, at the 8th Annual Clinical Conference, in New Orleans, in June 2005): Dermatologic Manifestations of HIV infection. *Perspective – Dermatologic Manifestations Volume 13 Issue 5 December 2005/January 2006* 149-154.
7. Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV Infection: an Update. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1222–1228.
8. Bains A, Vedant D, Gupta P, Tegta GR. Unusual presentation of mucocutaneous leishmaniasis in HIV-infected patient. *Indian J Sex Transm Dis* 2016; 37: 193-196.
9. Forrestel AK, Kovarik CL, Mosam A, ve ark. Diffuse HIV associated seborrheic dermatitis - a case series. *Int J STD AIDS* 2016; 27: 1342-1345.
10. Mahajan VK, Sharma NL, Sharma VC, Sharma RC, Sarin S. Behçet's disease with HIV infection: Response to antiretroviral therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71: 276-278.
11. Miralles ES, Nunez M, De Las Heras ME, ve ark. Pityriasis rubra pilaris and human immunodeficiency virus infection. *Br J Dermatol* 1995; 133: 990-993.
12. Franzon VA, Mikilita ES, Camelo FH, Camargo R. Porphyria cutanea tarda in a HIV-positive patient. *An Bras Dermatol* 2016; 91: 520-523.
13. Guidance document: HIV Indicator Conditions: Guidance for Implementing HIV Testing in Adults in Health Care Settings ([www.hiveurope.eu](http://www.hiveurope.eu))



## Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

# Genital Lezyonlarda Ayırıcı Tanı

**Filiz Canpolat**

### Giriş

Genital bölge lezyonlarında hastaya tanısal yaklaşımda, muayeneden önce hastanın hikayesi önem taşımaktadır. Hastanın hikayesinden, hastanın yaşı, mesleği, semptomlar (kaşıntı, ağrı, döküntü, ülser, bül), bu semptomların süresi ve cinsel ilişki ile ilişkisi, aile hikâyesi (sünnet, atopi, psoriasis), ilaç alerjisi (topikal, sistemik), cinsel hikâye (evli, bekar, hetero/homo/bi-seksüel, partnerinde semptom) ve ürolojik hikâye / semptom varlığı mutlaka öğrenilmelidir.

Bu yazıda genital lezyonlar sınıflandırılarak, ayırıcı tanı ile ilgili bilgi bu sıralamaya göre verilecektir. Genital lezyonları şu şekilde sınıflandırabiliriz:

1. Normal varyasyonlar
2. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar
3. Dermatozların genital bulguları
4. Primer genital hastalıklar
5. Prekanseroz hastalıklar
6. Genital tümörler

### I. Normal varyasyonlar

#### Penisin İnci Papülleri

Erkeklerin %15-48'inde bulunabilen, glansın koronal kenarını çevreleyen, deri renginde 1-3mm büyüklüğünde yuvarlak papüllerdir. Histopatolojik olarak anjiofibrom yapısındadır. Hastalar çoğu zaman cinsel yolla bulaşan bir hastalıklarının olduğu şüphesiyle muayeneye gelirler ancak bu durumun normal olduğu hastaya söylenmelidir. Ayırıcı tanıda molluskum contagiosum, genital verruka ve liken nitidus düşünülmelidir. Dermoskopik incelemede her bir papülün ortasında noktasal ya da virgül şeklinde damarlanma görülen, çok sıralı kaldırım taşı görüntüsü mevcuttur. <sup>1</sup>

#### Sebase Bez Belirginleşmesi

Tyson bezleri, sebase hiperplazi, ektojik sebase bezler olarak da bilinir. Skrotum, penis shaftı veya vulvada görülen deri renginde grube milimetrik papüllerdir. Dudaklarda görülen

---

Doç. Dr. Filiz Canpolat, *Dişkapi Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Ankara*  
E-Posta: filizcanpolat@hotmail.com

Fordyce belirtisi ile aynıdır. Sık gözlenir. Molluskum contagiosum, genital verruka ve liken nitidustan ayrılmalıdır.<sup>2</sup>

### Melanotik Makül

Melanotik maküller tamamen benign yapıda, genital bölgede görülen pigmentasyondur. Lezyonun yarısı glansta, yarısı distal penis shaftında yerleşebilir ki bu durumda bölünmüş ya da öpüşen nevüs adını alır. Atipik nevüs sendromu olan hastalarda peniste melanotik nevüs bulunma sıklığı yüksektir. Büyüme gösterirse, düzensiz kenar ya da multipl renk varlığında melanom şüphesi ile dermoskopik inceleme yapılmalıdır. Melanotik maküllerin dermoskopisi paralel patern yapısındadır. Ayırıcı tanıda Addison veya Nelson sendromu, idioptik lentiginler ve yanı sıra Peutz-Jeghers, LAMB (lentiginler, atrial miksuma, blue nevüs), LEOPARD (multipl lentiginler, elektrokardiyografik anomaliler, oküler hipertelorizm, pulmoner stenoz, genital anomaliler, gelişim geriliği, sağlıklık) ve Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu düşünülebilir.<sup>3</sup>

### Anjiokeratom

Beyaz erkeklerde sık görülen bir durum olan anjiokeratom, kırmızı mor renkli, düz yüzeyle 2-5 mm büyüklüğünde hiperkeratotik papüllerdir. Skrotum, penis shaftı veya glansta yerleşebilir. Travmayla kanayabilir ve nevüs, melanom veya Kaposi sarkomu ile karışabilir. Fabry hastalığına bağlı anjiokeratomlar daha küçük, daha az hiperkeratotik ve toplu iğne başı kadar küçük görülürken, bacaklarda daha yaygın yerleşim gösterirler.<sup>4</sup>

## 2. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

### Genital Verruka

Kondiloma aküminata adıyla da bilinen anogenital verrukalar, perine, genital bölge, krural kıvrımlar ve anüste bulunabilen, değişik büyüklüklerde görülebilen, karnabahar şeklinde ekzofitik görünümlü lezyonlardır. Vajene, uretraya ve perirektal epitelden içeriye yayılabileceğini unutmamak gerekir. Ayırıcı tanısında penisin inci papülleri, seboreik keratoz, molluskum, Liken nitidus, Bowenoid papulosis ve Kondiloma lata düşünülmelidir. Bowenoid papulosiste lezyonlar keratinize bölgelerde koyu renkli papüller şeklinde görülürken, mukozal bölgelerde daha inflamedir. Genital verrukalara göre, daha fazla polimorfik, daha az papillomatoz gösteren daha düz yüzeyle papüllerdir. Kondiloma lata ise daha büyük, inflame, sızıntılı ve düz yüzeyle olması ile genital verrukadan ayrılır.<sup>5</sup>

### Molluskum Kontagiozum

Pox virüsün neden olduğu küçük deri renginde, monomorfik kubbe şeklinde merkezinde göbeklenme gösteren papüllerdir. Ayırıcı tanısında genital verruka, liken planus, kondiloma lata, ektopik sebace bez ve lenfanjioma sirkumskriptum düşünülmelidir.<sup>6</sup>

### Pedikülozis Pubis

Phthirus pubisin etken olduğu bit infestasyonudur. En belirgin semptomu aşırı derece kaşıntı olmasıdır. Bit, ağız ile perifoliküler kan dan damarlarına gömülü durur. Etkilenen bölgede maküla serula denen gri mavi bir makül bulunması karakteristiktir. Tanıda inspeksiyonda bitin görülmesi tanı koydurucudur.<sup>7</sup>

**Tablo 1.** Genital Ülser Nedenleri.<sup>8,9</sup>

<b>İnfeksiyöz</b>	<b>Non-infeksiyöz</b>
• Herpes simpleks virüs	• Behçet hastalığı
• Sifiliz	• Skuamöz hücreli karsinom
• Şankroid	• Travma
• Lenfograduloma venereum	• Fiks ilaç erüpsiyonu
• Granuloma inguinale	• Otoimmün büllöz hastalıklar
• Tüberküloz	
• HIV	

**Tablo 2.** İnfeksiyöz Genital Ülser Yapan Hastalıkların Özellikleri.<sup>8,9</sup>

<b>Özellik</b>	<b>Sifiliz</b>	<b>Herpes</b>	<b>Şankroid</b>	<b>LGV</b>	<b>Granuloma İnguinal</b>
Lezyon	Tek	Multipl	Multipl	Multipl	Multipl
İnkübasyon Süresi	10-90 gün	2-7 gün	1-14 gün	7 gün-3 hafta	3 gün- 6 ay
Klinik	Non pürülan ağrısız endüre erozyon	Vezikül erozyon ağrılı ülser	Pürülan dekolle kenarlı ağrılı ülser	Ağrısız geçici endüre ülser	Kronik kırmızı et görünümlü endüre ülser
Kenar	Keskin	Eritemli	Eritemli dekolte	Keskin	Kabarık
İndürasyon	Sert	Yok	Yumuşak	Yok	Sert
Derinlik	Yüzeyel	Yüzeyel	Derin	Yüzeyel	Kabarık
Ağrı	Ağrısız	Ağrılı	Ağrılı	Ağrısız	Ağrısız
LAP	Sert tesbih tanesi	Bilateral ağrılı	Yumuşak bubon	Sert bubon	Psödobubon
Tanı	Karanlık alan mik., PCR*, Seroloji	DFA**, Tzank yayma, Kültür, PCR seroloji	Gram boyama (balık sürüsü)PCR	Giemsa, NAAT*** seroloji	Direk mikroskopi donovan cisimleri



## Genital Ülserler

Genital bölge ülserlerinin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 1'de belirtildiği gibi infeksiyöz ve non infeksiyöz olarak iki grup altında toplanabilir.<sup>8,9</sup>

İnfeksiyöz genital ülser yapan hastalıkların özellikleri Tablo 2'de belirtilmiştir.

\*\*PCR: Polimeراز zincir reaksiyonu, \*\*DFA: Direk floresan antikor yöntemi,

\*\*\*NAAT: Nükleik asit amplifikasyon testi

## İnfeksiyöz Genital Ülser Nedenleri

Grup yapmış multipl eritemli veziküllerden oluşan tabloda tanı genelde herpes genitalistir, Veziküllerin birleşip açılmasıyla ağrılı genital ülser oluşur. Genellikle ağrılı bilateral lenfadenopati görülür. Sekonder bir enfeksiyon eklenmedikçe skar bırakmayan, tekrarlayıcı bir tablodur. Vezikül sıvısından yapılan viral kültür en geçerli tanı yöntemidir ancak masraflıdır bu yüzden tanı için seroloji de yapılabilir. Genital herpes simpleks, Behçet hastalığının genital ülserlerinden ayırt edilmelidir.<sup>10</sup>

Sifiliz birinci devir genital lezyonu olan şankr, tek sayıda, non pürülan ağrısız, papiller dermisteki yoğun plazma hücre infiltrasyonundan dolayı tabanı endüre, karton sertliğinde yüzeysel erozyon şeklindedir. Şüpheli durumda tanı için ülserden alınan materyalin karanlık alan incelemesi ve kan serolojileri yapılmalıdır. Şüpheli ancak negatif sonuçlarda 4-6 hafta sonra serolojik testler tekrarlanmalıdır. Şankr çıkışından 1 hafta sonra bölgesel lenfadenopati genellikle tek taraflı, deriye ve alt dokulara yapışık olmayan, düzgün ve mobil özellik gösterir. Çoğunlukla tedavi edilme bile kendiliğinden skar bırakmadan iyileşir.<sup>11</sup>

Etkeni *Hemophilus ducrei* adındaki bakterinin neden olduğu Şankroid, tabanı yumuşak, ağrılı, yüzeysel pürülan, temasla kolay kanama gösteren, kenarları düzgün birden fazla sayıda ülserden oluşur. Vulvada simetrik yerleşim göstermesi nedeniyle öpüşen ülserlere neden olur. Papül ya da püstül şeklinde başlayıp ülser haline döner keskin, kabarık sınırlı, kenarları dekole, multipl, karakteristik olarak ağrılı, endürasyon göstermeyen ülserler görülür ve bunlara inguinal lenfadenit eşlik eder. Bubon adı verilen bu lenf nodlarının yarısında süpürasyon gelişir. Şankroidden şüphelenildiğinde ülserin dekole yani altı oyuk kenarından alınan nekrotik materyal Gram boya ile incelenmelidir. Balık sürüsünü andıran Gram negatif bakteri kümesinin görülmesi ile tanı konur.<sup>8,12</sup>

Sadece enfekte hücreler içinde çoğalabilen Gram negatif bir bakteri olan *Clamidyia trachomatis*'in neden olduğu Lenfograduloma venereum, primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üç dönemde incelenir. Primer dönemin belirtisi papül, papülo vezikül ya da püstül şeklinde başlayıp yüzeysel ülser halini alan bir erozyondur. Ağrısız, yüzeysel ve küçük olduğundan ülser genelde dikkat çekmez. Sekonder dönemde (İnguinal sendrom), ülserden 1-6 hafta sonra bölgesel lenf nodlarına yayılım görülür. Genellikle bilateral tutulum gösteren lenf nodülleri, hassas ve ağrılı, üstteki deriye yapışık, alttan mobil, fluktuasyon veren ve sonra drene olan bubon oluşumu ile karakterizedir. Şankroidden farkı kanamalı olmasıdır. İnguinal ve femoral lenf nodlarının inguinal ligaman ile ayrılmasıyla oluşan Oluk işareti sekonder dönemde görülen başka bir ayırt edici özelliğidir. Tersiyer dönemde (Anogenitoretal sendrom), rektal akıntı, perirektal abse oluşumu, tenezim, fibrozis ve striktür görülebilir. Giemsa ile inklüzyon cisimlerinin gösterilmesi, nükleik asit amplifikasyon testi ve serolojik yöntemlerle tanı konabilir.<sup>8,12</sup>

Granuloma inguinale (Donovanosis), *Calymnabacterium granulomatis*'in neden olduğu yumuşak, ağrısız, kırmızı et görünümlü, kolay kanayan ülserasyon ile karakterizedir. Psödobubon oluşumu gözlenir. Ayırıcı tanıda primer sifiliz, kronik herpes ülseri, kondiloma aküminata, lenfograduloma venereum düşünülmelidir.<sup>13</sup>

Tüberküloz şankrı, kendiliğinden iyileşme eğiliminde olmayan, endüre, yüzeysel ülserasyon şeklindedir. Ağrısız, ayrı ayrı, sert, mobil özellik gösteren lenfadenopati olabilir ya da olmayabilir. Bulaş yolları genitoüriner tüberkülozdan asendan direk veya lenfatik yayılım ile, ekstragenital tüberkülozdan hematogen yol ile, genitoüriner tüberkülozlu bir partnerden cinsel yolla ya da kıyafet, sünnet gibi işlemler aracılığı ile olabilir. Ayırıcı tanısında penil karsinom, Granuloma inguinale, Herpes simpleks, HIV enfeksiyonu düşünülmelidir.<sup>12</sup>

### Non İnfeksiyöz Genital Ülser Nedenleri

Behçet Hastalığında görülen genital ülser daha çok skrotum ve perianal bölgede yerleşim gösterir. Papülopüstül şeklinde başlar, hızla ülsere olur. Ağrılı, büyük, derin, az sayıda, tekrarlayıcıdır ve skar bırakarak iyileşir. Ayırıcı tanısında Herpes simpleks, fiks ilaç erüpsiyonu, şankroid düşünülmelidir.

Büllöz fiks ilaç erüpsiyonunda, ilaç hikayesinin olması, morumsu kırmızı bir zemin varlığında bül artığının görülmesi ayırıcı tanıda önemlidir. Ülser ağrılıdır. Sekonder enfeksiyon yoksa lenfadenopati bulunmaz. Neden olan ilacın tekrar alınmasıyla hep aynı bölgelerde tekrarlaması ayırt edici bir özelliğidir.<sup>11</sup>

### 3. Dermatozların Genital Bulgusu

Genital bölgede Psoriasis vulva ve glans peniste kaşıntılı, keskin sınırlı, gümüş rengi hafif skuamli, eritemli plaklar şeklinde görülür. Lezyonlar ağrılı ise kandida ile süperenfeksiyon düşünülmelidir. Ayırıcı tanısında dermatit, dermatofitoz, liken planus, liken sklerozus, Zoon balaniti ve Bowen hastalığı düşünülebilir.<sup>14</sup>

Genital bölgede Liken planus, anüler veya eroziv plak şeklinde görülebilir. Anüler form, mor, kenarları beyaz parlak plak şeklinde görülürken; eroziv plak formu, parlak, eritematöz plak ve kenarı boyunca beyaz bir sınır, beyaz stria şeklinde görülebilir. Eroziv liken planus vulvar liken planusun en sık görülen tipidir. Vajen ve üretrada stenoza neden olarak anatomik yapıda bozulmaya yol açabilir. Genital bölgedeki ülsero-eroziv lezyon varlığında skuamöz hücreli karsinomdan ayırt etmek üzere biyopsi alınmalıdır. Ayırıcı tanıda düşünülecek diğer hastalıklar arasında ekzema, psoriasis, seboreik dermatit, Zoon balaniti yer alır.<sup>2</sup>

Otoimmün büllöz hastalıklardan Pemphigus vulgaris, skatrisyel pemfigoid, Hailey-Hailey hastalığı da genital bölgede görülen büllerin rüptüre olması sonucu erozyona ve ülsere neden olabilir. Travma ile artış görülen bu lezyonlar ağrılıdır, kendiliğinden iyileşmez. Pemfigus vejetans genital bölgeye sık yerleşir ve vejetasyonlar şeklinde görülür. Tipik klinik görünümü, hastanın hikayesinden dermatoz varlığının öğrenilmesi ve histopatolojik incelemeyle konur.<sup>9</sup>

#### 4. Primer Genital Hastalıklar

Genital bölgede parlak beyaz parşömen benzeri atrofik plak şeklinde görülen Liken sklerotrofik lezyonları asemptomatik olabileceği gibi, üzerinde telenjektazi, purpura ve hemorajik alanlar bulunabilir. Aşırı kaşıntı, disparoni, dizüri görülebilir. Skatris, fimozis, skuamöz hücreli karsinom gibi komplikasyonlar gelişebilir. Ayırıcı tanısında vitiligo, liken planus, skatrisyel pemfigoid, psoriasis ve vulvar intraepitelyal neoplaziler düşünülmelidir ancak temel ayırım liken planus dışındaki hastalıkların atrofi yapmamasıdır.<sup>15,16</sup>

Zoon balaniti sünnetsiz erkeklerde görülen sıcaklık, sürtünme ve kronik irritasyona bağlı gelişen eritemli, parlak düzgün nemli plaklardır. Kırmızı biber serpilmiş gibi görünüm olması tipiktir. Histopatolojisinde dermiste plazma hücre infiltrasyonu görülür. Ayırıcı tanıda psoriasis, seboreik dermatit, liken sklerotrofik, eroziv liken planus, fiks ilaç erüpsiyonu ve Queyrat eritroplazisi düşünülmelidir.<sup>17</sup>

Balanit ya da balanopostit penis başının inflamasyonudur. İnfeksiyöz ya da non infeksiyöz nedenlerle olabilir. İnfeksiyöz nedenlerden en sık candida albicansa bağlı rastlanır. Non infeksiyöz nedenler ise hijyen bozukluğu, irritasyon, alerjenler ve travmadır. Genellikle sünnetsiz erkeklerde görülür. Eritemli parlak plaklar, beyaz papüller, erozyon ve ülser görülebilir. Penis başında kaşıntı ve ağrı olabilir. Etken araştırması için fungal, bakteriyel ve viral kültürler, mantar arama, sifiliz testleri yapılsa da bir neden saptanamayabilir. Ayırıcı tanıda ekzema, psoriasis, zoon balaniti, liken sklerotrofik, kandidiyazis düşünülebilir.<sup>12</sup>

Fournier Gangreni genital, perianal ve perineal bölgelerde görülen, agresif seyirli, polimikrobiyal etkenli, hızlı yayılan nekrotizan fasittir. Ateş, lökositoz, laterji yanı sıra genital bölgede ağrılı eritematöz şişlik, skrotumda krepitasyon, siyah nekrotik doku görülür. Nadir, ancak yaşamı kısıtlayan, %20-30 oranında yüksek mortaliteye sahip bir hastalıktır. Penil nekroz görüldüğünde ayırıcı tanıda travma, selülit, ektima gangrenosum, warfarin nekrozu, vasküler oklüzyon sendromu düşünülmelidir.<sup>18</sup>

Skrotal kalsinozis, skrotumda görülen taş sertliğinde asemptomatik beyaz papül/nodüllerdir. Multipl veya soliter olabilir. Ayırıcı tanıda epidermoid kist düşünülebilir.<sup>19</sup>

#### 5. Prekanseroz Hastalıklar

Penil karsinoma in situ olarak bilinen Queyrat eritroplazisi glans penis, prepusyum ve vulvanın mukozal alanlarında keskin sınırlı, deriden hafif kalkık, kırmızı, parlak kadifemsi ıslak görünümlü plaklar halinde görülürken; Bowen hastalığı ise penisin keratinize kısımlarında yerleşen keskin sınırlı, eritemli skuamli plaklar şeklindedir. Bu iki hastalığın histopatolojik özellikleri ortaktır. Epidermiste atipik keratinositler, diskeratoz, pleomorfizm, atipik mitoz görülür. Malignite gelişimi Queyrat eritroplazisinde Bowen hastalığına göre daha sık rastlanır. Penil karsinomların yaklaşık %10'u Queyrat eritroplazisine bağlıdır. Her iki hastalığın ayırıcı tanısında Zoon balaniti, eroziv liken planus, fiks ilaç erüpsiyonu, psoriasis, liken planus ve skuamöz hücreli karsinom düşünülebilir.<sup>20</sup>

Penil karsinoma in situ olarak bilinen diğer bir hastalık olan Bowenoid papülozis, genital bölgenin keratinize kısımlarında yerleşen, multipl, kahverengi, kırmızı morumsu, düz yüzeyle HPV 16 ile ilişkili papüllerdir. Ayırıcı tanıda verruka anogenitalis, seboreik keratoz, liken planus, epidermal nevüs, seboreik nevüs düşünülmelidir. Genital bölgede görülen verrülerden, daha koyu renkli, polimorfik ve birleşme eğiliminde olması, daha az papillomatöz göstermesi ve yüzeyinin daha düzgün olması ile ayırt edilebilir.<sup>20,21</sup>

## 6. Genital Tümörler

Öncü lezyon olarak penil karsinoma in situ, liken sklerotrofik veya eroziv liken planustan kaynaklanabilen penisin skuamöz hücreli karsinomu, çoğunlukla sünnetsiz erkeklerde görülür ve yavaş gelişim gösterir. Peniste iyileşmeyen uzun süreli yara varlığında şüphelenilmelidir. Geniş ekzofitik verrüköz lezyon şeklinde olabileceği gibi yüzeysel ülser ya da derin ülserasyon şeklinde belirti verebilir. Yanma, kaşıntı gibi görülebilir, ağrı nadirdir. İnguinal bölgede lenfadenopati görülebilir. Verrüköz karsinom ve Buschke-Lowenstein tümörü genital bölgenin düşük dereceli iyi diferensiyel skuamöz hücreli karsinomlarıdır. Dev kondiloma aküminata olarak ta bilinen HPV 6 ve 11'e bağlı gelişim gösteren Buschke-Lowenstein tümörü, agresif lokal büyümeye bağlı bası problemine neden olabilir. Ayırıcı tanıda liken sklerotrofik, eroziv liken planus, primer rektal adenokarsinom düşünülmelidir.<sup>22</sup>

Sonuç olarak genital lezyonların ayırıcı tanısında, ayrıntılı hikâye, lezyonun nasıl başladığı (papül, vezikül, püstül, nodül vs), tekrarlayıcı özelliği olup olmadığı, şüpheli cinsel temas hikayesi, ilaç kullanımı ve mevcut semptomlar (kaşıntı, ağrı), genital bölgenin ayrıntılı muayenesi tanısal yaklaşımda yol gösterici olacaktır.

### Kaynaklar

1. Ozeki M, Saito R, Tanaka M. Dermoscopic features of pearly penile papules. *Dermatology* 2008; 217: 21-22
2. Bunker CB. *Male Genital Dermatology*. London, Saunders, 2004.
3. Cervigón I, Palomo A, Torres LM. Melanotic macules of the penis. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98: 717-723.
4. Keen MA, Hassan I. Eruptive angiokeratomas on the glans penis. *Indian Journal of Dermatol* 2014; 59: 424.
5. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, ve ark. External genital warts: Diagnosis, treatment, and prevention *CID* 2002; 35: S210-S224.
6. Vlastos AT, Malpica A, Follen M. Lymphangioma circumscriptum of the vulva: a review of the literature. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 946-954.
7. Leone PA. Scabies and pediculosis pubis: an update of treatment regimens and general review. *Clin Infect Dis* 2007; 44: S153.
8. Serdaroğlu S. Genital ülserler. Toplumdan edinilmiş enfeksiyonlara pratik yaklaşımlar. *Sempozyum Dizisi No:61* 2008; s.183-200.
9. Özçelik S, Akyol M. Genital ülser. *Klinik Gelişim* 2009; 22: 29-34.
10. İşçimen A, Serdaroğlu S. Herpes genitaliste dermatolojik belirtiler ve ayırıcı tanısı. *Herpes Simpleks-Herpes Zoster'de*. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A. İstanbul: Arset Matbaacılık Sanayi ve Ticaret AŞ; 2002: 41-46.
11. Kotoğyan A, Tüzün Y, Baransü O. Sifiliz. *Dermatoloji'de*. Eds. Tüzün Y ve ark. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1994; 158-196.

12. Sanchez MR. Sexually transmitted diseases. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de. Eds. Freedberg IM, ve ark. 6. Baskı. New York, Mc Graw-Hill 2003; 2163-2187.
13. Velho PENF, Souza EM, Junior WB. Donovanosis. BJD 2008; 12: 521-525.
14. Canpolat F. Klinik Özellikler. 4.1 Psoriasis Deri Lezyonları. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar'da. Eds. Özdemir M, Koç E. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2012; 29-47.
15. Bunker CB. Management of penile dermatoses. Expert Rev Dermatol 2006; 1: 241.
16. Bunker CB, Shim TN. Male genital lichen sclerosus. Indian J Dermatol 2015; 60: 111-117.
17. Dayal S, Sahu P. Zoon balanitis: A comprehensive review. Indian J Sex Transm Dis 2016; 37: 129-138.
18. Thwaini A, Khan A, Malik A, ve ark. Fournier's gangrene and its emergency management. Postgraduate Medical Journal 2006; 82: 516-519.
19. Khallouk A, Yazami OE, Mellas S, Tazi MF, el Fassi J, Farih MH. Idiopathic Scrotal Calcinosis: A Non-Elucidated Pathogenesis and Its Surgical Treatment. Rev Urol 2011; 13: 95-97.
20. Maranda EL, Nguyen AH, Lim VM, Shah VV, Jiminez JJ. Erythroplasia of Queyrat treated by laser and light modalities: a systematic review. Lasers Med Sci 2016; 31: 1971-1976.
21. Stamm AW, Kobashi KC, Stefanovic KB. Urologic dermatology: a Review. Curr Urol Rep 2017; 18: 62.
22. Martin JM, Molina I, Monteagudo C, Marti N, Lopez V, Jorda E. Buschke-Lowenstein tumor. J Dermatol Case Rep 2018; 27: 2: 60-62.

## Dermatolojide Zorluklar-2

# Akne de İso tretinoin Kullanımı ve Zorlukları

Ayşe Boyvat

### Giriş

İso tretinoin 1982 yılında FDA onayı alarak şiddetli nodulokistik akne tedavisinde çağ atlatan bir tedavi ajanı olmuştur. İlk yıllarda kullanımı sadece topikal tedavilere ve sistemik antibiyotik tedavisine cevap vermeyen nodulokistik akne ile sınırlandırılmış olup 0.5-1mg/kg/gün dozunda 4-6 ay kadar kümülatif doz 12-150mg/kg olacak şekilde kullanımı önerilmiştir.<sup>1,2</sup> 2000'li yıllardan sonra ise isotretinoin kullanımıyla ilgili deneyim arttıkça kullanıldığı akne şiddet spektrumunda genişleme olmuş, şiddetli akne de birinci basamak olarak kullanılmaya başlanırken, dirençli, skar bırakma eğilimi olan ve ciddi psikososyal problemlere neden olan hafif ve orta şiddetli akne tedavisinde de yerini almıştır. Akne tedavisinde kullanılan ilaçların arasında etkinliği en yüksek ve relaps oranı en düşük tedavi ajanı olması nedeniyle giderek daha fazla akne hastasının tedavisinde kullanımıyla birlikte, etkili ancak yan etkileri azaltarak hastaların tedavi uyumunu arttıracak farklı doz şemaları üzerinde çalışmalar başlatılmıştır.

Düşük doz isotretinoinle yapılan çalışmalara bakıldığında farklı akne şiddetindeki hastalarda çok farklı isotretinoin dozlarının kullanıldığı görülmektedir. Çalışmaların büyük bölümünde 20mg/gün dozunda 6 aylık tedavi uygulanmış olmakla birlikte dozların günlük 5mg ile 0.5mg/kg arasında değişiklik gösterdiği, bazı çalışmalarda ise güneşli tedavi uygulandığı görülmektedir.<sup>3-9</sup> Tedavi sürelerinin de çok değişiklik gösterdiği, bazı çalışmalarda 3 ay gibi kısa süreler uygulanırken, diğer bazı çalışmalarda tedavinin total doz 120 mg/kg'ı tamamlayacak şekilde 1 yıl ve hatta daha uzun sürelere uzatıldığı görülmektedir.<sup>5,6</sup> Tüm bu çalışmalarda hasta gruplarında akne şiddet farklılıkları olması, isotretinoin doz ve sürelerinin değişiklik göstermesi özellikle orta şiddette akne hastalarında kullanılacak ideal doz ve süre hakkında kesin kanıtların elde edilmesini güçleştirmektedir. Bununla birlikte genel olarak 0.3-0.5mg/kg arasındaki dozların orta şiddette akne tedavisinde konvansiyonel 0.5-1mg/kg dozlarındaki tedavi ile benzer düzeyde etki sağladığı ve tedaviye bağlı gelişen yan etkilerde belirgin azalma sağlayarak hasta uyumunu arttırdığı görülmektedir.<sup>10,11</sup>

Rademaker ve ark. evre <sup>1-2</sup> şiddetinde inatçı aknesi olan 25 yaş üstü 60 hastada gerçekleştirilen plasebo kontrollü çift kör randomize bir çalışmada 8 ay süre ile 5mg/gün isotretinoin tedavisi uygulanmışlar ve minidoz isotertinoin tedavisinin akne lezyon sayısında ve dermatolojik yaşam kalitesi üzerinde anlamlı düzeyde etkili olduğunu göstermişlerdir.<sup>9</sup> Aynı hastaların 3 yıllık izlem süreleri değerlendirildiğinde ise %40 oranında uzun süreli remisyon izlenirken %60 hastada ortalama 6 ay sonra aknenin hafif şiddette tekrarladığı gözlenmiştir. Bununla birlikte relaps saptanan hastaların da haftada 2 gün 5-10 mg isotretinoine çok iyi yanıt verdiği bildirilmiştir.<sup>12</sup> Zaman içinde akne de isotretinoin tedavisinde ne boyutta değişiklikler olduğunu gösteren bu çalışmalar çok düşük dozlarda

---

Prof. Dr. Ayşe Boyvat, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Ankara

E-Posta: boyvat@medicine.ankara.edu.tr

isotretinoinin uzun süreli kullanımında etkili olduğunu göstermekle birlikte, beraberinde teratojenite riskinde artışı da getirmektedir.

Aralıklı doz şemalarında ise genellikle 0.5-0.7mg/kg isotretinoin tedavisi her ay 1 hafta veya 10 gün süre ile uygulanmış olup tedaviye 6ay kadar devam edilmiştir.<sup>3,13-15</sup> Klinik etki konvansiyonel dozdan biraz daha az olmakla birlikte çalışmaların büyük bölümünde %90'a yakın düzeylerde bulunmuştur. Relaps oranları ise konvansiyonel doza göre daha yüksek bulunmaktadır. Bu nedenle aralıklı doz şemaları bugün için daha çok hafif aknesi olan hastalarda tercih edilmektedir ve relaps olan hastalarda haftada 1-2 gün 10-20mg isotretinoin tedavisinin etkili bulunduğunu belirtilmektedir.<sup>16</sup>

Akne de isotretinoinin daha düşük dozlarda kullanımı eğilimi beraberinde kümülatif dozun gerekliliği tartışmalarını getirmiştir.<sup>17-19</sup> Son yıllarda yürütülen çalışmalarda kumulatif doz 21-180 mg/kg arasında büyük değişiklik göstermekte ve relaps oranlarıyla direkt ilişki göstermemektedir. Bu durum kumulatif doza ulaşma gereksiniminin çok da geçerli olmadığını göstermektedir. Relapsı asil etkileyen faktörlerin kümülatif dozdan çok, tedavi dozu, yaş (14 yaş altı ve 25 yaş üstü kadın hasta) , akne şiddeti, hastalık süresi, makrokomedolar, PCOS varlığı, aile hikayesi, gövde lokalizasyonu gibi faktörler olduğu, bu nedenle tedavi süresinin bu faktörler göz önüne alınarak her hasta için ayrı olarak belirlenebileceği belirtilmektedir.<sup>18,19</sup> Genel olarak klinik düzelme sağlandıktan sonra 2-4 ay daha tedaviye devam edilmesinin yeterli olacağı ileri sürülmektedir.<sup>17</sup>

Akne de isotretinoin tedavisi için gerekli olan ideal doz ve süre tartışmalarının yanında isotretinoinin yan etkileriyle ilgili olarak da yoğun çalışmalar devam etmektedir. İso-tretinoin tedavisi ile ilişkili olarak günümüze kadar çok sayıda yan etki bildirilmiştir. Bu yan etkilerin içinde teratojenite en ciddi yan etki olarak karşımıza çıkmaktayken, keilitis, kserosis, burun kuruluğu, epistaksis, göz kuruluğu, fotosensitivite, telogen effluvium, kanda lipid düzeylerinde ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, myalji ve artralji hastalarda en sık karşılaşılan yan etkilerdir. Bunun dışında çok daha nadir olarak lökopeni, trombositopeni, keloid ve hipertrofik skatris gelişimi, yara iyileşmesinde gecikme, baş ağrısı, psödötümör serebri, epilepsi gibi nörolojik yan etkiler, depresyon ve intihar eğilimi, psikoz, anksiyete ve inflamatuvar barsak hastalığı ile de ilişki bildirilmiştir.<sup>20</sup> İso-tretinoine bağlı yan etkilerin büyük bölümü dozla ilişkili olarak hastalarda sık olarak ortaya çıkan ve kolay kontrol altına alınan yan etkilerdir. Depresyon eğilimi, inflamatuvar barsak hastalığı, keloid ve hipertrofik skatrise eğilim artışı ise hastalarda nadir görülen ve günümüzde hala çok tartışmalı olan yan etkilerdir.

## Lipid Düzeylerinde ve Transaminazlarda Artış

İso-tretinoin tedavisi sırasında transaminazlarda ve lipid düzeylerinde artış görülebilmektedir. Çalışmalarda trigliserid düzeylerinde 200mg/dL üzeri değerler hastaların %5-35.9'unda, kolesterol düzeyinde 240 mg/dL üzeri yükseklikler %3-18 oranında ve hafif orta düzeyde transaminaz yükseklikleri hastaların yaklaşık %15'inde bildirilmiştir. 21,22 Bununla birlikte hastaların büyük kısmında bulgular minimal ve geçici yükseklikler şeklinde olup, tedavi kesildikten sonra 2 ay içinde normale dönmektedir. Ciddi yükseklikler ise hastalarda son derece nadir olarak yaklaşık %1 oranında ortaya çıkmaktadır.<sup>21-23</sup>

Tedavi klavuzlarında hasta izleminde aylık karaciğer fonksiyon testi ve lipid düzeylerinin takibi önerilse de gereksiz tetkik sayısını ve sağlık giderlerini azaltmak ve hasta izleminde standardizasyon geliştirmek için çalışmalar yürütülmektedir. Son yıllarda yürütülen



çalışmalarda yüksekliklerin genel olarak ilk 8 hafta içinde ortaya çıktığı, 8. hafta ve 20. hafta sonuçlarının benzer olduğuna dikkat çekilmektedir. Bu bulgular isotretinoinin geç dönem etkisinin olmadığını dışındırmektedir.<sup>24-26</sup> Bu nedenle literatürde son yıllarda tedavi öncesi ve ilk 2 ayda tetkik yapmanın yeterli olduğu, laboratuvar tetkik sıklığının her hasta için geçirilmiş karaciğer hastalığı, hepatotoksik ilaç kullanımı, metabolik sendrom, ve tedavi öncesi değerler göz önüne alınarak özel olarak ayarlanabileceği yönünde görüşlerin yer aldığı görülmektedir.<sup>21,23</sup>

## Kas İskelet Sistemi Üzerine Etkiler

İsoetretinoin tedavisi sırasında özellikle egzersizle ilişkili olarak hastaların%20-50'sinde myalji görülmektedir.<sup>27-30</sup> Bu nedenle isotretinoin tedavisi alan hastalara genel olarak ağır egzersizden kaçınmaları önerilmelidir. Myalji genellikle hafif olup tedavi kesilince normale dönmektedir. Gerçek myopati ise son derece nadir olarak görülmektedir. Çalışmalarda %10-41 oranında artmış CPK düzeyleri saptanmıştır. Hastaların büyük kısmında CPKyüksekliği 2-4 kat artış şeklinde izlenmiş olup, her hastada da myalji ve egzersizle ilişki saptanmamıştır.<sup>27,28</sup> Bugün için her hastada değil ama şiddetli myaljisi olan hastalarda rabdomyoliz riski nedeniyle CPK düzeyine bakılması önerilmektedir.<sup>28</sup>

İsoetretinoin tedavisi sırasında hastalarda %15-20 inflamatuvar tipte sırt ağrısı görülebilmektedir. Bunun yanında ülkemizden de geçekleştirilen çalışmalarda %2-8 oranında unilateral veya bilateral sakroileit gelişimi de bildirilmiştir.<sup>29,30</sup>

## Depresyon

İsoetretinoinin en çok üzerine durulan ve tartışmaların devam ettiği yan etkisi depresyondur. Araştırmacıların bir kısmı isotretinoin tedavisinin depresyonla ilişkili olmadığını savunmaktadır. Günümüze kadar çok sayıda araştırmada depresyonla ilişki gösterilememiş olması bu görüşü desteklemektedir.<sup>31-33</sup> Araştırmacılar depresyon ve intihar eğiliminin özellikle adolesan yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre daha sık görüldüğüne dikkat çekerek arada rastlantısal olarak depresyon saptanan olgular olabileceğini ileri sürmektedir. İsoetretinoin tedavisinin ise tam tersine aknede klinik düzelme ile depresyon ve sosyal anksiyete üzerinde azaltıcı yönde etki edebileceği savunulmaktadır. Bunun yanında isotretinoin tedavisinin hastaların az kısmında idiosenkrazik olarak depresyona neden olabileceğini gösteren bulgular da bulunmaktadır. Günümüze kadar bildirilen olgularda isotretinoin tedavisi ile depresyonun başlaması arasında temporal ilişki bulunması, doz azaltılması veya kesilmesi durumunda depresyonun düzelmesi ve ilacın tekrar başlanması sonrasında depresyon bulgularının tekrarlaması bu görüşü destekleyen bulgulardır. Çalışmalarda da %1-11 arasında depresyon bildirilmiştir.<sup>34</sup> Azoulay ve ark. 30 496 hasta verisini değerlendirdikleri çalışmalarında isotretinoin kullanan hastalarda depresyon gelişimi için relatif riski 2.68 olarak saptanmıştır. Bu alışma bugüne kadar isotretinoin ve depresyon ilişkisinin saptandığı ilk kontrollü çalışmadır.<sup>35</sup> Tüm bu destekleyici bulguların yanında A vitamini hipervitaminozunda depresif semptomların görülebilmesi ilaç grup ilişkisiyle de isotretinoinin depresyonla ilişkili olabileceğini dışındırmektedir. Bu konuda örnek olarak pibloktok sendromu gösterilmektedir. Pibloktok sendromu kuzey kutup bölgesinde kutup ayısı veya fok balığı karaciğeri gibi A vitamininden zengin besinlerle beslenenlerde gelişen depresyon, kişilik değişikliği, psikoz ve kontrol edilemeyen davranış bozukluklarını tanımlamak için kullanılmaktadır. Günümüzde İsoetretinoin FDA depresyonla ilişkili ilaçlar listesinde ilk 10 ilaç arasında bulunmaktadır. İntihar eğilimine neden olan ilaçlar listesinde ise 10.sırada olup bu grupta psikiyatrik olmayan tek ilaç durumun-



dadır. 2017 yılında Huang ve Cheng tarafından yürütülen bir metaanaliz çalışmasında isotretinoinle depresyon ilişkisi araştırılmış ve ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte araştırmacılar son söz olarak isotretinoinin idiosenkrazik olarak hastaların az kısmında depresyona neden olabileceği ve hangi hastada gelişeceğinin önceden belirlenemeyeceğini belirtmek gereği duymuşlardır.<sup>36</sup>

İsotretinoine bağlı depresif etki, ilacın korpus striatum, hipokampus ve frontal korteksde dopaminerjik, serotonerjik ve noradrenerjik sistemlere etkisiyle açıklanmaya çalışılmaktadır. Depresyon ilişkisi bildirilen olgu verileri değerlendirildiğinde dikkat edilmesi gereken bazı noktalar dikkati çekmektedir. Depresyon bulguları genelde tedaviye başlandıktan 1-2 ay sonra başlamakta, ancak intihar girişimi veya bir psikiyatriste ulaşımın çok daha sonraki aylarda olduğu görülmektedir. İntihar eğilimi ilaç kesildikten sonra 6 ay kadar devam edebildiğinden ilacın kesilmesinin tek başına yeterli olmadığı, hastaların mutlaka psikiyatrye yönlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Depresyon gelişen hastalarda akne şiddeti veya tedavi cevabı arasında ilişki de gösterilememiştir. Bu bulgu da şiddetli aknenin depresyona neden olduğu görüşünün doğru olmadığını göstermektedir. Depresyon saptanan hastalarda başağrısı, uyku bozuklukları ve halsizlik şikayetlerinin sıklıkla gözlenmesi nedeniyle bu bulguları olan hastalarda özellikle dikkatli olunması önerilmektedir. Dikkat çekilen diğer bir nokta ise bipolar bozukluk, obsesif kompulsif bozukluğu veya anksiyetesi olan hastalarda tedavi ile ekzaserbasyon gelişebileceğidir. Özellikle lityum tedavisine bağlı dirençli ve şiddetli akne gelişebildiğinden bu hasta grubunda özellikle dikkat edilmesi önerilmektedir.<sup>37-38</sup>

## İnflammatuar Barsak Hastalığı

İsotretinoin kullanılmaya başlandıktan bir süre sonra inflammatuar barsak hastalığı gelişimini bildiren olgu sunumları literatürde kendini göstermiş ve bu da epitelyal hücre proliferasyonunun inhibisyonunun mukozal ülserasyona neden olabileceği düşüncesinin doğmasına neden olmuştur. Bununla birlikte inflammatuar barsak hastalığının başlangıcı da genç erişkin yaş olduğundan bu olgu sunumlarının direk neden sonuç ilişkisini değil rastlantısal birlikteliği gösteriyor olabileceği de ileri sürülmüştür. Bildirilen olgularda isotretinoin dozu, kullanım süresi, tedavi sırasında veya sonrasında gelişim ve klinik bulguların hep çok farklı olmasının da neden sonuç ilişkisini desteklemediği belirtilmiştir. Bunun yanında şiddetli aknenin kendisinin ya da hastaların daha önce kullandıkları antibiyotik tedavilerinin de inflammatuar barsak hastalığı için risk faktörü olabileceği üzerinde durulmuştur. Günümüze kadar çok sayıda geniş çaplı çalışma yürütülmüştür. Amerika, İngiltere, Fransa ve Kanada'da gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalarda isotretinoin kullanımının inflammatuar barsak hastalığı için bir risk oluşturmadığı saptanmıştır.<sup>39-43</sup> Sadece Crockett ve ark. nın 2010 yılında yürüttükleri çalışmada ülseratif kolit riskinde anlamlı artış saptanmıştır (OR: 4.36).<sup>44</sup> 2016 yılında Lee ve ark. nın metaanaliz çalışmasında ise inflammatuar barsak hastalıkları ve isotretinoin ilişkisi gösterilememiş ve hekimlerin isotretinoin yazarken bu yönde endişe duymalarını gerektiren bir delil olmadığı belirtilmiştir.<sup>45</sup> Bununla birlikte bu konu ile ilgili çalışmaların yoğun olarak sürdürülmesi henüz son noktanın konulmadığını göstermektedir.

## Keloid ve Hipertrofik Skatris Gelişimi

İsotretinoin tedavisinin ilk kullanılmaya başlandığı yıllarda literatürde dermatocerrahi sonrası keloid ve hipertrofik skatris gelişimine ait olgu bildirileri yer almıştır. O dönemde bu konu ile ilgili kanıt değeri yüksek bir araştırma olmamakla birlikte önlem alınma gereği

duyulmuş ve bunu takip eden 20 yıl boyunca isotretinoin tedavisi sırasında ve tedavi sonrasında 6 ay içinde dermabrazyon ve lazer tedavileri gibi dermatocerrahi girişimlerin uygulanmaması gerekliliği tartışılmaz bir medikolegal uygulama olarak kalmıştır.

2000li yılların başından itibaren ise isotretinoin tedavisi alan hastalarda lazer ve dermabrazyon tedavilerinin başarı ile ve güvenle uygulanabileceğini gösteren yayınlar da artış görülmektedir.<sup>46-51</sup> 2012 yılında Hindistanda başlatılan çok merkezli prospektif bir çalışmada 11 merkezde isotretinoin tedavisi kullanan ya da tedavisi yeni sonlandırılmış 183 hasta üzerinde 504 girişim uygulanmıştır. Hastaların %93.8' inde herhangi bir komplikasyon gelişmezken, bir glikolik asit peelingi, bir de radyofrekans ablasyon tedavisi sonrası keloid gelişimi gözlenmiştir.<sup>52</sup> Pratner ve ark. bu konuda son yıllardaki eğilimi değerlendirmek için Amerika'da lazer konusunda uzman 220 dermatolog ve plastik cerrahın görüşleri değerlendirdikleri bir çalışma yürütmüşlerdir. Araştırmaya katılan uzmanların %40'ından biraz fazlası son 1 yıl içinde, isotretinoin tedavisi sırasında veya kesildikten hemen sonraki ilk 6 ay içinde vasküler ve pigment lezyonlar için veya epilasyon amaçlı olarak lazer tedavilerini kullandıklarını bildirmişlerdir. Bu oranın daha agresif uygulamalarda özellikle ablatif lazerlerde %3'e kadar düştüğü görülmüştür. İso tretinoin tedavisi sırasında neden lazer tedavisini uygulamıyorsunuz diye sorulduğunda ise %70 oranında daha çok medikolegal kaygıların ön planda olduğu görülmüştür. Yine aynı hekimlere izotretinoin sırasında lazer tedavisi uygulamasına bağlı komplikasyon görüp görmedikleri sorulduğunda %75'i herhangi bir komplikasyonla karşılaşmadıklarını bildirmişler. Komplikasyon gelişen olguların da daha çok ablatif lazer bağlı olduğu bildirilmiştir.<sup>53</sup> Bu çalışma ve son yıllarda yayınlar değerlendirildiğinde aslında isotretinoin tedavisi sırasında agresif olmayan lazer tedavileri ve diğer girişimlerin düşünüldüğü gibi fazla risk taşımadığı ve bugünkü uygulamaların şekillenmesinden de daha çok medikolegal korkuların sorumlu olduğu görülmektedir.

## Kaynaklar

1. Jones DH, Cunliffe WJ. Remission rates in acne patients treated with various doses of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin). *Br J Dermatol* 1984; 111: 123-125.
2. Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris—10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993;129: 292-296.
3. Lee JW, Yoo KH, Park KY, ve ark. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1369-1375.
4. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 644-646.
5. Rasi A, Behrangi E, Rohaninasab M, Nahad ZM. Efficacy of fixed daily 20 mg of isotretinoin in moderate to severe scar prone acne. *Adv Biomed Res* 2014; 3: 103.
6. Kotori MG. Low-dose Vitamin "A" Tablets-treatment of Acne Vulgaris. *Med Arch* 2015; 69: 28-30.
7. Sardana K, Garg VK, Sehgal VN, Mahajan S, Bhushan P. Efficacy of fixed low-dose isotretinoin (20 mg, alternate days) with topical clindamycin gel in moderately severe acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 556-560.

8. Dhaked DR, Meena RS, Maheshwari A, Agarwal US, Purohit S. A randomized comparative trial of two low-dose oral isotretinoin regimens in moderate to severe acne vulgaris. *Indian Dermatol Online J* 2016; 7: 378-385.
9. Rademaker M, Wishart JM, Birchall NM. Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne vulgaris--a placebo-controlled, randomized double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 747-754.
10. Brar G, Grewal P, Korownyk C. Is less more with isotretinoin and acne? *Can Fam Physician* 2016; 62: 409.
11. Torzecka JD, Dziankowska-Bartkowiak B, Gerlicz-Kowalczyk Z, Wozniacka A. The use of isotretinoin in low doses and unconventional treatment regimens in different types of acne: a literature review. *Postepy Dermatol Alergol* 2017; 34: 1-5.
12. Rademaker M, Wishart J, Birchall N. Long term remission of persistent adult acne following very low-dose (5 mg/day) isotretinoin. *Australas J Dermatol* 2017; 58: 69.
13. Goulden V, Clark SM, McGeown C, Cunliffe WJ. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. *Br J Dermatol* 1997; 137: 106-108.
14. Kaymak Y, Ilter N. The effectiveness of intermittent isotretinoin treatment in mild or moderate acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1256-1260.
15. Akman A, Durusoy C, Senturk M, ve ark. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 467-473.
16. Palmer RA, Sidhu S, Goodwin PG. Microdose' isotretinoin. *Br J Dermatol* 2000; 143: 205-206.
17. Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol* 2016; 55: 518-523.
18. Tan J, Knezevic S, Boyal S, Waterman B, Janik T. Evaluation of Evidence for Acne Remission With Oral Isotretinoin Cumulative Dosing of 120-150 mg/kg. *J Cutan Med Surg* 2016; 20: 13-20.
19. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol* 2013; 54: 157-162.
20. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol* 2010; 51: 248-253.
21. Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, Chen A, Gupta-Elera G, Kirby JS. Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 35-44.
22. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1016-1022.

23. Hansen TJ, Lucking S, Miller JJ, ve ark. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 323-328.
24. Barth JH, Macdonald-Hull SP, Mark J, Jones RG, Cunliffe WJ. Isotretinoin therapy for acne vulgaris: a re-evaluation of the need for measurements of plasma lipids and liver function tests. *Br J Dermatol* 1993; 129: 704-707.
25. Altman RS, Altman LJ, Altman JS. A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Dermatology* 2002; 204: 232-235.
26. Kızılyel O, Metin MS, Elmas ÖF, Çayır Y, Aktaş A. Effects of oral isotretinoin on lipids and liver enzymes in acne patients. *Cutis* 2014; 94: 234-238.
27. Kaymak Y Creatine phosphokinase values during isotretinoin treatment for acne. *Int Dermatol* 2008; 47: 398-401.
28. Landau M, Mesterman R, Ophir J, ve ark. Clinical significance of markedly elevated serum creatine kinase levels in patients with acne on isotretinoin. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 350-352.
29. Baykal Selçuk L, Aksu Arıca D, Baykal Şahin H, Yaylı S, Bahadır S. The prevalence of sacroiliitis in patients with acne vulgaris using isotretinoin. *Cutan Ocul Toxicol* 2017; 36: 176-179.
30. Alkan S, Kayiran N, Zengin O, ve ark. Isotretinoin-induced Spondyloarthritis-related Symptoms: A Prospective Study. *J Rheumatol.* 2015; 42: 2106-2109.
31. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1231-1236.
32. Strahan JE, Raimor S. Isotretinoin and the controversy of psychiatric adverse effects. *Int J Dermatol* 2006; 45: 789-799.
33. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26: 210-220.
34. Bremner JD, Shearer KD, McCaffery PJ. Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 37-50.
35. Azoulay L, Blais L, Koren G, LeLorier J, Bérard A. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 526-532.
36. Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar 10. pii: S0190-9622(16)31289-0.
37. Ludot M, Mouchabac S, Ferreri F. Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J Psychiatry* 2015; 5: 222-227.

38. Hanna KJ, Agnieszka KP, Michal D, ve ark. Affective disorders as potential complication of anti-acne treatment with isotretinoin: A case series. *J Affect Disord* 2016; 204:154-158.
39. Bernstein CN, Nugent Z, Longobardi T, Blanchard JF. Isotretinoin is not associated with inflammatory bowel disease: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2774-2778.
40. Etminan M, Bird ST, Delaney JA, Bressler B, Brophy JM. Isotretinoin and risk for inflammatory bowel disease: a nested case-control study and meta-analysis of published and unpublished data. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 216-220.
41. Alhusayen RO, Juurlink DN, Mamdani MM, ve ark. Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 907-912.
42. Racine A, Cuerq A, Bijon A, ve ark. Isotretinoin and risk of inflammatory boweldisease: a French nationwide study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 563-569
43. Rashtak S, Khaleghi S, Pittelkow MR, ve ark. Isotretinoin exposure and risk of inflammatory bowel disease. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 1322-1326.
44. Crockett SD, Porter CQ, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1986-1993.
45. Lee SY, Jamal MM, Nguyen ET, Bechtold ML, Nguyen DL. Does exposure to isotretinoin increase the risk for the development of inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 210-216.
46. Kim HW, Chang SE, Kim JE, Ko JY, Ro YS. The safe delivery of fractional ablative carbon dioxide laser treatment for acne scars in Asian patients receiving oral isotretinoin. *Dermatol Surg* 2014; 40: 1361-1366.
47. Chandrashekar BS, Varsha DV, Vasanth V, ve ark. Safety of performing invasive acne scar treatment and laser hair removal in patients on oral isotretinoin: a retrospective study of 110 patients. *Int J Dermatol* 2014; 53: 1281-1285.
48. Khatri KA, Iqbal N, Bhawan J. Laser skin resurfacing during isotretinoin therapy. *Dermatol Surg* 2015; 41: 758-759.
49. Yoon JH, Park EJ, Kwon IH, ve ark. Concomitant use of an infrared fractional laser with low-dose isotretinoin for the treatment of acne and acne scars. *J Dermatol Treat* 2014; 25: 142-146.
50. Khatri KA, Garcia V. Light-assisted hair removal in patients undergoing isotretinoin therapy. *Dermatol Surg* 2006; 32: 875-877.
51. Khatri KA. The safety of long-pulsed Nd:YAG laser hair removal in skin types III-V patients during concomitant isotretinoin therapy. *J Cosmet Laser Ther* 2009; 11: 56-60.

52. Mahadevappa OH, Mysore V, Viswanath V, ve ark. Surgical Outcome in Patients Taking Concomitant or Recent Intake of Oral Isotretinoin: A Multicentric Study-ISO-AIMS Study. *J Cutan Aesthet Surg* 2016; 9:106-114.
53. Prather HB, Alam M, Poon E, Arndt KA, Dover JS. Laser Safety in Isotretinoin Use: A Survey of Expert Opinion and Practice. *Dermatol Surg* 2017; 43: 357-363.



## Dermatolojide Zorluklar-2

### Rozasede Tedavi Başarısı

İlgen Ertam

#### Giriş

Rozase değişik klinik görünümleri olan ve erişkinlerde sıklıkla rastlanan kronik inflamatuar bir deri hastalığıdır. Nadiren pediyatrik olgularda da görülmektedir. Yüzde oluşturduğu kozmetik sorun ile hastaların psikolojik ve sosyal hayatını etkileyebilen, özgüven kaybına neden olabilen süregelen, yineleyici bir hastalıktır.<sup>1,2</sup>

Rozase kadınlarda ve Fitzpatrick deri tipi 1 ve 2 olanlarda daha sık görülür. Ancak erkeklerde daha şiddetli seyretmekte ve komplikasyonlar daha sık gelişmektedir. Hastalık semptomları her yaşta görülebilse de 30 ve 40'lı yaşlarda görülme sıklığı artar. Sıklığı %1-22 arasında değişmektedir. Farklı etnik gruplarda rozase insidansı verileri değişkendir.<sup>3,4,5</sup>

#### Klinik Özellikler

Rozasenin kliniğinde lezyonlar primer ve sekonder olarak ikiye ayrılarak incelenmektedir. Bu lezyonlar genellikle simetrik ve belirgin olacak şekilde, burun, yanaklar, alın, çene ve glabellada dağılırlar. Bazen lezyonlar retroauriküler bölgeler, göğüs V bölgesi, boyun, sırt, saçlı deri ve ekstremiteleri de tutabilir. Rozase tanısı bir veya daha fazla primer özelliğe dayanır.<sup>3,4,5,6</sup>

Her ne kadar rozasenin klinik görünümü oldukça değişkense de dört primer alt grup mevcuttur. Her bir alt grup kendi içerisinde farklı şiddette seyredebileceği gibi alt gruplar arasında birbirine geçiş görülebilmektedir (Tablo 1).<sup>4,5</sup>

Tablo 1. Rozase Alt Grupları ve Özellikleri

Rozase Alt Grupları	Özellikleri
Eritematoteljenjektatik	Telenjektazi ile birlikte veya olmadan flushing ve kalıcı santral fasiyal ödem
Papülopüstüler (İnflamatuar)	Geçici papüller ve/ya püstüllerle kalıcı fasiyal santral eritem
Fimatöz	Deride kalınlaşma, düzensiz yüzey nodülleri ve genişleme
Oküler	Gözde yabancı cisim hissi, yanma veya batma, kuruluk, kaşıntı, oküler fotosensitivite, bulanık görme, sklera ve diğer göz kısımlarında telenjektazi, periorbital ödem

Prof. Dr. İlgen Ertam, *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, İzmir*

E-Posta: [ilgenertam@gmail.com](mailto:ilgenertam@gmail.com)



## Etyopatogenez

Hastalığın açık tenli, renkli gözlü kişilerde yaygın olarak görülmesi ve etkilenen aile bireylerinde rozaseninin ortaya çıkma olasılığının %40'a kadar ulaşabilmesi altta yatan gene-tik bir zemini düşündürmektedir. Rozase patofizyolojisinde genetiğin rolünün olabileceği ilk defa 2007'de monozigotik ikizerde bildirilen rozase olgusunda öne sürülmüştür. Üç ana majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II allelinin ( HLA-DRB1, HLA-DQB1 ve HLA-DQA1 ) rozase ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>7,8,9</sup>

HLA-DRA lokusu, rozaseninin yanısıra, ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve çölyak hastalığı da dahil olmak üzere diğer inflamasyona bağlı bozukluklarla ilişkilidir. Rozase hastalarında hipertansiyon, dislipidemi ve koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler komorbiditeler kontrol grubundakilere göre daha yüksektir. Bir çalışmada rozase şiddetinin kardiyovasküler komorbidite varlığıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada rozaseninin tip 1 diabetes mellitus ile bir genetik lokus paylaştığı ve rozasede insülin direncinin varlığı gösterilmiştir. Rozasedeki bu ilişki hem rozasenin hem de metabolik hastalıkların patogenezinde rol oynayan katehidin, oksidatif stres ve endoplazmik retikulum (ER) stresi ile ilişkilendirilmiştir.<sup>10,11,12,13,14</sup>

Rozase hastalarında migren, depresyon, kompleks bölgesel ağrı sendromu ve glioma gibi nörolojik bozukluklar ile Parkinson hastalığı, demans gibi nörodejeneratif hastalıklarda önemli ölçüde risk artışı izlenmiştir. Bu ilişki nörolojik bozukluklar ve nörodejeneratif hastalıklar ile rozasede ortak olarak izlenen matriks metalloproteinaz (MMP) ekspresyon artışı ile açıklanmaktadır.

## Tetikleyici Faktörler

### A) Ultraviyole (UV) Radyasyon

Kronik ultraviyole A (UVA) ışını, MMP-1'in aşırı ekspresyonunu indükleyerek rozasede görülen dermal kollajen dejenerasyonuna neden olmaktadır. UVB, vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) mRNA ve protein ekspresyonunu artırmaktadır.

UV radyasyon, ROT (rekatik oksijen türleri) üretimine neden olmaktadır. ROT seviyesi, rozase hastalarında sağlıklı kontrollerden daha yüksek izlenir. ROT; enflamazom, proenflamatuar sitokinler ve inflamatuvar mediatörlerin aktivasyonuna neden olarak inflamatuvar yanıtı artırır.<sup>15,16,17</sup>

### B) Demodeks Kolonizasyonu

Demodeks follikulorum ve Demodeks brevis akarları burun ve yanakların folliküler infundibulumlarında bulunan yaygın kommensal organizmalardır. Rozaseli hastalarda demodeks normal popülasyondan daha yüksek oranda izlenmiştir.

Demodeks akarlarından salınan kitin, potansiyel olarak TLR-2 yolu ile keratinositlerde inflamatuvar cevabı tetikler. Yine yüksek miktarda demodeks yoğunluğu izlenen deri örneklerinde; interlökin (IL) -8, IL-1 $\beta$ , tümör nekroz faktörü (TNF) - $\alpha$ , siklooksijenaz-1 ve enflamazom gen ekspresyonunun arttığı izlenmiştir.<sup>15,16,17</sup>

### C) Mikrobiyal Stimulasyon

*Bacillus oleronius*, rozase hastalarında demodex akarlarının üzerine yerleşen gram negatif bir simbiyotik bakteridir. *B. oleronius*'un 62-kDa ve 83-kDa proteinleri TLR-2'yi stimüle ederek inflamatuvar kaskadı uyarır.

*Helicobacter pylori* enfeksiyonunun prevalansı rozase hastalarda kontrollerden daha yüksek bulunmuştur. <sup>15,16,17</sup>

### D) Sıcaklık

Papülopüstüler rozase hastalarında lokal ısı maruziyetiyle lazerli Doppler görüntülemeye kutanöz kan akışında artış izlenmiştir. Lokal ısıyla kutanöz kan akımındaki bu artış, akson refleksinin aracılık ettiği hızlı yanıtı vazodilatasyon ve NO ile ilişkili yavaş yanıtı vazodilatasyon nedeni ile olmaktadır.

Ayrıca, ısı, rozase hastalarında hem nöronal hem de nöronal olmayan hücreler üzerinde bulunan reseptör potansiyel (TRP) katyon kanalı alt-ailesinin Vaniloid 1 (TRPV1) ve Ankinin'i aktive etmektedir. TRPV'lerin artmış ve devamlı ekspresyonu, rozase hastalarda flushing, vazodisregülasyon ve nörojenik lökosit inflamasyonuna neden olmaktadır. <sup>15,16,17</sup>

### E) Stres

Mental stres deri sempatik sinir aktivitesinde (SSNA) artışa neden olmaktadır. SSNA deride aralıklı vazodilatasyona neden olmaktadır. Bu durum rozase semptomlarını tetikleyip lokal inflamasyona ve nörovasküler disregülasyona neden olmakta ve rozase hastalarındaki duyu durum değişiklikleriyle gözlenen aralıklı flushing ataklarını açıklamaktadır. <sup>16,17</sup>

## İmmün Sistem Değişiklikleri

### Doğal İmmün Yanıtın Disregülasyon

#### I. Epidermal Bariyerde Bozulma

Deri fiziksel bir bariyer olarak bağışıklık sistemi için önemlidir. Epidermal bariyerin bozulması, transepidermal su kaybını artırmaktadır. Akne ve rozase gibi inflamatuvar deri hastalıklarında TLR-2 ekspresyonu artmaktadır. Rozasede dış uyaranlar veya tetikleyici faktörler tarafından TLR-2 aktive edildiğinde, keratinositlerden kemokinler ve IL-8, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler üretilir. IL-8, nötrofil kemotaksisi ve proteazların (katepsin G, elastaz ve proteaz-3) salınımına neden olur. Ayrıca, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ , anjiyojenik faktör olan VEGF olarak ek bir role sahiptir ve rozasede görülen vasküler hiperreaktiviteye neden olur.

TLR-2, stratum corneum triptik enzimi olan serin proteaz KLK-5'in ekspresyonunu arttırmaktadır. Özellikle rozase hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha fazla KLK-5 ekspresyonu edildiği gösterilmiştir. KLK-5 de katepsinlerin LL-37'ye dönüşümünü artırmaktadır.

Doğal bağışıklık sisteminin tetiklenmesi, normalde deride bulunan sitokinlerdeki ve antimikrobiyal peptidlerdeki (AMP) artış ile kontrol edilmektedir. Bu AMP'lerden biri katepsin

sidinlerdir. Rozaseli hastalarda da kathelidin üretiminde ve AMP' lerde artma tespit edilmiştir. Kathelisinin peptidleri rozaseli hastalarda hem çok sayıda hem de normal bireylere göre farklı yapıdadır. Kathelisinin peptidlerinin bu formları lökosit kemotaksisini, anjiyogenezisi ve ekstrasellüler matrisi komponentlerinin ekspresyonunu başlatmakta ve düzenlemektedir.<sup>16</sup>

D vitamini, mineral homeostazı ve kemik metabolizmasını düzenlemesi yanı sıra, doğal ve adaptif immün sistem düzenleyicisi olarak da görev yapmaktadır.

D vitamini, kathelidin üretimini artırarak rozase gelişimine katkıda bulunur. Rozasedeki TLR-2, KLK-5 ve LL-37 bağlantılı yolu etkileyerek bu hastalarda bağışıklık sistemini etkileyebilecek proenflamatuar kaskadları tetikler.<sup>17</sup>

## Adaptif İmmün Yanıtın Disregülasyonu

### T Hücre Aracılı Yanıt

Rozasede CD4+ T hücrelerinin CD8+ olanlardan daha fazla olduğu ve Th1 ve Th17 artışı izlenmiştir. Buna ek olarak, rozaseli deride IFN- $\gamma$  ve IL-17A'nın upregülasyonu da tespit edilmiştir. IL-17, VEGF yoluyla anjiogenezini indüklemekte ve keratinositlerdeki LL-37 ekspresyonunu artırmaktadır. Bu nedenle Th17'nin, rozasede görülen artmış LL-37 ekspresyonu üzerinde etkisi vardır.<sup>16,17</sup>

### Nörovasküler Disregülasyon

Rozasedeki ana klinik özellik deride kızarıklık ve yanma hissi olup bu tablo nörovasküler disregülasyon nedeniyle oluşmaktadır. Prekapiller arteriyollerde dilatasyon flushing ve eritem oluştururken postkapiller venüllerin dilatasyonu, protein kaçağı ve lökosit göçü nedeniyle ödem oluşturmaktadır. Buna ek olarak,rozasede artan VEGF eritem ve anjiyogenezini tetiklemektedir.<sup>16,17</sup>

### Tedavi

Metronidazolün rozasede etkili bir tedavi olduğu ilk kez 1980 yılında gösterilmiştir. Rozasedeki etkinliği antiinflamatuar ve antioksidan özelliğine bağlıdır. Topikal metronidazol gebelik kategorisi B'dir.<sup>16,17,18</sup>

Azelaik asit, hafif ve orta düzey rozase tedavisinde kullanılmaktadır. Rozasedeki etkinliği anti-inflamatuar, anti-keratinizan ve antibakteriyel etkilerine bağlıdır. İnflamatuar lezyonları ve eritemi azaltmada plaseboya göre üstündür. En sık bildirilen yan etkileri yanma, batma ve irritasyondur, ancak bu etkiler hafif ve geçicidir. Gebelik kategorisi B'dir.<sup>16,17,18</sup>

Rozasede tetrasiklinlerin faydası anti-inflamatuar etkileri nedeniyle. Tetrasiklin grubu antibiyotikler özellikle rozaseli hastaların % 50'sinden fazlasını etkileyen göz tutulumu varlığında düşünülmelidir. Enflamatuar papül ve püstüllere karşı oldukça etkilidir. Gebelikte kontrendikedir.<sup>16,17</sup>

İkinci jenerasyon tetrasiklinler olan minosiklin ve doksisisiklin rozase için özellikle güvenli ve etkili oral tedavilerdir. Tetrasikline göre daha fazla biyoyararlanıma sahiptir. Yalnızca günde 1 defa kullanımı yeterlidir ve bu da hasta uyumunu artırır. Doksisisiklin 40mg FDA tarafından onayı bulunmaktadır. Bu doz antiinflamatuar olup, antibiyotik direnci sorunu

olmamaktadır. En sık görülen yan etkileri hiperpigmentasyon, hepatotoksisite ve ilaç ile indüklenen lupustur.<sup>16,17</sup>

## Diğer Tedaviler

% 10 topikal sodyum sulfasetamidin inflamatuvar lezyonları ve yüzdeki eritemi 8 haftada önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Hafif rozasenin tedavisinde faydalı olan en eski ilaçtır ve daha şiddetli hastalıkta yardımcı olarak kullanılabilir.<sup>18,19</sup>

Oral izotretinoin, papülopüstüler rozasenin daha şiddetli veya kalıcı olgularının tedavisinde ve rinofimanın ilerlemesini yavaşlatmak veya durdurmak için kullanılabilir.<sup>18,19</sup>

% 1 klindamisin ile % 5 topikal benzoil peroksit, pimekrolimus %1, kullanımının hastalarda papül ve püstül sayısının azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. En sık yan etkileri lokalize yanma hissi ve kaşıntıdır.<sup>19,20</sup>

Lazer ve ışık tedavileri, Eritematötelenjektazik rozasede kullanılmaktadır. En sıklıkla kullanılan cihazlar, PDL, NdYAG, KTP ve IPL'lerdir.<sup>21,22,23</sup>

Son yıllarda botulinum toksinde rozase eritemi için başarı ile kullanılmıştır.<sup>24</sup>

Telenjektazinin elektrokoagülasyonu da etkilidir, fakat büyük bir skarlanma riski taşır. Elektrocerrahi veya CO2 lazer fibrotik rinofimada kullanılabilir.<sup>25,26</sup>

Birçok topikal akarisidal ajan (permetrin % 5, krotamiton % 10 ve ivermektin % 1) rozaseanın tedavisi için kullanılmakta olup bunların hepsi öncelikli olarak Demodex folliculorum ve Demodex brevis akarlarını hedef almaktadır. Bu akarların rozaseadaki etiyolojik rolü uzun yıllar tartışılmıştır. Son yıllarda Demodex'ten ayrıştırılmış bir bakteri olan *Bacillus oleronius* tarafından üretilen antijenik proteinlerin, papülopüstüler, oküler ve eritematotelenjektatik rozasede iltihabi reaksiyonları tetiklediği gösterilmiştir. Bu durum rozasedeki antibakteriyel tedavilerin etkinliğini açıklamaktadır.

Brimonidin tartrat % 0.33 jel (Mirvaso) Ağustos 2013'te ABD ve Şubat 2014'te Kanada tarafından onaylanan, rosacea'nın yüzdeki eritem tedavisi için onaylanmış ilk topikal ajandır. Brimonidin, güçlü bir vazokonstriktif aktiviteye sahip oldukça seçici bir  $\alpha$ -2 adrenerejik reseptör agonistidir. Kullanımında eritem ve kaşıntı yan etkisi açısından dikkatli olunmalıdır.

Ksilometazolin türevi olan oksimetazolin, selektif  $\alpha$ -1 ve parsiyel  $\alpha$ -2 adrenoreseptör agonistidir. Topikal uygulandığında, kan damarlarının etrafında yer alarak vasküler tonusu belirleyen düz kaslar üzerindeki  $\alpha$ -1 adrenoreseptörler üzerinden vasokonstrüksiyona neden olur ve eritemi geriletir. Ayrıca,  $\alpha$  reseptörlerin aktivasyonu antiinflamatuvar etkinlik de oluşturur. Nötrofil fagositozunu inhibe eder ve proinflamatuvar sitokin salınımı azaltılır.<sup>19,20</sup>

Oksimetazolin ve brimonidin tartrat benzer mekanizma ile çalışarak kalıcı fasiyal eritemin tedavisinde kullanılırlar. Brimonidine göre oksimetazolin rozasede daha önemli olan küçük subkutan damarlar üzerinde daha az potent vasokonstrüktördür. Bu tedavilerin uzun süreli kullanımlarıyla ilgili taşiflaksi ve rebound endişesi vardır.<sup>19,20</sup>

## Sonuç

Sonuç olarak, rozase eritematöz telenjiektazik, papülopüstüller, fimatöz ve oküler subtipleri olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bir hastada birden fazla subtip olabilir. Bu nedenle tedavi planlanırken ya hakim olan subtipye yönelik olarak uygun tedavi başlanmalı, ardından diğer subtipye yönelik tedavilerle devam edilmelidir. Eğer uygunsa mevcut mikst subtipler için kombine tedaviler düzenlenmelidir. Eritem hafif şiddette ise, brimonidin, metronidazol, azaleik asit, şiddetli ise vasküler lazer ya da IPL ya da doksisisiklin tercih edilmelidir.<sup>27,28</sup>

Papülopüstüller rozasede hafif şiddette ise, topikal metronidazol, ivermektin, permetrin, azaleik asit, şiddetli ise, topikal tedaviye ek olarak tetrasiklin, doksisisiklin, düşük doz isotretinoin eklenebilir.<sup>27,28</sup>

Fimatöz rozasede tedavi inflame olup olmamasına göre değişmektedir. İnflame ise, antibiyotik, isotretinoin, topikal retinoid, inflame değilse cerrahi ya da ablatif lazerle kullanılabilir.

Oküler rozase için göz konsültasyonu istenmelidir. Hafif düzeyler için kirpik ve göz kapağı hijyeni yeterlidir. Şiddetli düzeylerde doksisiklin ve siklosporin damla önerilmektedir.

Tedavi etkinliğinin belirlenmesi için 8-12 haftalık bir sürenin geçmesi beklenmelidir.<sup>27,28</sup>

Tüm bu tıbbi tedavi seçeneklerinin yanı sıra, hastanın eğitimi, tetikleyici faktörlerden kaçınması, güneşten korunması, uygun temizleyici ve nemlendiricilerin kullanılması tedavi başarısı için gereklidir.

## Kaynaklar

1. Cohen AF, Tiemstra JD. Diagnosis and treatment of rosacea. J Am Board Fam Pract 2002; 5: 214-217
2. Del Rossa JQ. Update n rosacea pathogenesis and correlation with medical therapeutic agents. Cutis 2006; 78: 97-100
3. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. Acta Derm Venereol 1989; 69: 419-423
4. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, ve ark. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 584-587.
5. Grupta AK, Chaudhry MM. Rosacea and its management: an overview. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005; 19: 273-285
6. Stone DU, Chodosh J. Ocular rosacea: an update on pathogenesis and therapy. Curr Opin Ophthalmol 2004; 15: 499-502
7. Sobrin L, Liu Z, Monroy DC, ve ark. Regulation of MMP-9 activity in human tear fluid and corneal epithelial culture supernatant. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41: 1703-1709

8. Palleschi G.M., Torchia D. Rosacea in a monozygotic twin. *Australas. J. Dermatol* 2007; 48: 132–133.
9. Chang A.L, Raber I, Xu J, ve ark. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J. Investig. Dermatol* 2015; 135: 1548–1555.
10. Van Steensel MA, Badeloe S, Winnepenninckx V, Vreeburg M, Steijlen PM, van Geel M. Granulomatous rosacea and Crohn's disease in a patient homozygous for the Crohn-associated NOD2/CARD15 polymorphism R702W. *Exp. Dermatol* 2008; 17: 1057–1058.
11. Spoenclin J, Karatas G, Furlano RI, Jick SS, Meier CR. Rosacea in patients with ulcerative colitis and crohn's disease: a population-based case-control study. *Inflamm. Bowel Dis* 2016; 22: 680–687.
12. Hua TC, Chung PI, Chen YJ, ve ark. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: A nationwide case-control study from Taiwan. *J. Am. Acad. Dermatol* 2015; 73: 249–254.
13. Rainer BM, Fischer AH, Luz Felipe da Silva D, Kang S, Chien AL. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity-dependent manner: Results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 604–608.
14. Jones D. Reactive oxygen species and rosacea. *Cutis* 2004; 74: 17–20.
15. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 327–341.
16. Steinhoff M, Schmelz M, Schaubert J. Facial erythema of rosacea—Aetiology, different pathophysiologies and treatment options. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 579–586
17. Salzer S, Ruzicka T, Schaubert J. Face-to-face with anti-inflammatory therapy for rosacea. *Exp. Dermatol* 2014; 23: 379–381.
18. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 761–770. quiz 771–772.
19. Kim JH, Oh YS, Ji JH, Bak H, Ahn SK. Rosacea (erythematotelangiectatic type) effectively improved by topical xylometazoline. *J Dermatol* 2011; 38: 510–513.
20. Rebora A. The management of rosacea. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 489–496.
21. Say EM, Okan G, Gökdemir G. Treatment outcomes of long-pulsed Nd:YAG laser for two different subtypes of rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol* 2015; 8: 16–20.
22. Weinkle A, Doktor V, Emer J. Update on the management of rosacea. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2015; 8: 159–177
23. Svyatenko T, Starostina O. New opportunities of IPL-therapy in complex treatment of the rosacea vascular forms. *Georgian Med News* 2015; 243: 62–66.

24. Park KY, Hyun MY, Jeong SY, Kim BJ, Kim MN, Hong CK. Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and flushing of rosacea. *Dermatology* 2015; 230: 299–301.
25. Abokwidir M, Fleischer AB. An emerging treatment: topical ivermectin for papulopustular rosacea. *J Dermatolog Treat* 2015; 26 379–380.
26. Kim MB, Kim GW, Park HJ, ve ark. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of rosacea. *J Dermatol* 2011; 38: 1135-1139.
27. Schaller M, Almeida LMC, Bewley ve ark. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol* 2017; 176: 465-471.
28. Asai Y, Tan J, Baibergenova A ve ark. Canadian Clinical Practice Guidelines for Rosacea. *J of Cutan Med Surg* 2016; 20: 432-435.

## Dermatolojide Zorluklar-2

### Vitiligoda Tedavi Başarısı

**Bilal Doğan**

#### Giriş

Vitiligo değişken prognozlu akiz bir hastalıktır. Melanosit disfonksiyonu ve kaybına sekonder olduğu düşünülmektedir. En sık rastlanan depigmentasyon hastalığıdır. Prevalansı %0,5-2'dir, ırk ve cinsiyetler arasında fark yoktur. Hastalığın başlangıcı ve prognozu alt tiplerine göre değişebilir. Nonsegmental ve segmental (%5-16) olmak üzere iki formu bulunur.<sup>1</sup>

Etyoloji multifaktöryel gibi görünmektedir. Genetik yatkınlık, disfonksiyonel biyokimyasal yollar, otoimmünite, melanosit adhezyon eksiklikleri ve sinir sistemi dengesizlikleri etyolojide suçlanan faktörlerdendir.<sup>2</sup>

Tedavi yaklaşımları çok farklı olabilmektedir. Tedavi seçeneklerinin başlıcaları geleneksel tedaviler, topikal immünomodülatörler, sistemik immünomodülatörler, fototerapi ve depigmentasyon kremleri olarak sayılabilir. Depigmentasyon kremleri repigmentasyon tedavilerinden yanıt alınmadığında ve VYA'nın %50'sinden fazlasının tutulduğu durumlarda kullanılmaktadır.

#### Medikal Tedaviler

Topikal tedaviler arasında orta-güçlü potens topikal kortikosteroidler ve topikal kalsinörin inhibitörleri bulunmaktadır.

Topikal steroid ve kalsinörin inhibitörlerini karşılaştıran çalışmalarda etki ve tolere edilebilir yan etkiler benzer bulunmuştur. Mometasone 0.1% ile klobetazol 0.05% 1x1 veya pimrolimus 1.0% 2x1 tedavileri benzer etkili bulunmuştur.<sup>3,4</sup>

Takrolimus yanıtı farklı vitiligo subtiplerinde de araştırılmıştır, yanıtlar yaygın/fokal non-segmental vitiligoda %94, segmental vitiligoda %77, akrofasyal nonsegmental vitiligoda %56 bildirilmiş olup, çocuklarda ve 5 yıldan kısa süreli klinik seyrinde yanıtlar daha üstün bulunmuş.<sup>5</sup>

---

Prof. Dr. Bilal Doğan, SBÜ, Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, İstanbul  
E-Posta: bdogan@gata.edu.tr



## Sistemik Tedaviler

### Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler hızlı ilerleyen hastalığı stabilize etmek için kullanılır. Büyük ölçekli retrospektif bir çalışmada düşük doz oral deksametazon mini-puls tedavi (2,5mg/gün-2 ardaşık gün/hf) ile progresif vitiligoda %91,8 vakada ort 13,2±3,1 haftada progresyonun durduğu bildirilmiştir. Ortalama 16,1±5,2 haftada bütün olgularda repigmentasyon görülmüş. Hastaların %12,3'ünde ortalama 55,7±26,7 haftada relaps görülmüş.<sup>6</sup>

Bir başka çalışmada ise 2 fokal NSV hastasında %0.03 topikal takrolimus ve oral prednizon 20mg/gün kombinasyon tedavisi ile 2-3ayda tam remisyon görülmüştür.<sup>7</sup>

### Minosiklin

Oral bir antibiyotiktir. Antiinflamatuvar etkilidir. Serbest radikalleri temizleyici özelliği, H2O2'in indüklediği apoptozise karşı melanositler üzerinde koruyucu bir etki oluşturur.<sup>8</sup> Yavaş ilerleyen vitiligoda minosiklinin (100mg/gün) etkisini değerlendiren bir ön çalışmada; hastalığın ilerlemesinin durması oranı %91 (29/32) olarak bulunmuştur.<sup>9</sup>

Geniş ölçekli bir başka RKC'da ise; (n=50 (25+25)), 100mg/gün minosiklin ile mini-puls kortikosteroid (2,5mg/gün-2 ardaşık gün/hf) 6 ay süreyle kullanılmış ve aktif yayılan hastalığı durdurmada her ikisi de eşit etkili bulunmuştur.<sup>10</sup>

### Statinler

Temel olarak ateroskleroz ile mücadelede kullanılırlar. İmmünomodülatör etkileri nedeniyle vitiligo tedavisinde de ilgi çekmiştir. Hücrel immün yanıtta rol alan bazı adhezyon molekül ekspresyonlarını, antijen sunan hücrelerdeki MHC II'yi, T-hücre kemokin reseptörlerini ve TNF-alfa, IF gama, IL-6 ve IL-2 gibi inflamatuvar sitokinleri azaltırlar. Ayrıca antioksidandırlar. Nitrik oksit sentetaz'ı bloke ederler. Statinlere ilgi bir olgu sunumunu takiben oluşmuştur. 80mg/gün simvastatin alan bir hastada vitiligoda regresyon bildirilmiştir. Vitiligo'da simvastatin 80mg/gün klinik etkisi ve periferik otoreaktif sitotoksik T-hücre üzerine etkileri ile ilgili bir çalışma devam ediyor. (NCT015178932)<sup>11-15</sup>

### Metotreksat

Yapılan çalışmalarda, metotreksatın vitiligonun progresyonunu durdurabildiği, fakat repigmentasyonda etkili olmadığı yönünde bulgular elde edilmiştir. (10-25mg/hf, <6 ay)<sup>16,17</sup>

### Biyolojikler

Tofasitinib ve ruksolitinib biyolojik ajanlardan başlıca kullanılanlarıdır. Tofasitinib oral janus kinaz 1/3 inhibitörüdür. Generalize vitiligolu (VYA %10) bir kasın hastada 5 ay tedavi ile belirgin repigmentasyon görülmüştür. Yan etki bildirilmemiştir.<sup>18</sup>

Ruksolitinib oral janus kinaz 1/2 inhibitörüdür. Vitiligo ve alopesi areatalı bir vakada 20 hafta tedavi ile belirgin repigmentasyon gözlenmiştir.Tedaviyi bıraktıktan sonra 12 haftada önemli depigmentasyon geliştiği bildirilmiştir.<sup>19</sup>

## Fototerapi

Hem doğal hem de hücrel immünsüpresiftir. Ayrıca melanosit proliferasyonu ve melanosit sentezini uyaran melanojenik ve mitojenik özellikleri vardır. Başlıca kullanılan dalga boyları UVA (PUVA, PUVAsol, UVA) ve geniş bant ve dar bant UVB'dir.

### UVA

PUVA'nın PUVAsol'den daha etkili olduğu gösterilmiştir. Fototoksik etki daha çoktur. Geniş bant UVA'nın da PUVA ile benzer etkili olduğu gösterilmiştir. 21 UVA-1 tedavisi ise dar bant UVB'den daha az etkilidir.<sup>20,21,23</sup>

### UVB

Geniş bant UVB'nin (280-320nm) randomize kontrollü çalışmalarda repigmentasyonu uyarmada dar bant-UVB'den daha etkili olduğunu gösterilmiştir. Zararlı dalga boylarını da içerdiği için 2.tercihtir.

NB-UVB (311-313nm) tedavisinde ise, psoralenin NB-UVB etkisini artırdığı gösterilmiştir. (5 ay, NB-UVB vs P-NB-UVB (VASI ↓ %21,7 vs 29,2) p=0,043) 22

NB-UVB'in UVA-1'den daha etkili olduğu ve PUVA ile benzer etkiye sahip olduğu da gösterilmiştir. PUVA'ya göre renk uyumunun daha iyi, yan etkilerinin daha az olduğu da saptanmıştır.<sup>24</sup>

Hastalık aktivitesini durdurmada da minosiklin'den daha etkilidir. (%76,2 vs %33,9... 3 ay içinde, p<0,05) <sup>25</sup>

## Monochromatic Excimer Light (MEL) Lazer

308nm, foküslenmiş, yüksek yoğunluklu UVB'dir. 'Excimer' lamba da aynı dalga boyunda benzer etki gösterebilir. MEL ile tedavi sonuçları; tedavi süresinin uzaması, kümülatif UV nin artmasından pozitif etkilenir, hastalık süresinin uzun olmasından ise negatif etkilenir.<sup>26-28</sup>

## UV ve Topikal Tedavi Kombinasyonları

Dar bant-UVB ve takrolimus %0.1 kombinasyonu tek başına dar bant-UVB ile karşılaştırıldığında sırasıyla %71 ve %60,5 yanıt elde edilmiş. (p<0.05)<sup>29</sup>

Başka bir çalışmada sağ-sol karşılaştırmalı ve plasebo kontrollü değerlendirme yapılarak dar bant-UVB ve takrolimus %0.1 tedavisi ile tek başına dar bant-UVB tedavisinin etkinliği karşılaştırılmış. Non segmental vitiligoda 3 ay tedavi ile sırasıyla %42,1 ve %29 oranlarında yanıt elde edilmiş (p=0,005).<sup>30</sup>

45 vakayı inceleyen randomize kontrollü bir çalışmada 6 ay dar bant UVB tedavisi, dar bant UVB ve topikal kalsipotriol kombinasyonu ve dar bant UVB, topikal kalsipotriol ve

topikal betametazon tedavisi karşılaştırılmış. Üçünün karşılaştırılması sonuçlarına bakıldığında 1. ve 3. tedavileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş.<sup>31</sup>

## MEL ve Topikal Tedavi Kombinasyonları

Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 52 hastaya MEL, takrolimus, E-vit üçlü tedavisi, MEL ve E-vitamini kombinasyon tedavisi veya E-vit tedavileri 12hafta tedavi uygulanmış., %50'den fazla repigmentasyon hedefine gruplarda sırasıyla %70, %55, %0 32 olarak bulunmuş.<sup>32</sup>

48 vakaya 7,5 ay boyunca tedavi uygulanan bir çalışmada tek başına MEL grubunda %50, MEL ve %0,1 pimekrolimus2x1 kombinasyon tedavisi grubunda ise %71 oranında %50'den fazla repigmentasyon elde edilmiştir. (p=0,001)<sup>33</sup>

Ortalama vitiligo süresi 6,6hafta olan 14 vakada (5 SV, 9 fokal), MEL, %0,1 takrolimus ve oral prednizolon (0,3mg/kg/gün) üçlü tedavisi ile vakaların %71,4'nde 3 ayda %50'den fazla repigmentasyon yanıtı elde edilmiş. İlk repigmentasyon ilk 2 hafta içinde gözlenmiştir.<sup>34</sup>

## Süren Çalışmalar

### Güneş ışığını NB-UVB'ye çeviren topikal bileşikler (NCT01992185 )

%1 dimetikon topikal formülasyonunun <300nm dalga boylarını selektif olarak bloke ettiği, terapötik dalga boylarının (~311-312nm) geçişine izin verdiği gösterilmiş. Çalışma ile desteklenmiş.

Tabii ki hala soru işaretleri mevcut; örneğin, zararlı UVA'yı bloke etmiyor, güneş ışığının yetersiz olduğu zamanlarda?, belirli bölgelerin toplum içinde açılmaması.

Ayrıca "NB-UVB+PUVA" ile "NB-UVB" ın karşılaştırıldığı çalışmalar da vardır. (Phase 4, NCT01732965)<sup>35,36</sup>

### Afamelanotide

$\alpha$ -MSH'un uzun etkili sentetik analogudur. Melanokortin-1 reseptörüne bağlanır. Melanosit proliferasyonu ve melanogenezisi stimüle eder.

Bir pilot çalışmada; (n=4, Generalize Vitiligo, NB-UVB+afamelanotide implant), ilk ay 3seans/hf NB-UVB, takiben 1implant/ayX4ay kullanılmış. Bütün hastalarda ilk ay belirgin olmak üzere yaygın repigmentasyon oluşmuştur.<sup>37</sup>

Bir başka çalışma (n=55, Faz ½ çalışma) NB-UVB ile NB-UVB+16mg afamelanotide implant karşılaştırılmış ve kombinasyon tedavisi yüz bölgesinde (41 vs 61 gün, p=0,001) ve üst ekstremitede (46 vs 69 gün, p=0,003) daha hızlı repigmentasyon sağlamıştır. 6 ay sonunda NSV'da repigmentasyon oranı daha yüksek (%48,6 vs %33,3) saptanmıştır. (Fitzpatrick deri tipi IV-VI olanlarda daha belirgin.) Açık tenlilerde normal derinin de koyulaşmasının ton farkını belirginleştirebileceği unutulmamalıdır.<sup>38</sup>

## Latanaprost (LT)

Prostaglandin F2 alfa analogudur ve deride pigmentasyonu indükler. Glukom tedavisindeki yan etki nedeniyle farkedilmiştir.

Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada (n=22) LT, NB-UVB ve LT+NB-UVB karşılaştırılmış ve 6 ay içinde >%50 repigmentasyona ulaşım değerlendirilmiş. LT ve NB-UVB benzer etkili bulunurken, LT+NB-UVB ile NB-UVB karşılaştırıldığında kombinasyon daha etkili olarak değerlendirilmiştir. (p<0,05)<sup>39</sup>

3 olguluk bir çalışmada 2 ay içinde %20, %50, %90'dan fazla repigmentasyona ulaşılmıştır.<sup>40</sup>

## Girişimsel Tedaviler

### Erbiyum Lazer ile Dermabrazyon

18 olguluk ve 12 hafta süren bir çalışmada, tek tarafa lazer dermabrazyon + her iki tarafa 48 saat sonra başlayan topikal steroid (3hf on, 1 hf off) + her iki tarafa NB-UVB uygulanmış ve >50 repigmentasyona ulaşım değerlendirilmiş. Dermabrazyonlu tarafta %50, diğer tarafta ise %4,2 (p<0,0001) olarak saptanmıştır.<sup>41</sup>

### Fraksiyonel CO2 Lazer

Ç10 NSV olgulu , randomize, hasta kontrollü ve 5ay süreli bir çalışmada, FrCO2 takiben NB-UVB tedavisinin ,tek başına NB-UVB'den daha etkili olduğu bildirilmiştir. Bir başka prospektif, randomize bir çalışmada ise, NB-UVB+klobetazol+FrCO2, NB-UVB+klobetazol'den daha etkili bulunmuş ve ayrıca hasta memnuniyetini de artırmıştır.<sup>42,43</sup>

### Cerrahi Transplantasyon

Geleneksel olarak daha fokal ve stabil olan segmentel vitiligoda tercih edilir. İğne ile melanosit transplantasyonu ('needling') çalışmaları hala sürüyor.

'Split-thickness' ve 'suction blister' deri grefti ile repigmentasyon oranları %80-90 olarak bildirilmiş.

Nonkültüre epidermal hücre süspansiyonu/Melanosit Keratinosit Transplantasyonu ile de 9-12 ayda, lökotrişia'da hastaların %90'dan fazlasında , %50-100 repigmentasyon gözlenmiş.<sup>44</sup>

ReCell transplantasyon metodu (Lazer dermabrazyon+hücre süspansiyon spreyi) da üzerinde çalışılan bir başka yöntemdir.

Epidermal panç greftleme (+fototerapi) ile yapılan retrospektif bir çalışmada (n=30), >600greft uygulanmış ve 10 hafta-takip sonucunda, greft tutma oranı %87 olarak belirtilirken, <20y/boyun/gövdede daha etkili olduğu da bildirilmiştir.<sup>45</sup> Cerrahi tedaviler özellikle segmental ve fokal vitiligoda etkili olabilmesine rağmen, bazı zorluklar kullanımını kısıtlamaktadır. (Pahalı, zaman alıcı, deneyim, personel, özel ekipman, lezyonun boyutu, stabil olması, vb...)

## Medikal ve Cerrahi Tedavi Kombinasyonları

Panç greftleme ve topikal mometazon kullanımı literatürde bildirilmiştir.<sup>46</sup> Bir çalışmada oral prednizolon ve epidermal bül greftleme kombinasyonu segmental vitiligoda kullanılmış. 2 haftalık 20mg/gün prednizolonu takiben greft uygulanmış. Bütün hastalarda 1-2 ayda %90'dan fazla repigmentasyon elde edilmiş.<sup>47</sup>

Çok ince kısmi-kalın deri grefti ve NB-UVB kombinasyon tedavisi ile hastaların %83'ünde %90'dan fazla repigmentasyon görülmüş.<sup>48</sup>

Son yıllarda, vitiligonun kompleks ve multifaktöryel olan patogenezini anlamada önemli aşamalar kaydedilmiştir. Son teori; "belirli mutasyon ve polimorfizm ile predispoze bazı hastalarda, intrinsik metabolik, nöronal ve/veya biyokimyasal kutanöz sorunlar otoimmün melanositik yıkımı tetikliyor" şeklindedir. Sonuç olarak vitiligo'da halen kür mevcut değildir. Medikal, cerrahi ve bunların kombine edildiği tedavilerdeki gelişmeler, her geçen gün hastalığıdaki düzelleme oranlarını artırırken, hastanın yaşam kalitesini de iyileştirmektedir. Halen birçok çalışmanın da sürmesi, vitiligo hastalarının geleceğe daha umutlu bakmasına katkı sağlamaya devam etmekte olmasına rağmen, tedavide başarısızlık oranlarının değişkenliği de göz önüne alındığında, hastaların tedavilerin başında bu konuda da hazırlanması, gerekirse psikolojik destek alınması da önemlidir.

## Kaynaklar

1. Dillon AB, Sideris A, Hadi A, Elbuluk N. Advances in Vitiligo: An Update on Medical and Surgical Treatments. *Journal of clinical and aesthetic dermatology* 2017; 10: 15-28.
2. Rashighi M, Harris JE. Vitiligo Pathogenesis and Emerging Treatments. *Dermatol Clin* 2017; 35: 257-265.
3. Ho N, Pope E, Weinstein M, ve ark. A double-blind, randomized, placebo controlled trial of topical tacrolimus 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% in childhood vitiligo. *Br J Dermatol* 2011; 165: 626-632.
4. Köse O, Arca E, Kurumlu Z. Mometasone cream versus pimecrolimus cream for the treatment of childhood localized vitiligo. *J Dermatolog Treat* 2010; 21: 133-139.
5. Udompataikul M, Boonsupthip P, Siri wattanagate R. Effectiveness of 0.1% topical tacrolimus in adult and children patients with vitiligo. *J Dermatol* 2011; 38: 536-540.
6. Kanwar AJ, Mahajan R, Parsad D. Low-dose oral mini-pulse dexamethasone therapy in progressive unstable vitiligo. *J Cutan Med Surg* 2013; 17: 259-268.
7. Lee DY, Kim CR, Lee JH, Yang JM. Recent onset vitiligo treated with systemic corticosteroid and topical tacrolimus: need for early treatment in vitiligo. *J Dermatol* 2010; 37: 1057- 1059.
8. Song X, Xu A, Pan W, ve ark. Minocycline protects melanocytes against H2O2-induced cell death via JNK and p38 MAPK pathways. *Int J Mol Med* 2008; 22: 9-16.

9. Parsad D, Kanwar A. Oral minocycline in the treatment of vitiligo—a preliminary study. *Dermatol Ther* 2010; 23: 305–307.
10. Singh A, Kanwar AJ, Parsad D, Mahajan R. Randomized controlled study to evaluate the effectiveness of dexamethasone oral minipulse therapy versus oral minocycline in patients with active vitiligo vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80: 29–35.
11. Feily A, Baktash D, Mohebbipour A, Feily A. Potential advantages of simvastatin as a novel anti-vitiligo arsenal. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 1982–1983.
12. Namazi MR. Statins: novel additions to the dermatologic arsenal? *Exp Dermatol* 2004; 13: 337–339.
13. Agarwal P, Rashighi M, Essien Ki, ve ark. Simvastatin prevents and reverses depigmentation in a mouse model of vitiligo. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 1080–1088.
14. Noël M, Gagné C, Bergeron J, ve ark. Positive pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitor on vitiligo. *Lipids Health Dis* 2004; 3: 7.
15. National institutes of Health. Bethesda, Md: [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).
16. Alghamdi K, Khurram H. Methotrexate for the treatment of generalized vitiligo. *Saudi Pharm J* 2013; 21: 423–424.
17. Singh H, Kumaran MS, Bains A, Parsad D. A randomized comparative study of oral corticosteroid minipulse and low-dose oral methotrexate in the treatment of unstable vitiligo.
18. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: a pathogenesis-directed therapy. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 1110–1112.
19. Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, ve ark. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (aa). *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 370–371.
20. Singh S, Khandpur S, Sharma VK, Ramam M. Comparison of efficacy and side-effect profile of oral PUVA vs. Oral PUVA sol in the treatment of vitiligo: a 36-week prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 1344–1351.
21. El Mofty M, Bosseila M, Mashaly HM, ve ark. Broadband ultraviolet a vs. psoralen ultraviolet a in the treatment of vitiligo: a randomized controlled trial. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 830–835.
22. Bansal S, Sahoo B, Garg V. Psoralen narrowband UVB phototherapy for the treatment of vitiligo in comparison to narrowband UVB alone. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013; 29: 311–317.
23. El-Zawahry BM, Bassiouny DA, Sobhi RM, ve ark. A comparative study on efficacy of UVA1 vs. narrow-band UVB phototherapy in the treatment of vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012; 28: 84–90.

24. Sapam R, Agrawal S, Dhali TK, Systemic PUVA vs. narrowband UVB in the treatment of vitiligo: a randomized controlled study. *Int J Dermatol* 2012; 51: 1107–1115.
25. Siadat AH, Zeinali N, İraji F, ve ark. Narrow-band ultraviolet B versus oral minocycline in treatment of unstable vitiligo: a prospective comparative trial. *Dermatol Res Pract* 2014; 240856.
26. Shi Q, Li K, Fu J, ve ark. Comparison of the 308-nm excimer laser with the 308-nm excimer lamp in the treatment of vitiligo—a randomized bilateral comparison study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013; 29: 27–33.
27. Do JE, Shin JY, Kim D-Y, ve ark. The effect of 308nm excimer laser on segmental vitiligo: a retrospective study of 80 patients with segmental vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011; 27: 147–151.
28. Verhaeghe E, Lodewick E, Van Geel N, Lambert J. Inpatient comparison of 308-nm monochromatic excimer light and localized narrow-band uVB phototherapy in the treatment of vitiligo: a randomized controlled trial. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2011; 223: 343–348.
29. Majid I. Does topical tacrolimus ointment enhance the efficacy of narrowband ultraviolet B therapy in vitiligo? A left-right comparison study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010; 26: 230–234.
30. Nordal EJ, Guleng GE, Rönnevig JR. Treatment of vitiligo with narrowband-UVB (t101) combined with tacrolimus ointment (0.1%) vs. placebo ointment, a randomized right/left double-blind comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1440–1443.
31. Akdeniz N, Yavuz IH, Gunes Bilgili S, ve ark. Comparison of efficacy of narrow band uVB therapies with UVB alone, in combination with calcipotriol, and with betamethasone and calcipotriol in vitiligo. *J Dermatol Treat* 2014; 25: 196–199.
32. Nisticò S, Chiricozzi A, Saraceno R, ve ark. Vitiligo treatment with monochromatic excimer light and tacrolimus: results of an open randomized controlled study. *Photomed Laser Surg* 2012; 30: 26–30.
33. Huilan Y, XiaoYan H, JianYong F, ZongRong L. Combination of 308-nm excimer laser with topical pimecrolimus for the treatment of childhood vitiligo. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 354–356.
34. Jang YH, Jung S-E, Shin J, Kang HY. Triple combination of systemic corticosteroids, excimer laser, and topical tacrolimus in the treatment of recently developed localized vitiligo. *Ann Dermatol* 2015; 27: 104–107.
35. National institutes of Health. Bethesda, Md: [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).
36. Goren A, Salafia A, McCoy J, ve ark. Novel topical cream delivers safe and effective sunlight therapy for vitiligo by selectively filtering damaging ultraviolet radiation. *Dermatol Ther* 2014; 27: 195–197.

37. Grimes PE, Hamzavi I, Lebwohl M, ve ark. The efficacy of afamelanotide and narrow-band UV-B phototherapy for repigmentation of vitiligo. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 68–73.
38. Lim HW, Grimes PE, Agbai O, ve ark. Afamelanotide and narrowband uV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 42–50.
39. Anbar TS, El-ammawi TS, Abdelrahman AT, Hanna MR. The effect of latanoprost on vitiligo: a preliminary comparative study. *Int J Dermatol* 2015; 54: 587–593.
40. Noh S, Kim TG, Oh SH. Three cases of vitiligo showing response to application of latanoprost. *Korean J Dermatol* 2010; 48: 350–353.
41. Bayoumi W, Fontas E, Sillard L, ve ark. Effect of a preceding laser dermabrasion on the outcome of combined therapy with narrowband ultraviolet B and potent topical steroids for treating nonsegmental vitiligo in resistant localizations. *Br J Dermatol* 2012; 166: 208–211.
42. Shin J, lee JS, Hann S-K, Oh SH. Combination treatment by 10 600 nm ablative fractional carbon dioxide laser and narrowband ultraviolet B in refractory nonsegmental vitiligo: a prospective, randomized half-body comparative study. *Br J Dermatol* 2012; 166: 658–661.
43. Vachiramon V, Chaiyabutr C, Rattanaumpawan P, Kanokrunsee S. Effects of a preceding fractional carbon dioxide laser on the outcome of combined local narrowband ultraviolet B and topical steroids in patients with vitiligo in difficult-totreat areas. *Lasers Surg Med* 2016; 48: 197–202.
44. Gan EY, Van Geel N, Goh BK. Repigmentation of leucotrichia in vitiligo with noncultured cellular grafting. *Br J Dermatol*.
45. Feetham HJ, Chan JL, Pandya AG. Characterization of clinical response in patients with vitiligo undergoing autologous epidermal punch grafting. *Dermatol Surg*. 2012; 38: 14–19.
46. Saldanha KDD, Machado Filho Cdas, Paschoal FM. Action of topical mometasone on the pigmented halos of micrografting in patients with vitiligo. *An Bras Dermatol* 2012; 87: 685–690.
47. Lee DY, Lee KJ, Choi SC, Lee JH. Segmental vitiligo treated by the combination of epidermal grafting and systemic corticosteroids. *Dermatol Surg* 2010; 36: 575–576.
48. Majid I, Imran S. Ultrathin splitthickness skin grafting followed by narrowband uVB therapy for stable vitiligo: an effective and cosmetically satisfying treatment option. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78: 159–164.





## Dermatolojide Zorluklar -2

# Palmoplantar Siğillerde Tedavi Başarısı

Arzu Kılıç

### Giriş

Siğiller (verrukalara) deri ve mukozaların human papilloma virüs (HPV) ile infeksiyonu sonucu gelişen ve sık görülen lezyonlardır. Günümüzde 100'den fazla farklı HPV tipi saptanmıştır. Genel olarak siğillerin toplumda görülme sıklığı %10 oranındadır. Erkek ve kadınlarda eşit oranda görülürler.<sup>1-3</sup>

Siğillerin klinik özellikleri çoğunlukla etken olan HPV tipine, infeksiyon bölgesine ve konağın bağışıklık durumuna bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bunlar: Verruca vulgaris, verruca plantaris, verruca plana, verruca filiformis ve verruca anogenitalis olarak sayılabilir.<sup>1</sup>

HPV'ye yönelik çok çeşitli tedaviler kullanılmakla birlikte henüz spesifik bir antiviral ajan geliştirilememiştir.<sup>1,4</sup> Çocuklarda siğillerin %40'ı kendiliğinden gerileyebilmektedir.<sup>5-8</sup>

### Plantar Siğiller (Verruca plantaris)

Ayak tabanında yerleşen siğillerin nedeni daha çok HPV tip 1, tip 2, tip 4, tip 27 ve tip 57'dir.<sup>6-8</sup> Plantar bölgedeki siğillerin ayırıcı klinik özelliği çok sayıda sert, kalın papüller şeklinde gözlenmesi ve lezyonların birleşip büyük bir plak oluşturabilme özelliğidir. Bu büyük plak tip "mozaik siğil" olarak adlandırılırlar. Bu plak kalın, sert ve sarımsı özellikte olup normal plantar dermatoglik yapıyı bozar. Myrmecia (karınca yuvası) ise plantar siğillerde görülen özel klinik bir tablo olup, derin yerleşimli ve endofitik bir lezyondur. Lezyon üzerindeki keratin tabakası daha kalın ve lezyon yerleşimi daha derin olduğundan bu tip klinik tabloda tedavi, diğerlerine oranla daha güçtür. Plantar bölgede lezyonlar genellikle topuk ve metatarslar gibi basınca maruz kalan alanlarda izlenir ve üzerlerine basıldığı zaman ağrıya neden olurlar. Ortopedik problemler ve maserasyon siğillerin yayılmalarında önem taşır.<sup>7,8</sup> Plantar siğillerin prognozu değişken olup, küçük çocuklarda 2 yıl içinde kendiliğinden gerileme görülebilir.<sup>4,5</sup> Erişkin yaşta ise daha uzun bir seyir görülebilmektedir.<sup>4</sup> Plantar siğillerde tedavi diğer siğillere göre daha güçtür.<sup>1,4,8</sup>.

### Palmar ve Plantar Siğillerde Tedavi Seçenekleri

Palmar ve plantar siğillerde tedavide kullanılan pek çok tedavi ajanı bulunmaktadır. Ancak literatür incelendiğinde bu konuyla ilgili yayınların çoğunlukla vaka serileri, gözlem çalışmaları, açık etiketli ve retrospektif çalışmalar oldukları görülmüştür.<sup>1,2,4,9</sup> Tedavi ajanlarının etkinliğini değerlendiren randomize ve kontrol grubu olan çalışma sayısı oldukça azdır. Yani palmar ve plantar siğillerde tedavi etkinliğini değerlendiren kanıt düzeyi yüksek yayın sayısı halen yeterli değildir.<sup>4,9</sup>

---

Prof. Dr. Arzu Kılıç, *Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Balıkesir.*

E-Posta: kilicarzu@gmail.com

Yapılan yayınlar incelendiğinde plantar siğiller genel siğillere göre tedaviye daha dirençlidir. Bunun bir nedeni plantar bölge stratum korneum tabakasının kalın olmasıdır. Palmoplantar siğillerin tedavisindeki diğer bir zorluk da hastalığın tedavi sürecinin uzun olması ve hasta uyumu gerektirmesidir. Uygulanabilecek tedavilerin ise sıklıkla birden çok seans gerektirmesi, özellikle pediatrik yaş grubundaki hastalarda tedavi uyumsuzluğuna yol açması ve siğillerin nüks sıklığı gibi bazı sorunlar tedavideki zorlukları oluşturur.

7-9

Bu derlemede öncelikli olarak palmar ve plantar siğillerde kullanılan tedavi ajanları ve bunların başarı oranlarından bahsedilecektir. Tedavi ajanlarından bahsedilirken öncelikle palmar ve plantar siğillerde başarı oranını gösteren yapılmış randomize kontrollü çalışmalar ele alınacak, eğer o tedavi ajanı ile ilgili randomize kontrollü çalışma mevcut değilse kontrol grubu olan çalışmalar ya da açık etiketli çalışmalar ya da güncel vaka serilerinden bahsedilecektir. Kutanöz siğillerde sıklıkla kullanılan tedaviler tablo 1'de gösterilmiştir:

### Salisilik Asit

Ekstragenital kutanöz siğillerde tedaviyi değerlendiren Cochrane derlemesi salisilik asit (SA) ile yapılan topikal tedavinin güvenli ve etkili olduğunu bildirmiştir.<sup>9</sup> SA'nın epidermal

**Tablo 1.** Kutanöz Siğillerde Kullanılan Tedavi Ajanları<sup>1-5</sup>

<b>Dekstrüktif tedaviler</b>	Kimyasal dekstrüktif tedaviler	Salisilik asit Monokloroasetik asit Trikloroasetik asit Kantaridin
	Fiziksel dekstrüktif tedaviler	Kriyoterapi Lazer Fotodinamik tedavi
<b>İmmün sensitizasyonu arttırıcı ajanlar</b>	Kontakt duyarlandırıcılar	Difenilsipron Skuarik asit dibütül ester
	İntralezyonel İmmünoterapi	Kandida antijeni Kızamık-kabakulak-kızamıkçık aşısı PPD
	İmikimod	
<b>Virüsidal ajanlar</b>	Sidofovir	
	İnterferon	
<b>Antimitotik ajanlar</b>	5-fluourasil	
	Bleomisin	
	Podofilotoksin	

hücrelerin eksfoliasyonunu arttırarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra konağın immünesini de uyarıcı etkisi bulunmaktadır.<sup>4</sup> Genellikle topikal SA plantar ve periungal siğiller gibi daha kalın siğillerin tedavisinde kullanılır.<sup>1-4</sup> Solüsyon ya da flaster gibi çeşitli formları bulunmaktadır.<sup>1,4</sup> Palmar ya da plantar siğilin üzerine çevre doku korunacak şekilde günde 2 ya da 3 kez uygulanabilir. Her SA uygulanması öncesinde siğilin üzerindeki beyaz ilaç kalıntısının uzaklaştırılması ve ardından palmar ya da plantar bölgenin ılık suda 5 dakika bekletilerek kurutulduktan sonra topikal SA'nın yeniden uygulanması tedavinin etkinliğini arttırır. Tedavinin maksimum süresi yaklaşık 12 hafta olarak kabul edilir.<sup>1</sup> Basit siğillerin tedavisinde topikal SA plaseboya göre üstün bulunmuştur.<sup>4,5,9</sup> 2011'de 5 çalışmayı içeren bir metaanalizde topikal SA'nın plaseboya göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>10</sup> Plantar siğillerde yakın zamanda yapılan iki randomize kontrollü çalışmadan aşağıda kısaca bahsedilecektir. Topikal SA'in yan etkileri arasında irritasyon ve soyulma sayılabilir.<sup>1,2,4</sup>

Plantar siğillerde topikal SA etkinliğini değerlendiren çalışmalardan ilki 2011 yılında Bruggink ve ark. nin çalışmalarıdır. Bu çalışmaya birinci basamakta görülen 250 hasta dahil edilmiş ve bu hastalar 3 gruba ayrılarak bir gruba siğillere %40 topikal SA, bir gruba 2 haftada bir kriyoterapi uygulanmış ve üçüncü gruba da tedavisiz izlem uygulanmıştır. Tüm siğiller için tam kür oranları sırasıyla %15, %49 ve %7 olarak bulunmuştur. Plantar siğillerde tam kür oranları ayrıca değerlendirildiğinde ise başarı oranları %33, %30 ve %23 olarak bulunmuştur. Yani 12. haftada plantar siğillerde 3 tedavi kolu arasında tedavi etkinliği açısından fark tespit edilmemiştir. Bu çalışmada ellerde yerleşen siğillerin tedavisinde kriyoterapi daha etkili bulunmuşken plantar siğillerde her iki tedavi yönteminin de kürde çok etkili olmadığı görülmektedir.<sup>11</sup>

Cockayne ve ark.nin yaptıkları randomize kontrollü çalışmalarında plantar siğilleri olan 240 hasta dahil edilmiş. Bir gruba topikal %50 SA uygulanırken diğer gruba 2-3 hafta ara ile kriyoterapi uygulanmıştır. 12. haftada tam kür oranları değerlendirildiğinde her iki grupta başarı oranı %14 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda plantar siğillerde her iki tedavi ajanının etkinliği benzer ve düşük etkili olarak bildirilmiştir.<sup>12</sup>

## Kriyoterapi

Likit nitrojen en fazla tercih edilen kriyojendir. Etki mekanizması kutanöz siğillerde hücre içi ve hücre dışı buz oluşumu, hücre membranı ve organellerde buz oluşumu, hücre membranı ve organellerde bozulma ve hücre ölümü ile sonuçlanan soğuk hasardır. Kriyoterapi 1-3 hafta aralıklarla her seansta 5-20 sn ve çevre dokuya 1-2 mm genişlik olacak şekilde yapılmalıdır. İşlem pamuk bir uçla yapılabileceği gibi sprey olarak da tercih edilebilir.<sup>1,4,5</sup> Plantar siğillerde SA ve kriyoterapi etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda kriyoterapi ve topikal SA arasında kür anlamında farklılık saptanmamıştır.<sup>9,11,12</sup>

## Monokloroasetik Asit

Monokloroasetik asit (MCA) uzun yıllardır podiatrist ve dermatologlar tarafından biliniyor olsa da güçlü koroziv asidik özelliği ve hastanın kendi kendine kullanımı için uygun olmaması nedenleriyle eczanelerde rutin olarak bulunabilen bir ajan değildir.<sup>2,4</sup>

Bruggink ve ark.ları plantar siğilli olgularda yaptıkları multimerkezli, randomize, paralel grup içeren çalışmalarında monokloroasetik asit (MCA) ve kriyoterapi+SA kombinasyonu tedavilerini karşılaştırmışlardır. 415 hastanın 188'i basit siğil, 227'si ise plantar siğillerden oluşan çalışma gruplarında 13.haftadaki tam kür oranı plantar siğillerde MCA uygu-

lanan grupta %46 iken kriyoterapi+SA uygulanan grupta %39 olarak saptanmış, her 2 grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bununla birlikte yazarlar MCA'nın plantar siğillerde kriyoterapi ile karşılaştırılabilir etkinliği, daha az tedavi seansı gerektirmesi ve daha az ağrıya neden olması nedeniyle tercih edilebilir bir ajan olduğunu savunmuşlardır.<sup>13</sup>

### **Trikloroasetik Asit**

Hücrelerde protein yapısını bozarak doku hasarı oluşturan bir ajandır. Randomize ve kontrollü olmasa da bir çok çalışmada basit ve genital siğillerde trikloroasetik asit (TCA) tedavisinin etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>2-4</sup> Cengiz ve ark.ları plantar siğillerde yaptıkları randomize kontrollü çalışmalarında bir gruba %40 oranında TCA solüsyonu haftada bir uygulanırken (maksimum 4 seans) diğer gruba 2 haftada bir kriyoterapi uygulanmış. 4.haftada yapılan değerlendirmede TCA grubunda olguların %20'sinde tam yanıt elde edilirken kriyoterapi grubunda bu oran %3.3 olarak belirtilmiştir.<sup>14</sup>

### **Glikolik Asit**

Peeling ajanı olarak kullanılan alfa hidroksi asittir. Yassı ve basit siğillerde kullanımına ilişkin birkaç yayın mevcuttur.<sup>1,4</sup> Plantar siğilleri olan 3 olguda yapılan çalışmada günde 1-3 kez %25-50 konsantrasyonlarda uygulanan glikolik asit solüsyonu ile yapılan tedavi sonucunda tüm olgularda 15-60 hafta arasında tam remisyon sağlanmıştır.<sup>15</sup>

### **Pirüvik Asit**

Pirüvik asit (PA) peeling ajanı olarak kullanılır. <sup>4, 16</sup> Yeni yayınlanan randomize kontrollü bir çalışmada plantar siğillerde topikal %70 PA ve topikal %16.7 SA'nın etkinliği karşılaştırılmıştır. Her 2 topikal ajanın da günde iki kez uygulandığı bu çalışmada 2. ayda yapılan değerlendirmede her iki tedavi grubu arasında siğil sayısında-boyutunda azalma, tedavi yan etkileri ve rekürrens açısından fark saptanmamıştır. Yazarlar topikal PA ve SA asitin plantar siğillerde benzer etkinliğe sahip olduğunu belirtmişlerdir.<sup>16</sup>

### **Kantaridin**

Kantaridin %0.7-1 oranında aseton ya da alkol içinde formüle edilmiştir. Kantaridin uygulama ile epidermiste proteaz aktivitesi sonucunda desmozomal bağlantılarda ayrışma ve akantoliz gözlenir.<sup>4,17</sup>

Çalışmalarda kantaridin özellikle periungal ve palmar siğillerde %80'nin üzerinde başarı etkinliği gösterilmiştir. Kantaridin oral ya da yanlış kullanımı ölümle sonuçlanabilir, bu nedenle mutlaka doktor kontrolünde uygulanmalıdır.<sup>1-4</sup> Topikal kantaridin uygulanması ile ilgili protokoller yani ilacın bekleme süresi, oklüzyon süresi uygulama öncesi predebridman, tedaviler arası geçen süre konusunda standardizasyon yoktur.<sup>9</sup> Genel olarak uygulama sonrası siğilin üzeri kapatılmalı ve 2-12 saat sonra lezyonun üzeri açılarak o bölge yıkanmalıdır. Uygulamadan yaklaşık 24-48 saat sonra bül oluşumu görülecektir. Daha uzun süren uygulamalarda ya da oklüzyon süresi arttıkça bül gelişim riski de artar. Tedavi edilen bölgenin iyileşme süresi yaklaşık olarak 4 ile 7 gündür. Tekrarlanacak kantaridin uygulamaları arasındaki süre en az 2-4 hafta olmalıdır. Topikal kantaridin yüzde, genital, perianal bölge siğillerinde ve mukozal membranlarda kontrendikedir. Eğer uygun

ve dikkatli bir şekilde uygulanırsa yan etkileri oldukça azdır. Görülebilecek yan etkiler arasında yanma, eritem, ağrı ve kaşıntı yer almaktadır.<sup>1-17</sup>

Kantaridinin plantar siğillerde kullanımı ile ilgili olarak son yıllarda yapılmış iki çalışmadan söz edilecektir.

Kaçar ve ark.ları çalışmalarına 134 plantar siğili olan toplam 26 hasta dahil etmişlerdir. Hastaların bir grubuna topikal %1'lik kantaridin-%5'lik podofilotoksin-%30'luk salisilik asit (KPS) uygulanırken diğer gruba 2 hafta ara ile maksimum 5 seans kriyoterapi tedavisi uygulanmıştır. Tam kür açısından her iki grup karşılaştırıldığında topikal KPS uygulanan grupta başarı oranı %100 olarak saptanırken kriyoterapi yapılan grupta başarı oranı %41.7 olarak bulunmuştur.<sup>18</sup>

Lopez Lopez ve ark.nın dirençli plantar siğilleri olan 75 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında 75 hastanın 54'ünde (%72) tek kür KPS uygulaması ile siğillerde tam gerileme izlenirken kalan 21 hastada ikinci KPS uygulaması gerekmiştir. Bu çalışmada en fazla gözlenen yan etki olguların %81.3'ünde ağrı ve %15'inde ise bül gelişimi olarak bildirilmiştir.<sup>19</sup>

## Podofilotoksin

Podofilin derivesi olup Podophyllum peltatum köklerinde bulunan bir reçinedir. Antimitotik bir ajandır, hücre siklusunu hasarlayarak HPV infekte hücrelerde nekroza neden olur. Yüksek konsantrasyonlarda ve geniş alanlarda kullanılırsa sistemik yan etkilere neden olabilir ve gebelerde kontrendikedir.<sup>2-4</sup> Sıklıkla anogenital siğillerde kullanılır, kutanöz siğillerde başarı oranı ile ilgili yayınlar yetersizdir.<sup>2,3</sup> Çok eski açık etiketli bir çalışmada plantar siğili olan 40 hastada %25'lik podofilin sıvı parafin içinde topikal olarak uygulanmış ve 3. ayda %67 oranında başarı bildirilmiştir.<sup>20</sup> Bunun dışında kantaridin başlığı altında bahsedildiği gibi plantar siğillerde topikal kantaridin-podofilin ve salisilik asit kombinasyonunun kullanımına ilişkin birkaç yayın bulunmaktadır.<sup>18,19</sup> Becerro de Bengoa Vallejo ve ark. nın yaptıkları plantar siğilleri olan 144 hastada topikal podofilotoksin ve salisilik asit kombinasyonu kullanımı sonucu 6 hafta sonunda hastalarda %95.8 oranında tam kür elde edilmiştir.<sup>21</sup>

## 5-Fluorourasil (5-FU)

DNA ve RNA sentezini bozarak hücre bölünmesini ve proliferasyonunu durduran antimitotik bir ajandır. Topikal ya da intralezyonel olarak uygulanabilir. Topikal formu günde bir ya da iki kez 6 hafta boyunca, intralezyonel formu ise haftada bir 3 mg/mL olacak şekilde maksimum 6 hafta olacak şekilde uygulanır.<sup>1-3</sup>

İşçimen ve ark. nın prospektif, plasebo kontrollü randomize çalışmalarında intralezyonel 5-FU+lidokain+epinefrin tedavisi ile plasebo karşılaştırılmış ve tüm siğiller değerlendirildiğinde tedavi uygulanan grupta kür oranı %70 diğer grupta ise %29 olarak bildirilmiştir. Plantar verrüler için tam kür oranları 5-FU uygulanan grupta %54 iken plasebo grubunda %19 olarak saptanmıştır.<sup>22,23</sup>

Çift kör kontrollü bir çalışmada 5-FU %5'lik krem günde bir kez olmak üzere 4 hafta oklüzyon ile el ve ayak siğillerinin bir yarısına uygulanırken diğer yarısına plasebo uygulanmıştır. Tedavi sonunda 5-FU uygulanan taraftaki siğillerin %60'ı gerilerken plasebo uygulanan tarafta bu oran %17 oranındadır.<sup>22</sup> Plantar siğillerde yapılan prospektif, ran-

domize kontrollü bir diğer çalışmada da topikal 5-FU ile tedavi edilen grupta başarı oranı %95 iken plasebo ile tedavi edilen grupta bu oran %10 olarak bildirilmiştir.<sup>24</sup>

Luk ve ark.nın yaptıkları çift kör, randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 80 siğili olan hasta dahil edilmiş. Hastalar randomize olarak 2 gruba ayrılmış, her iki gruba da 3 haftada bir kriyoterapi uygulanmış. Gruplardan birine kriyoterapi seansları arasında günde iki kez topikal 5-FU uygulanırken diğer gruba günde iki kez plasebo krem uygulanmış. Tedavi etkinliği açısından kriyoterapi+5-FU ve kriyoterapi+plasebo grupları arasında fark saptanmamış. Bu çalışma tüm siğilleri kapsayan bir çalışma olup yazarlar sonuçların içinde siğil alt tiplerine göre oran bildirmemişlerdir. Yazarlar topikal 5-FU uygulamanın siğilde kriyoterapi tedavisinin kür oranına ek bir fayda sağlamadığını bildirmişlerdir.<sup>25</sup>

## Bleomisin

Bleomisin antitümöral, antiviral ve antibakteriyel özellikleri mevcut olan bir tedavi ajanıdır. Kutanöz siğillerin tedavisinde 40 yıldan beri kullanılmaktadır. Bleomisinin siğil içine intralezyonel uygulanımı sonrası 1-2 gün sonra ağrı ve nekroz gelişimi ve sonraki birkaç günde ayrılma görülür.<sup>1,2</sup> Bleomisin ile ilgili çoğu yayın açık etiketli çalışmalar ve vaka serileridir.

Soni ve ark. ları palmoplantar ve periungal siğilleri olan 50 hastayı iki gruba ayırarak bir gruptaki siğillere intralezyonel bleomisin (1 mg/mL) diğer gruba ise normal salin intralezyonel 2 haftada bir olacak şekilde maksimum 2 seans uygulamışlardır. 12. haftada tüm siğillerdeki kür oranı değerlendirildiğinde intralezyonel bleomisin uygulanan grupta %96.47 iken diğer grupta %11.11 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada palmar siğillerde intralezyonel bleomisin enjeksiyonu sonrası kür oranı %96.15 iken plasebo uygulamada bu oran %13.04'dür. Plantar siğillerde intralezyonel bleomisin enjeksiyonu sonrası kür oranı %96 iken plasebo grubunda bu oran %9.09'dur.<sup>26</sup>

Agius ve ark.ları dirençli plantar siğilleri olan 47 hastayı (toplam siğil sayısı: 138) çalışmalarına dahil etmişler ve dermojet (mezoterapi tabancası) ile intralezyonel bleomisin (1U/mL) 5 hafta aralıklarla toplamda 25 hafta uygulanmıştır. İlk bleomisin uygulaması sonrası 138 siğilden 71'inde (%51.5) tam remisyon gözlenmiştir. Beşinci uygulama sonrasındaki tam kür oranı %77.5 olarak değerlendirilmiştir. Hastaların hiçbirinde sistemik yan etki saptanmadığı bildirilmiştir.<sup>27</sup>

Konicke ve Olasz'ın çeşitli tedavilere rağmen dirençli plantar siğili olan 3 hastalarına 1 cm çaplı-2 mm derinliğinde 2-3 dakika süreyle mikroigneleme ve hemen arkasından topikal 1 U/mL bleomisin uygulamışlar ve 2-4 hafta ile uyguladıkları 4 tedavi seansı sonrası tam kür elde etmişlerdir.<sup>28</sup>

## Sidofovir

DNA polimerazı yarışmalı olarak inhibe eden asiklik nükleozid analogudur. Hem viral hem sellüler DNA polimerazı inhibe ederek replikasyonu durdurur. Günümüzde FDA tarafından HIV'li hastalarda CMV retinitinde endikasyonu olan bu ilaç endikasyon dışı olarak oral mukoza, eller, anogenital siğiller ya da dirençli siğillerde de denenmiştir. Önerilen uygulama şekli %1-3'lük topikal formudur. Eğer 10 hafta kullanım sonrası yanıt yoksa tedavi kesilmelidir. Literatürde topikal, intralezyonel ve intravenöz uygulamaya ilişkin yayınlar bulunmaktadır. Topikal uygulamayla en sık gözlenen yan etkiler uygulama bölgesinde ağrı, pruritus ve döküntüdür. İntralezyonel uygulama sonrası gözlenebilecek yan

etkiler ise enjeksiyon yerinde ağrı, yanma hissi, kaşıntı, eritem ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon'dur.<sup>1-5,29</sup> Palmar ve plantar siğillerle ilişkili mevcut yayınlar vaka raporları ve vaka serileri şeklindedir. Bu yayınlara örnek olabilecek plantar siğillerde sidofovir kullanımıyla ilişkili 2 yeni yayından aşağıda söz edilmiştir. Sidofovirin palmar ve plantar siğillerdeki etkinliğini netleştirmek için daha fazla sayıda yayına ihtiyaç vardır.

Padilla Espana ve ark. nın yayınladıkları retrospektif gözlemsel çalışmalarında diğer tedavilere dirençli immünokompetent 126 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 41'inde periungal siğiller, 42'sinde plantar siğiller, 10'unda anogenital siğiller ve 41'inde diğer bölgelerde siğiller mevcuttu. Topikal %3'lük sidofovir kullanımı sonrası (bazı hastalarda günde bir, bazı hastalarda günde iki uygulama) 12. haftada tüm olguların % 53.2'sinde tam yanıt gözlenirken %27.8'inde kısmi yanıt saptamışlardır. Plantar siğillerde başarı oranı %81; bunların içinde tam kür oranı ise %57.1 olarak bildirilmiştir.<sup>30</sup>

Moore ve Kovarik diğer tüm tedavilere dirençli bir olguda 3 mL intralezyonel sidofovir (75 mg/mL aküöz solüsyon) (0.75 mgL sidofovir/2.25 mL salin) lezyon içine toplam 4 kür olarak (2 ay içinde) enjekte ederek tedavide tam kür sağlamışlardır.<sup>31</sup>

### Kontakt İmmünoterapi

Sıklıkla difenilsipron (DPCP) ya da skuarik asitdibütil ester (SADBE) ile uygulanan kontakt immünoterapi uygulama yerinde lokal geç tip hipersensitivite reaksiyonuna neden olarak lokal immün yanıtı indüklediği düşünülmektedir.<sup>2,3,5</sup>

48 hastayı içeren 8 yıllık retrospektif bir derlemede tüm siğillerde başarı oranı %88 olarak bildirilmiştir. 2 yıllık takip süresince hiçbir olguda rekürrens izlenmemiştir.<sup>32</sup>

Song Kang ve ark.nın 143 hastada (toplam 183 siğil) yaptıkları çalışmalarında hastaları 20 yaş üstü ve altı olarak iki gruba ayırmışlar ve hastaları %0.1'lik DPCP ile sensitize ettikten 2 hafta sonra %0.1'lik DPCP solüsyonunu siğillerin üzerine uygulayarak hastaları 2 haftada bir takibe almış ve sensitizasyon derecesine göre uygulamayı aynı dozda ya da doz arttırarak sürdürmüşlerdir. Sonuçlar değerlendirildiğinde tüm siğillerde kür oranı %88.3 olarak bildirilmiştir. Tam kür için geçen süre 20 yaş altı için  $17.72 \pm 2.69$  hafta iken, 20 yaş üstü olgularda  $22.92 \pm 2.59$  hafta olarak bildirilmiştir ( $p < 0.05$ ). Yazarlar her iki grup arasında kür oranı açısından fark saptamamışlardır. Palmoplantar siğiller olarak ele alındığında ise kür oranı %87.2 olarak tespit edilmiş ve 20 yaş altı ve üstü her iki grup arasında kür açısından etkinlik farkı bildirmemişlerdir.<sup>33</sup>

Upitiv ve Krol çalışmalarında dirençli palmoplantar ve periungal siğilleri olan ve sensitizasyon sonrası çalışmaya dahil edilen 154 hastada DPCP tedavisi sonrası tam kür oranını %87.7 olarak saptanmıştır. Hastalar yaklaşık 6 ay süresince ortalama 5 seans tedavi almışlardır. Hastalarda gözlenen yan etkiler pruritus, bül gelişimi ve ekzematöz reaksiyon gibi lokal etkiler olup hiçbir hastada skar oluşumu ya da ağrı gözlenmemiştir. Bu çalışmaya göre DPCP dirençli palmoplantar siğillerde etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir.<sup>34</sup>

Suh ve ark.nın 170 hastayı dahil ettikleri açık etiketli, kontrol grubu olmayan çalışmalarında siğillere uygulanan DPCP tedavisi ile tam kür oranı %82.9 olarak bildirilmiştir. Yazarlar DPCP ile immünoterapi tedavi etkinliğini ellerde lokalize siğillerde ve 20 yaşından küçük hastalarda daha yüksek bulmuşlardır.<sup>35</sup>



Micalı ve ark.nın çalışmalarında dirençli siğilleri olan 188 çocuk hastaya toplam tedavi süresi 10 haftayı geçmeyecek şekilde haftada 2 kez SADBE (%0.03-3) solüsyonu kullanılmış ve olguların %84'ünde tam remisyon elde edilmiştir. İki yıllık takip sonucunda %81.4 olguda relaps gözlenmemiştir.<sup>36</sup>

## İntralezyonel İmmünoterapi

Çeşitli aşılarda immünojenik özellikleri nedeniyle siğillerin tedavilerinde önem taşımaktadırlar. Halen tam olarak etki mekanizmaları anlaşılmamış olsa da geleneksel tedavilere göre etkili ve güvenli olarak kabul edilebilir.<sup>37</sup>

Khozeimeh ve ark.nın 60 basit ve plantar siğilli hastayı dahil ettikleri randomize kontrollü çok yeni çalışmalarında bir gruba intralezyonel kandida antijeni (her 3 haftada bir maksimum 3 seans) verilirken diğer gruba kriyoterapi (maksimum 10 seans) uygulanmıştır. İmmünoterapi uygulanan grupta tam remisyon oranı %76.7 iken kriyoterapi grubunda %56.7 olarak bildirilmiştir. Yazarlar intralezyonel immünoterapinin siğillerin tedavisinde etkili ve daha az uygulama seansı gerektiren bir yöntem olduğunu yayınlamışlardır.<sup>38</sup>

Bir derlemede multipl (>5) veya büyük (>1 cm) siğilleri olan immünkompetent hastalarda kandida antijeni ilk seçenek olarak ya da olgu eğer kriyoterapiye yanıtızsız ikinci seçenek olarak kullanılabilceği belirtilmiştir.<sup>2</sup>

Na ve ark.ları farklı siğillere sahip 136 hastaya kızamık-kabakulak-kızamıkçık (KKK) aşısı kullanarak yaptıkları retrospektif bir çalışmada hastalara 2 haftada bir toplamda 6 seans intralezyonel KKK aşısı uygulamışlardır. Olguların %26.5'inde tam remisyon %25'inde ise kısmi remisyon gözlemişlerdir. Bu çalışmada palmoplantar siğiller için bildirilen kür oranları ise olguların %20.3'ünde tam, %26.6'sında ise kısmi remisyon şeklindedir.<sup>39</sup>

## İmikimod

Genellikle anogenital siğillerde kullanılan bir ajan olan imikimod nongenital siğillerde de denenmiştir. İmikimod başta interferon alfa olmak üzere TNF alfa, IL-12 salınımını ve doğal killer hücre aktivasyonunu stimüle ederek proinflamatuvar cevabı indükler ve topikal immün cevabı modifiye eder.<sup>2,4</sup> Literatürde kutanöz siğillerde topikal imikimod ile yapılmış randomize kontrollü çalışma mevcut değildir. Topikal %5'lik imikimod kremin dirençli periungual ve subungual siğillerde etkinliğini değerlendiren açık etiketli bir çalışmada 16 haftalık takip sonucunda başarı oranı %80 olarak saptanmıştır.<sup>40</sup> Lopez-Gimenez ve ark.ları çeşitli tedavilere rağmen dirençli plantar siğilleri olan 5 hastaya imikimod %5 krem ve petrolatum içinde %17 salisilik asit'i haftada 3 gün uygulayarak 4-8 hafta içinde tüm olgularda tam kür elde etmişlerdir.<sup>41</sup>

Stefanaki ve ark. nın kutanöz siğilleri olan çocuklarda yaptıkları randomize bir çalışmada haftada 5 gün olmak üzere topikal imikimod %5'lik krem+salisilik asit (SA) %15 uygulaması ile 2 haftada bir uygulanan kriyoterapi tedavileri karşılaştırılmıştır. 3. ayın sonunda genel siğillerde yapılan kür değerlendirmesinde imikimod+SA uygulanan grup ile kriyoterapi uygulanan grup arasında etkinlik farkı saptanmamıştır. Plantar siğillerde ise imikimod+SA uygulanan grupta %83.3 oranında tam kür elde edilirken kriyoterapi grubunda bu oran %30 olarak bildirilmiştir. Yazarların da yayınlarında belirttiği gibi bu çalışmanın limitasyonu çalışmalarında plasebonun kullanıldığı kontrol grubu bulunmaması ve siğillerin spontan remisyonu olasılığının ekarte edilemiyor olmasıdır.<sup>42</sup>

## İnterferon

İnterferonlar (IFN) antiviral, antitümöral, antiproliferatif ve immünmodülatuvar özellikler taşıyan doğal endojen sitokinlerdir.<sup>2-4</sup> IFN tedavisi topikal, intralezyonel ya da sistemik kullanılabilir. Basit siğillerde yapılan çalışmalarda IFN tedavisi ile başarılı sonuçlar mevcuttur.<sup>1</sup> Intralezyonel tek doz IFN-alfa'nın (4.5 MÜ) uygulandığı plantar siğili olan hastada IFN tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında IFN uygulanan tek plantar siğili olan grupta tam remisyon %7.2 iken kontrol grubunda tam remisyon saptanmamıştır.<sup>43-45</sup>

## Lazer Tedavisi

Kutanöz siğillerde çeşitli lazer tiplerinin kullanıldığına ilişkin yayınlar mevcuttur.<sup>4,44</sup> Ancak bu yayınların içinde bulunan randomize kontrollü çalışmalar kutanöz siğillerde puls dye (boya) lazeri (PDL) kullanımına ilişkindir. Lazer uygulama protokollerinde farklılıklar tedavide yanıtı etkileyebilmektedir.<sup>44</sup> Passeron ve ark.nın palmoplantar siğillerde yaptıkları randomize, prospektif, plasebo-kontrollü çalışmalarında PDL grubunda tam kür oranı %64 iken plasebo grubunda %13 olarak bildirilmiştir.<sup>45</sup> PDL ile konvansiyonel tedavinin (kriyoterapi ya da kantaridin) karşılaştırıldığı bir başka randomize kontrollü çalışmada tam yanıt PDL grubunda %70, konvansiyonel tedavi grubunda ise %66 olarak bildirilmiştir. PDL'nin tedavi etkinliği konvansiyonel tedaviyle benzerdir.<sup>46</sup> Plantar siğillerde PDL ile Nd:YAG lazerin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada PDL ile tam kür oranı %73.9 iken Nd:YAG lazer ile tam kür oranı %78.3 olarak bulunmuştur.<sup>47</sup> PDL ile Nd:YAG lazerin dirençli siğillerde etkinliğini değerlendiren bir başka karşılaştırmalı çalışmaya en az bir yıl konvansiyonel tedavi almasına rağmen tedaviden yanıt alınamayan 72 hasta dahil edilmiştir. Tam yanıt oranı PDL grubunda %5.1, Nd:YAG grubunda ise %9.1 olarak belirtilmiştir.<sup>48</sup> Dirençli plantar siğillerde kantaridin-podofilin resin-SA (KPS) ile uzun atımlı Nd:YAG lazerin kıyaslandığı yeni bir çalışmada KPS ile tedavi edilen grupta tam remisyon oranı %93, lazer grubunda ise %73 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada konvansiyonel tedavi dirençli plantar siğillerin tedavisinde üstün bulunmuştur.<sup>49</sup>

## Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavinin (FDT) kutanöz ve genital siğillerde etkinliği ile ilgili yayınlar mevcuttur.<sup>4</sup> Topikal FDT'de 5-aminolevulinik asit (5-ALA) lezyonlu bölgeye uygulanarak buradaki hücreler tarafından aktif molekül protoporfirin IX'a dönüştürülür. Işık maruziyeti ile protoporfirin IX aktive olur ve protoporfirin hücrelerin reaktif oksijen türevleri üretmesi ile hücre ölümü gerçekleşir.<sup>3,50</sup> %20 ALA-FDT ile tedavi edilen palmar ve plantar siğilleri olan<sup>45</sup> hastada ALA-FDT ile tedavi edilen grupta 14. haftada kür oranı plasebo-FDT ile tedavi edilen gruba göre belirgin olarak üstün bulunmuştur. (%98'e karşılık %52). Bu çalışmada hastalar tedavi seansları arasında SA ve laktik asit de uygulamışlardır.<sup>51</sup> Çeşitli tedavilere dirençli ayakta lokalize<sup>27</sup> siğili içeren bir başka çalışmada subluminal FDT uygulanmış ve tam remisyon olguların %43'ünde, kısmi remisyon %50'sinde saptanmıştır.<sup>52</sup>

## Diğer

Plantar siğillerde intralezyonel D vitamini uygulamasına ilişkin bir yayında tek ya da multipl siğilleri olan 20 hastanın siğillerine intralezyonel vitamin D3 enjekte edilmiş. Aylık intervallerle maksimum 2 seans yapılan tedavide siğillerin %80'inde tam remisyon saptanmıştır. Bu çalışmada kontrol grubu bulunmamaktadır.<sup>53</sup>

## Hipertermi

Plantar siğili olan 60 hasta lokalize hipertermi+kırmızı ışık ya da plasebo+kırmızı ışık olacak şekilde randomize edilmiş ve lezyonların remisyonunda tedavi başarısı sırasıyla %54'e karşılık %12 olarak bildirilmiştir.<sup>54</sup>

Plantar siğillerde fenol, formik asit, gümüş nitrat, formaldehit, gluteraldehit, topikal vitamin D analogları, ditranol, topikal/sistemik retinoidler, H2 reseptör blokajı yapan sistemik ilaçlar (ranitidin, simetidin..), topikal/sistemik çinko oksit ile yayınlanmış kanıt düzeyi yüksek çalışmalar bulunmadığı için bu ajanlara bu bölümde değinilmeyecektir.

## Sonuç

Plantar siğillerin tedavisinde kullanılacak pek çok seçenek olmakla birlikte çalışmalar sonucunda kanıt düzeyi yüksek etkili tek bir ajan mevcut değildir. Palmoplantar siğillerde tedavi seçenekleri ile yapılan randomize kontrollü çalışma sayısı azdır.<sup>4,9</sup> Yapılan çalışmalarda da tedavi ajanları için uygulanan standart bir protokol/pozoloji belirlenmemiştir.<sup>1,4</sup> Bir hastada tam remisyonu neden olacak tek bir tedavi yöntemi yoktur; tedavi ajanlarının kombine kullanılmaları ya da basamak tedavileri gerekebilir. Ayrıca her bireyin tedaviye yanıtının değişken olduğu göz önünde bulundurulmalı, bu nedenle verilecek tedaviler bireyselleştirilmeli; hasta ve tedavi aşamaları hekim tarafından düzenli olarak takip edilmelidir.

Yukarıda sözü geçen yayınlara dayanılarak ajanların maliyeti ve ulaşılabilirliği de göz önüne alındığında plantar siğillerde tedavide birinci basamak ajan olarak kanıt düzeyinin yüksek olması, ilaca ulaşım kolaylığı, ucuz olması, uygulama kolaylığı ve yan etki azlığı nedeniyle topikal SA seçilebilir. Diğer bir seçenek topikal SA tedavisi ile birlikte ya da tek başına kriyoterapi kullanılabilir. İkinci basamakta topikal ya da intralezyonel 5-FU ya da bleomisin seçilebilir. 3. Basamakta dermatolog tarafından uygulanacak MCA/TCA gibi kuvvetli asitler ya da kantaridin+SA+podofilotoksin denenebilir. 4. Basamakta kontakt ya da intralezyonel immünoterapi, imikimod ya da intralezyonel IFN kullanılabilir. Dirençli olgularda son basamakta lazer tedavisi (PDL), fotodinamik tedavi ya da sidofovir tercih edilebilir.

## Kaynaklar

1. Dall'Oglio F, D'Amico V, Nasca MR, Micali G. Treatment of cutaneous warts. An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13: 73-96.
2. Kollipara R, Ekhlassi E, Downing C, ve ark. Advancements in Pharmacotherapy for Noncancerous Manifestations of HPV. *J Clin Med* 2015; 4: 832-846.
3. Tüzün Y, Küçüktaş M. Ekstragenital verrukalarda topikal tedavi seçenekleri. *Dermatoz* 2010; 1:193-199.
4. Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS ve ark. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. *Br J Dermatol* 2014; 171: 696-712.
5. Bacelieri R, Johnson SM. Cutaneous warts: An Evidence-Based Approach to Therapy. *Am Fam Physician* 2005; 72: 647-652.

6. Vlahovic TC, Khan MT. The Human Papillomavirus and Its Role in Plantar Warts: A Comprehensive Review of Diagnosis and Management. *Clin Podiatr Med Surg* 2016; 33: 337-353.
7. Habif TP: Warts. In: *Clinical Dermatology: A color guide to Diagnosis and Therapy*. Fourth edition. Mosby-Year Book 2004; 368-408.
8. James WD, Berger TG, Elston DM: Viral Diseases. In: *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatol*. Tenth edition. Elsevier 2006; 367-420.
9. Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R. Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 12; CD001781.
10. Kwok CS, Holland R, Gibbs S. Efficacy of topical treatments for cutaneous warts: a meta-analysis and pooled analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2011; 165: 233-246.
11. Bruggink SC, Gussekloo J, Berger MY, ve ark. Cryotherapy with liquid nitrogen versus topical salicylic acid application for cutaneous warts in primary care: randomized controlled trial. *CMAJ* 2010; 182: 1624-1630.
12. Cockayne S, Hewitt C, Hicks K, ve ark. Cryotherapy versus salicylic acid for the treatment of plantar warts (verrucae): a randomised controlled trial. *BMJ* 2011; 342: d3271.
13. Bruggink SC, Gussekloo J, Egberts PF, ve ark. Monochloroacetic acid application is an effective alternative to cryotherapy for common and plantar warts in primary care: A randomized controlled trial. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 1261-1267.
14. Cengiz FP, Emiroglu N, Su O, Onsun N. Effectiveness and safety profile of 40% trichloroacetic acid and cryotherapy for plantar warts. *J Dermatol* 2106; 43: 1059-1061.
15. Hatta J, Mochizuki T. Successful treatment of plantar warts with topical glycolic acid. *J Dermatol* 2017 44: 1346-8138.13783.
16. Shahmoradi Z, Assaf F, Al Said H, ve ark. Topical pyruvic acid (70%) versus topical salicylic acid (16.7%) compound in treatment of plantar warts: A randomized controlled trial. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 113.
17. Torbeck R, Pan M, DeMoll E, Levitt J. Cantharidin: a comprehensive review of the clinical literature. *Dermatol Online* 2014; 20: 13030
18. Kaçar N, Taşlı S, Korkmaz S, ve ark. Cantharidin-podophylotoxin-salicylic acid versus cryotherapy in the treatment of plantar warts: a randomized prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 889-893.
19. Lopez Lopez D, Vilar Fernandez JM, Losa Iglesias ME, ve ark. Safety and effectiveness of cantharidin-podophylotoxin-salicylic acid in the treatment of recalcitrant plantar warts. *Dermatol Ther* 2016; 29: 269-273.
20. DUTHIE DA, McCALLUM DI. Treatment of plantar warts with elastoplast and podophyllin. *Br Med J* 1951; 2: 216-218.

21. Becerro de Bengoa Vallejo R, Losa Iglesias ME, Gómez-Martín B, Sánchez Gómez R, Sáez Crespo A. Application of cantharidin and podophyllotoxin for the treatment of plantar warts. *J Am Podiatr Med Assoc* 2008; 98: 445-450.
22. Hursthouse MW. A controlled trial on the use of topical 5-fluorouracil on viral warts. *Br J Dermatol* 1975; 92: 93-96.
23. Işçimen A, Aydemir EH, Göksügür N, Engin B. Intralesional 5-fluorouracil, lidocaine and epinephrine mixture for the treatment of verrucae: a prospective placebo-controlled, single-blind randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 455-458.
24. Salk RS, Grogan KA, Chang TJ. Topical 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of plantar warts: a prospective, randomized, and controlled clinical study. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 418-424.
25. Luk NM, Tang WY, Tang NL, ve ark. Topical 5-fluorouracil has no additional benefit in treating common warts with cryotherapy: a single-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 394-397.
26. Soni P, Khandelwal K, Aara N, ve ark. Efficacy of Intralesional Bleomycin in Palmo-plantar and Periungual Warts. *J Cutan Aesthet Surg* 2011; 4: 188-191.
27. Agius E, Mooney JM, Bezzina AC, Yu RC. Dermojet delivery of bleomycin for the treatment of recalcitrant plantar warts. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 112-116.
28. Konicke K, Olasz E. Successful Treatment of Recalcitrant Plantar Warts With Bleomycin and Microneedling. *Dermatol Surg*. 2016; 42: 1007-1008.
29. Padilla España L, Del Boz J, Fernández Morano T, ve ark. Topical cidofovir for plantar warts. *Dermatol Ther* 2014; 27: 89-93.
30. Padilla España L, Del Boz J, Fernández-Morano T, ve ark. Recalcitrant warts and topical cidofovir: predictive factors of good response. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1218-1220.
31. Moore E, Kovarik C. Intralesional cidofovir for the treatment of a plantar wart. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 23-24.
32. Buckley DA, Keane FM, Munn SE, ve ark. Recalcitrant viral warts treated by diphenylprone immunotherapy. *Br J Dermatol* 1999; 141: 292-296.
33. Kang HS, Lee MW, Paek JO, Yu HJ, Kim JS. Comparison of cure rates and durations of treatment with diphenylcyclopropenone immunotherapy for warts in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol* 2014; 53: 1293-1298.
34. Uptis JA, Krol A. The use of diphenylcyclopropenone in the treatment of recalcitrant warts. *J Cutan Med Surg* 2002; 6: 214-217.
35. Suh DW, Lew BL, Sim WY. Investigations of the efficacy of diphenylcyclopropenone immunotherapy for the treatment of warts. *Int J Dermatol* 2014; 53: 567-571.
36. Micali G, Nsca MR, Tedeschi A, ve ark. Use of squaric acid dibutylester (SADBE) for cutaneous warts in children. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 315-318.

37. Aldahan Souhail A, MLacker S, Shah VV, ve ark. Efficacy of intralesional immunotherapy for the treatment of warts: A review of the literature. *Dermatol Ther* 2016; 29: 197-207.
38. Khozeimeh F, Jabbari Azad F, Mahboubi Oskouei Y, ve ark. Intralesional immunotherapy compared to cryotherapy in the treatment of warts. *Int J Dermatol* 2017; 56: 474-478.
39. Na CH, Choi H, Song SH, ve ark. Two-year experience of using the measles, mumps and rubella vaccine as intralesional immunotherapy for warts. *Clin Exp Dermatol* 2014; 3: 583-589.
40. Micali G, Dall'Oglio F, Nasca MR. An open label evaluation of the efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant subungual and periungual cutaneous warts. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 233-236.
41. Lopez-Gimenez MT. Five cases of recalcitrant plantar warts successfully treated with imiquimod 5% cream. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104: 640-642.
42. Stefanaki C, Lagogiani I, Kouris A, ve ark. Cryotherapy versus imiquimod 5% cream combined with a keratolytic lotion in cutaneous warts in children: A randomized study. *J Dermatolog Treat* 2016; 27: 80-82.
43. Aksakal AB, Ozden MG, Atahan C, Onder M. Successful treatment of verruca plantaris with a single sublesional injection of interferon-alpha2a. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 16-19.
44. Nguyen J, Korta DZ, Chapman LW, Kelly KM. Laser Treatment of Nongenital Verrucae: A Systematic Review. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 1025-1034.
45. Passeron T, Sebban K, Mantoux F, ve ark. 595 nm pulse dye laser therapy for viral warts: a single-blind randomized comparative study versus placebo. [Article in French]. *Ann Dermatol Venereol* 2007; 134: 135-139.
46. Robson KJ, Cunningham NM, Kruzan KL, ve ark. Pulsed-dye laser versus conventional therapy in the treatment of warts: a prospective randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 275-280.
47. El-Mohamady Ael-S, Mearag I, El-Khalawany M, ve ark. Pulsed dye laser versus Nd:YAG laser in the treatment of plantar warts: a comparative study. *Lasers Med Sci* 2014; 29: 1111-1116.
48. Shin YS, Cho EB, Park EJ, ve ark. A comparative study of pulsed dye laser versus long pulsed Nd:YAG laser treatment in recalcitrant viral warts. *J Dermatolog Treat* 2016;15: 1-6.
49. Ghonemy S. Treatment of recalcitrant plantar warts with Long-Pulsed Nd:YAG Laser versus Cantharidin-podophylline resin-salicylic acid. *J Cosmet Laser Ther* 2017; 10: 1080/14764172.2017.1326608.

50. Wang YS, Tay YK, Kwok C, Tan E. Photodynamic therapy with 20% aminolevulinic acid for the treatment of recalcitrant viral warts in an Asian population. *Int J Dermatol* 2007; 46: 1180-1184.
51. Stender IM, Na R, Fogh H, ve ark. Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double-blind trial. *Lancet* 2000; 355: 963-966.
52. Vogel S, Ruzicka T, Berking C. Subluminescence photodynamic therapy of recalcitrant foot warts. *Br J Dermatol* 2015; 172: 813-816.
53. Aktaş H, Ergin C, Demir B, Ekiz Ö. Intralesional Vitamin D Injection May Be an Effective Treatment Option for Warts. *J Cutan Med Surg* 2016; 20: 118-122.
54. Huo W, Gao XH, Sun XP, ve ark. Local hyperthermia at 44 degrees C for the treatment of plantar warts: a randomized, patient-blinded, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2010; 201: 1169-1172.

## Deri Timörleri

# Deri Melanomunda Hasta Takibi

Bengü Nisa Akay

### Giriş

Melanoma tanıli hastalarda tedavi sonrası takip birçok nedenle önerilmektedir. Takip sırasında ana amaçlar tedavi edilebilir lokorejyonel rekürrenslerin önüne geçmek, artan kütanöz ve nonkütanöz malinite riskini belirlemek, yeni melanomların tespiti ve tedavi başarısının değerlendirilmesidir. Bilindiği üzere, melanoma olgularının %8'inde ilk tanıdan sonraki 2 yıl içinde ikinci bir melanoma gelişme ihtimali bulunmaktadır. Lentigo malin melanomalı hastaların ise %35'inde 5 yıl içinde başka bir kütanöz malinite gelişme riski vardır.<sup>1, 2</sup>

Melanoma takibi için birçok farklı kılavuz bulunmaktadır.<sup>3, 4, 5</sup> Bununla beraber ülkemizde sıklıkla Dünya'da da en çok kabul edilen kılavuzlardan biri olan "National Comprehensive Cancer Network" NCCN takip edilmektedir. Bu kılavuza göre evre 0 hastalarda yıllık hikaye ve fizik muayene ile takip yeterlidir. Evre IA ve IIA hastalarda 5 yıl boyunca 3-12 ayda bir hikaye ve fizik muayene önerilmektedir. Evre IIB-IV hastalarda ise 2 yıl boyunca 3-6 ayda bir hikaye ve fizik muayene yapılmalı, daha sonra 3 yıl boyunca 3-12 ayda bir değerlendirme yapılmalıdır. 5 yıldan sonra yıllık değerlendirme yeterlidir. PET, akciğer grafisi, BT gibi görüntüleme yöntemleri hastaların durumuna göre 3-12 ayda bir yapılabilir. Beş yıldan sonra hasta asemptomatik ise herhangi bir görüntüleme yöntemi ile değerlendirmeye gerek yoktur.<sup>3</sup>

Riskli hastalarda takip aralıkları daha kısa tutulmalıdır. Ailede pankreas kanseri veya astrositoma öyküsü varlığı, hastada genetik mutasyon varlığı, kişisel veya ailesel melanoma öyküsü varlığı, atipik nevüs sendromu varlığı, 5mm'den büyük 5 tane veya 5 mm'den küçük 100 kadar nevüs varlığı risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Atipik nevüs sendromu multipl atipik benlerin erişkin yaş grubunda çıkmaya devam etmesi ile karakterizedir. Histopatolojik olarak kanıtlanmış displastik nevüsü ve ailede en az iki kişide melanoma öyküsü varlığı melanoma riskini 500 kat artırır. Yine 100 den fazla nevüsü olan hastalar az nevüs sayısına sahip hastalara oranla melanoma açısından 7 kat fazla riskli bulunmuştur.<sup>6</sup>

Melanomada erken teşhis için takipte total vücut fotoğraflaması ve dijital dermatoskopiden oluşan iki basamaklı metod önerilmektedir. Total vücut fotoğraflaması hastaların karşılaştırmalı fotoğrafları sayesinde yeni gelişen, değişen veya kaybolan nevüslerin fark edilmesini sağlar.<sup>7, 8, 9</sup> Dijital takip sırasında boyutta asimetric büyüme, dermatoskopik yapılarda değişim, renk sayısında artış, lezyonun %50'sinden fazlasını etkileyen regresyon, fokal pigment modifikasyonları ve klinik olarak deri seviyesinden kabarık tüm atipik lezyonlarda eksizyon yapılmalıdır.<sup>10</sup>

---

Prof. Dr. Bengü Nisa Akay, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Ankara  
E-Posta: nisaakay15@yahoo.com



Dermatoskopide takip aralıkları hastanın durumuna göre kısa dönem (3 ay aralıklarla), orta dönem (6 ay aralıklarla) ve uzun dönem (12 ay aralıklarla) olarak yapılabilir. Kısa döneme karşılık orta/uzun dönem dijital takibin değerlendirildiği bir çalışmada kısa dönem takipte melanoma in situ oranı %68 iken orta/uzun takipte bu oran %55 bulunmuştur. Yine kısa dönem takipli hastalarda melanoma/benin lezyon oranı 1:5 iken orta/uzun takipte bu oran 1:12 olarak raporlanmıştır. Bir melanoma tespit etmek için montitörize edilen lezyon sayısı ortalama 348 bulunmuştur.<sup>11</sup> Başka bir çalışmada ise takip süresi arttıkça melanoma yakalama şansı artmış bulunmuştur. Bu nedenle risk grubundaki hastalarda hayat boyu takip önerilmektedir.<sup>12</sup>

Son olarak dijital dermatoskopik takip sırasında tespit edilen melanomaların özelliklerine bakacak olursak tespit edilen in situ ve ince melanoma oranının genel popülasyonda beklenenden daha fazla olduğu görülmüştür. Tespit edilen melanomaların %54.6'sı in situ melanom, %45.4'ü ise 1mm'den ince invazif melanom olarak bulunmuştur.<sup>13</sup> Tüm bu veriler takibin ve erken teşhisin önemini destekler niteliktedir.

## Kaynaklar

1. Francken AB, Shaw HM, Accortt NA, Soong SJ, Hoekstra HJ, Thompson JF. Detection of first relapse in cutaneous melanoma patients: implications for the formulation of evidence-based follow-up guidelines. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1924-1933.
2. Francken AB, Bastiaannet E, Hoekstra HJ. Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncol* 2005; 6: 608-621.
3. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
4. <http://www.esmo.org/Guidelines/Melanoma>
5. Johnson TM. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 1049-1050.
6. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005; 41: 28-44.
7. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, ve ark. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: e17-27.
8. Malvey J, Puig S. Follow-up of melanocytic skin lesions with digital total-body photography and digital dermoscopy: a two-step method. *Clin Dermatol* 2002; 20: 297-304.
9. Green WH, Wang SQ, Coggnetta AB Jr. Total-body cutaneous examination, total-body photography, and dermoscopy in the care of a patient with xeroderma pigmentosum and multiple melanomas. *Arch Dermatol* 2009; 145: 910-915.

10. Bauer J, Blum A, Stroh acker U, Garbe C. Surveillance of patients at high risk for cutaneous malignant melanoma using digital dermoscopy. *Br J Dermatol* 2005; 152: 87-92.
11. Salerni G, Ter n T, Puig S, ve ark. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 805-814.
12. Haenssle HA, Korpas B, Hansen-Hagge C, ve ark. Selection of patients for long-term surveillance with digital dermoscopy by assessment of melanoma risk factors. *Arch Dermatol* 2010; 146: 257-264.
13. Salerni G, Ter n T, Puig S, ve ark. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 805-814.



## Deri Tümörleri

# Mikozis Fungoideste Hasta Takibi

Melih Akyol

## Giriş

Primer kutanöz T hücreli lenfomalar (PKTL) non-Hodgkin lenfomaların heterojen bir grubudur ve en sık görülen klinik tipi de Mikozis Fungoides (MF)'tir. Klonal T helper hücreleri birincil olarak deriyi infiltre eder. Seyri bulunduğu evreye göre değişir. İnsidansı yılda 4.1-9.6/1.000.000'kişidir. Tüm kutanöz T hücreli lenfomaların yaklaşık yarısını oluşturur. MF genellikle selim seyir gösterir ama Sezary sendromu ise lökemik formdur ve ortanca sağ kalım süresi üç yıldan azdır.<sup>1-6</sup> Semptomların başlangıcı genellikle orta yaşlardadır (ortanca 50-60). Erkek/kadın oranı 2/1'dir. Başlangıçta nonspesifik, ekzema benzeri yama tarzında lezyonlarla yavaş bir seyir gösterdiği için tanı konuluncaya kadar geçen süre yaklaşık olarak 4 yıl (ortanca) kadardır.<sup>5</sup>

Kutanöz lenfomalar prognozları açısından iyi, orta derecede iyi ve kötü prognozlu olarak üç ana gruba ayrılabilirler. Mikozis fungoides, pagetoid retikülozis ve granulatöz slack skin iyi, follikülotropik MF ve Sezary sendromu ise orta derecede iyi prognozlu grup içinde yer alırlar.<sup>7</sup>

Hastalığın tanısı konduktan sonra hangi evrede olduğunun tanımlanması tedavinin planlanması açısından önemlidir. Bununla birlikte tanı sonrası tedavi verildikten sonra takibin nasıl olacağı konusunda, deri, nodal, viseral ve kan tutulumları da dikkate alındığında hastalığın heterojen karakteri nedeniyle standart bir takip tablosunun oluşturulması oldukça güçtür. Bu sunumda bu hastaların takiplerinde kullanılacak bazı parametrelerin gözden geçirilerek, takip için ipuçları oluşturulmaya çalışılacaktır.

## Tanı Aşamasında Mikozis fungoides

Hastalığın prognozu açısından doğru tanı ve başlangıçta evrelemenin doğru olarak yapılması önemlidir.<sup>1</sup> Tanı için anahtar koşul klinikle birlikte histopatolojik incelemedir. Lenf nodları ve hematolojik değerlendirme tanıyı destekler. MF'de en önemli prognostik faktör deri tutulumunun tipi ve yaygınlığı ve ekstrakutanöz hastalıktır.<sup>8</sup> Bu nedenle klinikopatolojik korelasyonla tanı konduktan sonra daha sonra takipte de kullanılacak olan bazı incelemelerin yapılması gerekir.

Deri lezyonlarını yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi fotoğraflamanın yanı sıra 9'lar kuralına göre haritalamak da faydalı olabilir. Modifiye severity-weighted assessment tool (mSWAT) kullanılabilir. Tablo 1'de bu skorlama sistemi görülmektedir.<sup>9</sup>

---

Prof. Dr.Melih Akyol, *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Sivas*

E-Posta: makyol@cumhuriyet.edu.tr

Tablo 1. Modifiye SWAT

Vücut bölgesi	Yama	Plak	Tümör
(%Yüzey alanı)			
Baş (%7)			
Boyun (%2)			
Gövde ön yüz (%13)			
Kollar (%8)			
Ön kollar (%6)			
Eller (%5)			
Gövde arka yüz (%13)			
Kalçalar (%5)			
Uyluklar (%19)			
Bacaklar (%14)			
Ayaklar (%7)			
İnguinal bölge (%1)			
Ağırlık faktörü	1	2	4
Subtotal vücut yüzey alanı X Ağırlık faktörü			
mSWAT skoru = Yukarıdaki son satırdaki her sütun satırının toplamı			

Tablo 2. Mikozis Fungoides Tanısı

	Tanısal araçlar, yöntemler	Notlar
<b>Hasta hikayesi</b>	Hikaye, deri lezyonlarının tipi ve yaygınlığı	
<b>Klinik muayene</b>	Kutanöz bulguların tespiti (fotoğraflama, skora Lenf bezlerinin durumu, Karaciğer ve dalağın palpasyonu	
<b>Laboratuvar çalışmaları</b>	CBC, tam biyokimya, LDH, sedimentasyon, CRP Planlanan tedaviye uygun tetkikler	Kanda Sezary hücrelerinin sayısı FACS, CD4/CD8 oranı, CD4+CD7- hücreler Kanda klonalite (PCR, BIOMED-2 protokolü) Kanda şüpheli bir durum varsa kemik iliği biyopsisi
<b>Biyopsi</b>	Deri biyopsi örneğinin değerlendirilmesi Lenf bezi biyopsisi değerlendirilmesi Klonalite değerlendirilmesi	T hücre reseptör zinciri için PCR, BIOMED-2

Kutanöz lenfomalarda tanıda klinik muayene, laboratuvar analizleri ve histopatolojik inceleme özgül çalışmalar tablo 2'de özetlenmektedir.<sup>7</sup>

## T hücre klonalitesi

Deride dominant T hücre klonlarının tanımlanması teyit edici tanısal bir testtir ve alfa/beta ya da gamma/delta T hücre reseptör gen rearanjmanının tespitiyle belirlenir. Klonalite, çoğu olguda gamma ve beta T hücre gen rearanjmanı olmak üzere MF olgularının %40-90'ında bildirilmiştir. Son yıllarda BIOMED-2 yöntemini kullanan PCR ile yüksek sensitivite (%80-90) ve spesifiteyle (>%90) gen rearanjmanını tespit edilmektedir. Klonalite evreye bağlı olabilir ve yama dönemine yaklaşık %50, plakta %73, tümör safhasında %83-100 oranında görülebilir. Erken MF'de klonaliteyi tespit etmek güçtür. Klonalitenin prognostik anlamı özellikle erken MF'de belirgin değildir. Bununla birlikte erken MF'de periferik kanda klon mevcudiyeti kötü klinik gidişe işaret edebilir. Tedavi yanıtının izlenmesinde ve rezidüel hastalığın tespitinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Ama dominant T hücre klonları benign inflamatuvar dermatozlarda da %25-65 tespit edilebilir. Yine de farklı biyopsi örneklerinde aynı T hücre klonunun tespit edilmesi MF için destekleyici olabilir. Farklı deri ya da lenf nodu biyopsi örneklerinde aynı klonun tanımlanması da, oligoklonal ya da multiklonal T hücre popülasyonlarına göre progresif hastalıkla daha sıkça birlikte görülür. Tüm T hücre repertuarının azalmasına neden olacak şekilde normal T hücrelerinde azalmayla birlikte malign T hücrelerinde çoğalma olabilir. Bu kayıp göreceli bir lenfopeni oluşturur ve bu da ileri evre hastalarda görülen immunsupresyonda bir rol oynayabilir.<sup>10</sup>

## A-Klinik Değerlendirme

Tam bir dermatolojik muayenenin yanı sıra lenf bezi muayenesi de önemlidir. Deri muayenesinde tutulan yüzey alanı da belirlenmelidir. Bu bağımsız bir prognostik önem arz edebilir. Ayrıca tüm periferik ve santral lenf nodları da büyüklükleri ve sert-fikse oluşları açısından değerlendirilmelidir. Özellikle 1.5 cm ve daha büyük olanlar için görüntüleme ve biyopsi uygulamaları yapılmalıdır.<sup>1</sup>

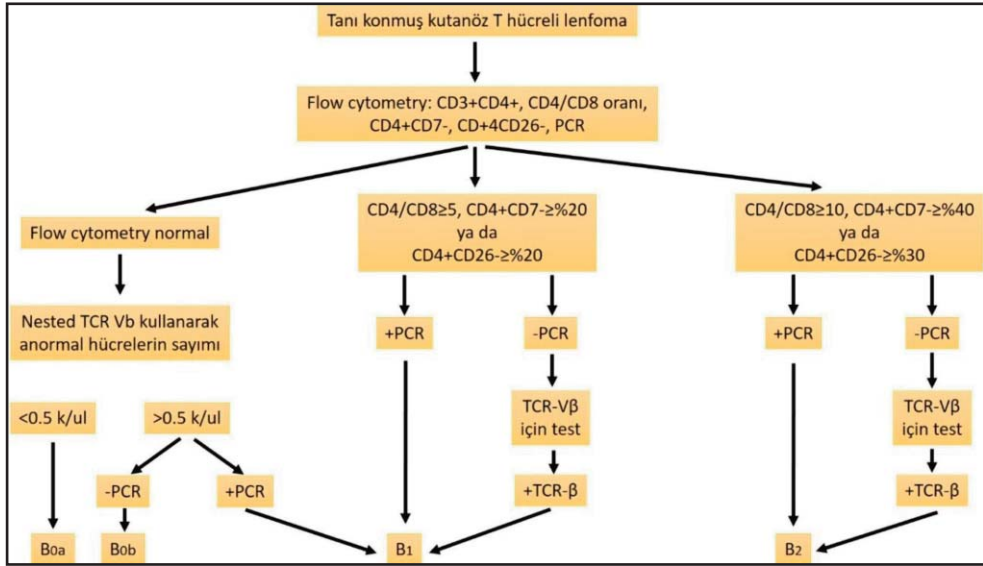
## B-Hematolojik Değerlendirme

En temel testlerin içinde CBC, tam biyokimya ve laktik dehidrojenaz (LDH) bulunmaktadır. Ayrıca MF ve Sezary sendromuna spesifik olmamasına ve sübjektif olmasına rağmen Sezary hücreleri de mutlaka bakılması gereken grupta yer alır.<sup>1</sup>

Flowsitometri ise özellikle CD4/CD8 oranı, CD4+CD26- ve CD4+CD7- hücrelere odaklanılacaksa yapılır. B0 normaldir ama örneğin B2 olduğunda hasta hızla nodal tutulumu gidecektir. Bu nedenle takipte tespiti önemlidir.<sup>1</sup>

T hücre reseptör gen rearrangement çalışması da kanda durumun ne olduğunu belirlemede önemlidir. ISCL/EORTC konsensüs kriterlerine göre B2 düzeyinde kan tutulumu, kanda TCR GR klonunu da içermelidir.<sup>1</sup>

Gibson ve arkadaşları.<sup>11</sup> hematolojik değerlendirme için aşağıdaki şekil 1'deki algoritmayı önermişlerdir.



Şekil 1. Hematolojik tutulumda algoritmik yaklaşım

## C-Radyolojik Değerlendirme

Mikozis fungoides için tablo 3'te görülen görüntüleme yöntemleri kullanılabilir.<sup>12</sup> Eğer deri tutulumu T1 ve kan tutulumu B0 ise yalnızca direkt göğüs radyografisi yeterlidir. Diğer durumlarda ise tam bir değerlendirme yapma gereği vardır. İç organ ve nodal tutulum açısından boyun, göğüs, abdomen ve pelvis için kompüterize tomografi yapılır. Eğer renal bir sorun ya da alerjik reaksiyon söz konusu değilse kontrastlı uygulanması, nodal tutulumu belirlemede daha uygun olur. Kontrastla ilgili bir kontrendikasyon varsa MRI yapılabilir. PET, MF ve Sezary sendromunda önerilmiyor.<sup>1</sup> Bununla birlikte Evre IIB ve sonrası için

Tablo 3. MF ve Sezary Sendromu'nda Görüntüleme Yöntemleri

Kutanöz T hücreli lenfomalar	Görüntüleme yöntemleri
MF	Göğüs radyografisi, abdominal ve lenf bezi ultrasoundu
MF varyantları ve alt tipler Folikülotropik MF, Pagetoid retikülozis, Granulomatöz gevşek deri	Göğüs radyografisi, abdominal ve lenf bezi ultrasoundu
Evre IIB ve sonrası için MF	Tam vücut tomografisi, lenf bezi ultrasoundu ve duruma göre PET-CT
Sezary sendromu	Tam vücut tomografisi, lenf bezi ultrasoundu ve duruma göre PET-CT

Tablo 4. . Erken MF Tanısında Klinikopatolojik Algoritma

Kriterler	Skorlama sistemi
<b>Klinik</b> <b>Temel</b> Persistan ve/veya progresif yamalar/ince plaklar <b>Ek bulgular</b> Güneşe maruz kalmayan lokasyon Büyüklük ve şekil çeşitliliği Poikiloderma	Temel ve iki ek bulgu= 2 puan Temel ve bir ek bulgu= 1 puan
<b>Histopatolojik</b> <b>Temel</b> Yüzeysel lenfoid infiltrasyon <b>Ek bulgular</b> Epidermotrofizm Atipi	Temel ve iki ek bulgu= 2 puan Temel ve bir ek bulgu= 1 puan
Moleküler/biyolojik klonal TCR gen rearanjmanı	Klonalite= 1 puan
İmmünopatolojik %50'den az CD2+, CD3+ ve CD5+ T hücreleri %10'dan az CD7+ T hücreleri CD2, CD3, CD5 veya CD7'nin epidermal/dermal uyumsuzluğu	Bir kriter ve daha fazlası = 1 puan

T2 ya da daha yüksek deri tutulumu, follikülotropik MF varlığı ya da büyük hücre transformasyonu, palpal adenopati ve anormal hematolojik test sonuçları varlığında kullanılabilir. <sup>13</sup>

## D-Histopatolojik Değerlendirme

Deride tümör aşamasına ilerlerken dermal infiltrat daha diffüz olur ve tümör hücrelerinin oranı hem sayı hem de çap olarak artar. Tümör hücreleri tipik olarak CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8- ve CD30-’tir. CD7 ve CD26 gibi matür T hücre antijenlerinin kaybı da önemli bir özelliktir. <sup>1,12</sup> Erken MF tanısı için tablo 4’teki skorlama kullanılabilir. <sup>14</sup>

Minimal rezidüel hastalık, tam klinik remisyonlu hastalarda küçük miktarda tespit edilebilir tümör hücrelerinin varlığını devam ettirmesi durumudur. Burada persistan bir T hücre klonu tanımlanabilir. Poszepcynska ve arkadaşları <sup>15</sup> deri biyopsisi örneklerinde <sup>13</sup> hastanın dördünde (%31) PCR ile minimal rezidüel hastalık göstermişlerdir. Prognostik önemi yok gibi görünmekle birlikte yüksek relaps oranlarıyla birliktedir.

Karaciğer ve dalak tutulumu görüntüleme yöntemleriyle genellikle tanı alabilir ama diğer solit organ tutulumlarını teyit etmek için biyopsi gerekir. Kemik iliği biyopsisi, açıklanamayan bir hematolojik anormallik olmadığı sürece MF’de genellikle önerilmez. <sup>1</sup>

Eğer bir lenf nodu kısa aksında 1.5 cm ve daha büyükse şüpheli lenfoma olarak düşünülür ve eksizyonel biyopsi ya da ince iğne aspirasyonu önerilir. Diğer kutanöz lenfomalardan farklı olarak dermatopatik lenfadenopatik tablosuyla karşılaşılabılır. <sup>1</sup>



Eksizyonel biyopsinin bir istisnası, eğer genişleyen lenf bezi santral yerleşimli ise çıkarılması cerrahi olarak risklidir. Böyle bir durumda flowsitometri ile core biopsi ve klonal TCR GR yeterli olabilir.<sup>1</sup>

Eğer büyümüş lenf bezlerinden biyopsi yapılmazsa evrelemede tanımlama Nx olmalıdır.<sup>1</sup>

**Tablo 5.** MF ve Sezary Sendromu İçin ISCL/EORTC/USLCL TNMB Klasifikasyonu

<b>Deri</b>	
T1	Deri yüzeyinin %10'undan azını kaplayan sınırlı sayıda yama, papül ve/veya plaklar yalnızca yama lezyonlar var ise T1a, plak ve/veya yama varsa T1b
T2	Deri yüzeyinin %10 ve daha fazlasını kaplayan yama, papül ya da plaklar yalnızca yama varsa T2a, plak ve yama varsa T2b
T3	1 cm ya da daha büyük çapta bir ya da daha fazla tümör
T4	Deri yüzeyinin %80 ve daha fazlasını kaplayan konfluent eritem
<b>Lenf nodu</b>	
N0	Klinik olarak anormal olmayan periferik ya da santral lenf nodları biyopsi gerektirmez.
N1	Klinik olarak anormal periferik veya santral lenf nodları histopatoloji Dutch grade 1 ya da NCI LN0-2
	N1a   Klon negatif N1b   Klon pozitif
N2	Klinik olarak anormal periferik veya santral lenf nodları histopatoloji Dutch grade 2 ya da NCI LN3
	N2a   Klon negatif N2b   Klon pozitif
N3	Klinik olarak anormal periferik veya santral lenf nodları histopatoloji Dutch grade 3 ya da NCI LN4 klon negatif ya da pozitif
Nx	Klinik olarak anormal periferik veya santral lenf nodları histopatolojik teyit yok
<b>Viseral</b>	
M0	Viseral organ tutulumu yok
M1	Viseral organ tutulumu (patolojik teyit zorunludur ve organ tutulumu spesifik edilmelidir.)
<b>Hematolojik</b>	
B0	Anlamli hematolojik tutulum yok periferik kan lenfositlerinin %5 ve daha azı Sezary hücreleridir CD4+CD7- ya da CD4+CD26- hücrelerin %15'den az olması Sezary hücrelerinin, CD4+CD7- ya da CD4+CD26- hücrelerin <250/μL olması
	B0a   Klon negatif B0b   Klon pozitif
B1	Düşük hematolojik tümör yükü: Periferik kan lenfositlerinin %5'inden fazlası atipik (Sezary) hücreleridir ama B2'deki kriterleri karşılamayacak düzeyde
	B1a   Klon negatif B1b   Klon pozitif
B2	Yüksek hematolojik tümör yükü: >1000/μL Sezary hücresi, CD4+CD7- ya da CD4+CD26- hücreleri ya da %40'tan fazla CD4+CD7- hücreler %30'dan fazla CD4+CD26- hücreler ya da CD4/CD8>10 olması pozitif klon

**Tablo 6.** MF ve Sezary Sendromu İçin ISCL/EORTC/USLCL TNMB Evrelemesi

<b>Evre</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>B</b>
IA	1	0	0	0, 1
IB	2	0	0	0, 1
IIA	1.Şub	1, 2, X	0	0, 1
IIB	3	0-2, X	0	0, 1
IIIA	4	0-2, X	0	0
IIIB	4	0-2, X	0	1
IVA1	1.Nis	0-2, X	0	2
IVA2	1.Nis	3	0	0-2
IVB	1.Nis	0-3, X	1	0-2

## Klasifikasyon

Temelde WHO-EORTC klasifikasyonu kullanılır. Bu klasifikasyonda Mikozis fungoides (MF), Kutanöz T hücreli lenfomalar başlığı altında yer almaktadır.<sup>5</sup>

Evreleme için TNMB klasifikasyonu kullanılır. Burada revizyonlarıyla birlikte tablo 5 ve 6'da görüleceği şekilde ISCL/EORTC/USLCL TNMB ile evreleme yapılır.<sup>12</sup>

## Evreleme

TNMB kalsifikasyonundan faydalanılarak evreleme yapılır. Evre 1B ile başlayıp sora Evre 2B'ye geçen ve tedavi sonrasında Evre 1A olabilen hastaların varlığı da dikkate alındığında aslında evreleme mevcut durum hakkında bilgi verir, yani progresif hastalığa ilerleme durumu hakkında tam bir bilgi veremez.<sup>1</sup>

Burada Sezary sendromu ve eritrodermik MF ayrımını da yapmak gerekir. Tablo 7'de bu farklar gösterilmektedir.<sup>10</sup>

Klinik evreleme hayatta kalım açısından önemlidir.5 Erken evre (Evre IA-IIA) MF'li olguların %67-78'ini oluşturur.<sup>7,16</sup> Bazı bağımsız prognostik faktörler tanımlanmıştır: Yaş, cinsiyet, T hücre klasifikasyonu, ekstrakutanöz hastalık mevcudiyeti, başlangıç tedavisine yanıt, folliküler müsinozisin mevcudiyeti, poikilodermatöz ya da hipopigmente MF ve lenfomatoid papülozis birlikteliği. Hastalığın progresyon riski hastalığın klinik evresiyle de

**Tablo 7.** Sezary Sendromu ve Eritrodermik MF Ayrımı

<b>Eritrodermik kutanöz T hücreli lenfoma</b>	<b>MF öncesi ortaya çıkış</b>	<b>Hematolojik bulgular</b>	<b>TNMB</b>
Sezary sendromu	Nadiren	Lökemik	T4, N0-3, M0-1, B2
Eritrodermik MF	Daima	Yok ya da minimal	T4, N0-3, M0-1, B0-1
Spesifiye edilemeyen eritrodermik MF	Yok	Yok ya da minimal	T4, N0-3, M0-1, B0-1

Tablo 8. . MF'de Olumsuz Prognostik Faktörler

Tanı konduğunda ileri yaş	Artmış LDH düzeyleri
- ≥60 yaş	>618
- Yaygın deri lezyonları	- Artmış beta-2-microglobulin düzeyleri
- Hastalık progresyon riski	- Sezary hücre sayısının yüksek olması
* T1 için %10	- T hücre belirteçlerinin (örnek: CD5, CD7) kaybı
* T2 için %22	- Sirkülatuar T hücrelerinde kromozomal anormallikler
* T3 için %48	- B0 hastalarda periferel kanda bir T hücre klonunun ve kan ve deride idantik klonların mevcudiyeti
* T4 için %56	
- Yama üzerinde plak gelişimi	
- Büyük hücre transformasyonu	
- Deri ya da lenf bezi biyopsi örneğinde lenfoid tümör hücre infiltratının %25'inden daha fazlasında büyük hücre görülmesi	
- İleri evre olguların %11-23'ünde, bilhassa tümöral lezyonlarda görülür.	
- Follikülotropik MF	

ilişkilidir.<sup>5</sup> Tablo 8'de MF'de prognostik faktörler sıralanmaktadır.<sup>17-20</sup> Kutanöz Lenfoma Uluslararası Konsorsiyumu 29 merkezden 1275 hasta üzerinden elde ettikleri verilere göre, evre IV, >60 yaş olması, büyük hücre transformasyonu ve LDH yüksekliğinin bilhassa kötü prognoz işareti olduğunu bildirmişlerdir.<sup>21</sup>

Büyük hücre transformasyonu için üç farklı klinik işaret olabilir:

- 1-Uzun süre devam eden klasik yama(plak lezyonlarında nodül gelişmesi
- 2-Aniden ortaya çıkan ve sabit kalan çok sayıda nodüllerin belirmesi
- 3-Yeni ya da genişleyen tümör

Bu nedenle büyük hücre transformasyonunu ekarte etmek için yeni çıkan papül, plak ya da tümörlerden biyopsi alınmalıdır.<sup>22</sup>

Bu prognostik faktörlerin yanı sıra Rakhshandra ve arkadaşları<sup>20</sup> CD30 ekspresyonunun %10'dan az olmasını ve kombinasyon kemoterapilerinin kullanımının da prognozu olumsuz etkilediğini bildirmişlerdir.

Hastalık progresyon riski ve sağkalım farklı kavramlar olarak düşünülmelidir. Örneğin büyük hücre transformasyonu hastalığı progresyonu için anlamlı bir değişiklik olmasına karşın bazı serilerde hayatta kalma süresi üzerine anlamlı bir etkisi görülmemiştir.<sup>4</sup>

## Hastalık Progresyonu ve Genetik Belirteçler

Kutanöz T hücreli lenfomalarda bazı genlerin malign T hücreleri tarafından yoğun bir şekilde eksprese edildiği bilinmektedir. MIC-B, KIR3DL2 ve PLS3/T-plastin'in yoğun bir şekilde ekspresyonu tümör yükü için genetik belirteçler olarak görev yapabilirler. FOXP3/CD3 ve STAT4/CD3 mRNA ekspresyonunda azalma ve IL-4/CD3'te artış da klinik progresyonun potansiyel erken belirteçleri olabilir.<sup>23</sup> HLAQB1\*05 allelinin varlığı, KIR-ligand epitope HLA-B Bw4'ün ise yokluğu kötü prognoza işaret edebilir.<sup>24</sup> Öte yandan HLA-A\*25 alleli olan hastalar, bu alleli taşımayanlara göre çok daha hızlı remisyona girebilirler.<sup>25</sup>

Risk üzerinden Sausville32 basit bir gruplama yapmıştır. Buna göre:

- 1-Düşük risk grubu olan Evre IA-IIA'da hayatta kalım süresi 10-12 yıl (ortanca)
- 2-Orta risk grubu olan Evre III için hayatta kalım süresi 5 yıl (ortanca)
- 3-Yüksek risk grubu olan Evre IV için hayatta kalım süresi 2 yıl (ortanca) olarak verilebilir.

Benton ve arkadaşları<sup>26</sup> MF için bir prognostik endeks geliştirmişlerdir (Tablo 9). Buna göre erken evre hastalık için erkek cinsiyet, yaşın 60'tan büyük olması, plakların mevcudiyeti, follikülotropik hastalık ve lenf nodlarının Nx/N1 olması; geç hastalık içinse erkek cinsiyet, yaşın 60'tan büyük olması, lenf bezinin N2/N3 olması, hematolojik tutulumun B1/B2 olması ve viseral tutulum mevcudiyeti tanıdan anlamlı prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır. Bu faktörler esas alındığında erken ve geç dönem MF için üç ayrı risk grubu oluşturulmuştur:

0-1 faktör varlığında düşük risk, iki faktör varlığında orta derecede risk ve 3-5 faktör varlığında yüksek risk grupları. Bu risk gruplarına göre aşağıdaki tabloda 10 yıllık sağ kalım oranları oluşturulabilir.

Evre IA'da risk 10 yıl içinde %12, Evre IB'de %38, evre IIA'da %33'tür. Evre IIB'de bu oran belirgin derecede artar ve %58 olur. Evre IIIA ve IIIB'de sırasıyla %62 ve %73 olur. Evre IVA1 ve IVA2 ise en yüksek riske sahiptirler ve sırasıyla %83 ve %80'dir.<sup>5</sup> Bununla birlikte Evre IA hastalarının %1'i, Evre IB'nin ise %7'si 15 yıl içinde MF nedeniyle kaybedilebileceği unutulmamalıdır.

Evre IIB'de tanı almış hastalarda yapılan bir çalışmada ilk 6 aylık takipte ortaya çıkan tümör sayısının sağkalımla anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tablo 10'da ilk 6 aydaki tümör sayısı ve sağkalım oranları verilmektedir.<sup>27</sup>

**Tablo 9.** CLIP'iye Göre Erken ve Geç Evre Hastalıkta 10 yıllık Sağ Kalım Oranları

Evreler	Düşük risk grubu	Orta derecede risk grubu	Yüksek risk grubu
Erken evre MF	%90.3	%76.2	%48.9
Geç evre MF	%53.2	%19.8	%15.0

Tablo 10. Evre IIB Hastalarda İlk 6 Ayda Tümör Sayısı ve Sağkalım

	1 tümör	2-3 tümör	≥4 tümör
Hastalık spesifik sağkalım (%)			
Birinci yılda	100	100	93
İkinci yılda	88	92	67
Beşinci yılda	71	75	47
Tüm sağkalım (%)			
Birinci yılda	100	92	93
İkinci yılda	88	75	60
Beşinci yılda	53	58	33

MF tedavisi evreye göre değişir (Tablo 11 ve 12). Tam kür belirsiz olduğu için remisyonlar esastır ve aşağıdaki amaçlar dikkate alınır:<sup>17</sup>

1-Lezyonların temizlenmesi (remisyon indüksiyonu)

astaliksız sağ kalım ve tüm sağ kalım süresini uzatmak

Tanı konduktan sonra doğru biçimde yapılan evreleme terapötik stratejiyi de belirleyecektir.<sup>8</sup> Tablolarda evreye göre MF ve Sezary sendromu için tedavi seçenekleri özetlenmektedir.<sup>7</sup> Bu amaçlarla hastalığın erken dönem lezyonlarında deriyi hedef alan tedaviler (topikal tedaviler, fototerapi, radyoterapi) kullanılır, çünkü bu evrelerde yaşam beklentisi, benzer yaşlardaki sağlıklı kontrollerden farklı değildir.<sup>5</sup>

Geç evrelerde ise sistemik tedavi yaklaşımları önerilir. Bunlar içinde kemoterapi, ekstra-korporeal fotoferez, biyolojik yanıt düzenleyiciler ve bu tedavilerin kombinasyonları yer alır.<sup>5</sup> Geç evreler tedaviye genellikle dirençlidir ve prognoz da iyi değildir.<sup>17</sup>

Topikal steroidler en sık kullanılan topikal ajanlardır. Tam ya da kısmi olmak üzere total yanıt oranı Evre IA için %94 ve Evre IB için %82 olarak bulunmuştur. Nitrojen mustard için total yanıt %63-83'tür. Dar bant fototerapiyle Evre I için tam yanıt oranları %50-82 arasında değişir. Bu oranlar PUVA için de geçerlidir.<sup>16</sup> Özellikle ince plaklar PUVA'ya iyi yanıt verir. PUVA ile evre IA hastalarında üç ay (ortanca; 1-55 ay), evre IB'de iki ay (ortanca, 1-36 ay) ve evre IIA'da iki ay (ortanca, 1-6 ay) içinde klinik ve histopatolojik yanıt elde edilebilir.

Fototerapi yapılan hastalarda takiple ilgili veriler oldukça farklıdır. Tedaviye yanıt ya tam remisyon ya da kısmi olabilir. Tam remisyon en az 4 hafta sürmelidir. Tedavide bir indüksiyon (tam temizlenme) fazı var. Bu fazdan sonra bir konsolidasyon fazı var ki burada klinik uygulamada 1-3 ay arasında tedavi dozu ve senası korunuyor. Sonra idame fazına geçilebiliyor. İdame için bir standart yok ama tedavi, her 4-8 haftada bir, haftada 3'ten ikiye, sonra haftada bire, on günde bire ve iki haftada bire düşürülüyor. Bazı klinikler 3 ve 4 haftada bire de inilebiliyor.<sup>28</sup>

Sanchez ve arkadaşlarının<sup>29</sup> yaptığı bir çalışmada PUVA tedavisi alan 31 erken evre MF hastası 28 ay izlenmiş ve çalışmada her iki ayda bir LDH tetkiki, her 6 ayda bir göğüs radyografisi ve abdominal ultrasonografinin gereksiz olduğu sonucuna varılmıştır. Bunun ye-

Tablo 11. . MF'de Tedavi Önerileri

Evre	Önerilen tedavi (ilk seçenek)	Önerilen tedavi (ikinci seçenek)	Yorum
<b>IA</b>	Klas III ve IV steroidler PUVA/UVB	Nitrojen mustard (%0.01-0:02), carmustin	Adolesanlar
<b>Unilezyonel MF/pagetoid retikülozis</b>	Lokal radyoterapi $\geq 30$ Gy	PUVA Lokal klas III ve IV steroidler	Evre IA MF'in özel bir tipi olarak kabul edilirler.
<b>IB-IIA</b>	PUVA	PUVA+IFN-alfa PUVA+bexaroten Oral bexaroten Lokal radyoterapi Tüm vücut yüzeyi elektron ışınması	
<b>IIB</b>	Tümörler için PUVA ile IFN alfa, bexaroten ve radyoterapi kombinasyonları	Tümörler için düşük doz metoreksat ve radyoterapi Tümörler için oral bexaroten ve radyoterapi Gemcitabine Doxorubicine Histon deasetilaz inhibitörleri (SAHA, romidepsin) Denileuxin diftitox Tüm vücut yüzeyi elektron ışınması	Bunların çoğu Avrupa'da onaylı değil.
<b>III</b>	PUVA ile IFN alfa, bexaroten ve photoferezis kombinasyonları ya da IFN alfa, metotreksat, bexaroten kombinasyonları	Tümörler için düşük doz metoreksat ve radyoterapi Tümörler için oral bexaroten ve radyoterapi Gemcitabine Doxorubicine Histon deasetilaz inhibitörleri (SAHA, romidepsin) Denileuxin diftitox Tüm vücut yüzeyi elektron ışınması	
<b>IVA</b>	Tümörler için PUVA ile IFN alfa, bexaroten ve radyoterapi kombinasyonları	Tümörler için düşük doz metoreksat ve radyoterapi Tümörler için oral bexaroten ve radyoterapi Gemcitabine Doxorubicine Histon deasetilaz inhibitörleri (SAHA, romidepsin) Denileuxin diftitox Tüm vücut yüzeyi elektron ışınması	
<b>IVB</b>	Tümörler için PUVA ile IFN alfa ve bexaroten kombinasyonları Tümörler için klorambusil/steroid ve radyoterapi kombinasyonları	Tümörler için düşük doz metoreksat ve radyoterapi Tümörler için oral bexaroten ve radyoterapi Gemcitabine Doxorubicine Histon deasetilaz inhibitörleri (SAHA, romidepsin) Denileuxin diftitox Tüm vücut yüzeyi elektron ışınması CHOP polikemoterapisi Alemtizumab Cladribine, Fludarabine, siklofosfamid	

Tablo 12. Sezary Sendromu İçin Tedavi Önerileri

İlk seçenek tedaviler	İkinci seçenek tedaviler
Ekstrakorporeal fotoferezis, mümkünse PUVA, IFN alfa ve/veya bexaroten ile kombine	Klorambusil/steroid (Winkelmann şeması)
IFN alfa ve/veya bexaroten ile kombine PUVA	Bexaroten
	Düşük doz metotreksat
	Denilokin diftitiox
	Tüm vücut yüzeyi elektron ışınması
	Alemtuzumab IV ya da düşük doz subkutan uygulama (anti-CD52 antikoru)
	Vorinostat, romidepsin (HDAC inhibitörleri)
	Fludarabine, cladribine, gemcitabine

Tablo 13. MF'de İndüksiyon Fazında Aksamada Doz Ayarlaması

Tedaviler arasındaki süre	Dar bant fototerapi	PUVA
4-7 gün	Aynı doz	Aynı doz
8-14 gün	%25 azaltma	%25 azaltma
15-21 gün	%50 azaltma	%50 azaltma
22-28 gün	Baştan başla	%75 azaltma
>4 haftadan fazla	baştan başla	Baştan başla

rine 6 ayda bir LDH ve yılda bir kez göğüs radyografisi ve abdominal ultrasonografinin uygun olacağı iddia edilmiştir. Tablo 13'te indüksiyon fazında tedavide aksama olursa uygulanacak dozlar verilmektedir.<sup>30,31,32</sup>

İdame verilen tedaviler de var ama idame olmaksızın 6 yıla kadar uzayan tam remisyondan da bahsedilebiliyor. Yine aynı şekilde eğer uzun süreli idame tedavisi verilirse daha uzun süreli remisyon sağlandığına dair veriler de mevcut. Tam remisyonda uzun süre kalanlarla relaps gösteren hastalar arasında sağkalım açısından bir farklılık söz konusu değildir.<sup>28</sup>

Lokal radyoterapi beklenen tedavi oranı, yaklaşık 42 ayda (ortanca değer) tam yanıt olarak %85'tir.<sup>16</sup>

İleri evre MF tedavisinde kullanılan histon deasetilaz inhibitörleri olan vorinostat, romidepsin ve panobinostat için total yanıt sırasıyla %24, %30 ve %34'tür.<sup>16</sup>

Metoreksat ile eritrodermik MF'de %59, yama ve plak lezyonları olan hastalarda ise %33 total yanıt elde edilmiştir.<sup>16</sup>

Hiçbir tedavi modalitesinin sağkalım üzerine etkisi bilinmediği için diğer terapötik sonuç noktalar ve pek çok diğer dermatolojik hastalıkta olduğu gibi MF'te de yaşam kalitesini değerlendirmek önemlidir.<sup>5,16</sup> MF takibinde kullanılabilecek yaşam kalitesi sorgu formları iki grupta değerlendirilebilir. Birinci grupta total iyilik halini değerlendirmek için Skindex-29 ve genel olarak kanser Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirilmesi (FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapt in General) yer alır. İkinci grupta ise pruritus şiddetini değerlendirmek için Skindex-16 ya da Vizüel Analog Skala (VAS) yer alır.<sup>16</sup> Ayrıca Sağlıkla İlişkili yaşam kalitesi (HRQL) de ileri evre hastalık için fiziksel, emosyonel, kognitif, sosyal, spiritüel ve davranışsal komponentlerin değerlendirilebilmesini sağlar.<sup>7</sup>

Tablo 14. MF ve Sezary Sendromunda Deride Tedaviye Yanıt Türleri

Yanıt türleri	Tanımlar
<b>Tam yanıt</b>	Deri lezyonlarının %100 temizlenmesi. Eğer postinflamatuar pigmentasyon ya da kserotik deride rezidüel MF varlığından şüphe ediliyorsa biyopsi ile erken MF'in tanınal ölçütleri karşılandığı takdirde klinik yanıt parsiyel kabul edilir.
<b>Kısmi yanıt</b>	T1, T2 ya da T4'te yalnızca deri hastalığı olan hastalarda deri lezyonlarının, yeni tümör (T3) çıkışı olmaksızın, başlangıç durumuna göre %50-99 iyileşmesi.
<b>Stabil hastalık</b>	T1, T2 ya da T4'te yalnızca deri hastalığı olan hastalarda deri lezyonlarında, yeni tümör çıkışı (T3) olmaksızın, başlangıç durumuna göre %50'den az iyileşme, %25'den az artış.
<b>Progresif hastalık</b>	Deri lezyonlarında yeni tümör olmaksızın %25'den fazla artış ya da T1, T2 ya da T4'te yalnızca deri hastalığı olan hastalarda yeni tümör oluşumu (T3) ya da Yanıt kaybı: Tam ya da kısmi yanıtlı hastalarda deri skorlarında %50'den fazla artış
<b>Relaps</b>	Tam yanıtlı hastalarda herhangi bir dönemle hastalığın tekrarı

Tablo 15. MF ve SS'de Global Değerlendirme

Global Yanıt Skoru					
Global Skor	Tanım	Deri	Lenf bezleri	Hematolojik tutulum	İç organlar
<b>Tam yanıt (TY)</b>	Hastalığın tüm bulgularının kaybolması	TY	Tüm kategorilerde TY/tutulum olmaması		
<b>Kısmi yanıt (KY)</b>	Hastalıkta ölçülebilir gerileme	TY	Tüm kategorilerde TY/tutulum olmaması, PH olmaması		
		KY	PH olmaması ve eğer başlangıçta herhangi bir kategoride tutulum varsa en az birinde TY ya da KY olması		
<b>Stabil hastalık (SH)</b>	Tüm hastalık bulguları açısından TY, KY ya da progresif hastalık olmaması	KY SD	PH olmaması ve eğer başlangıçta herhangi bir kategoride tutulum varsa hiç birinde TY ya da KY olmaması Herhangib bir kategoride TY, KY, SH ve PH'in olmaması		
<b>Progresif hastalık (PH)</b>	Progresif hastalık		Herhangi bir kategoride PH		
<b>Relaps (R)</b>	Tam remisyondaki hastanın rekürrensi		Herhangi bir kategoride relaps		



Tablo 16. Gelecekte MF Takibi İçin Geçerlilik Çalışmaları Gereken Olası Belirteçler

Tamısal biobelirteç-ler	İleri hastalık biobelirteçleri	Agresif hastalık biobelirteçleri	Aktif hastalık biobelirteçleri
TOX (MF)	LDH CD+4CD45+CD45R	LDH	CD158k/KIR3DL2
T-plastin (SzS)	A-	gangliosid GD3/CD60	sialomusin (CD164)
Twist1 (SzS)	SATB1	Fas (azalma)	TCR klonu
CD158k/KIR3DL2 (SzS)	gangliosid GD3/CD60	$\beta$ 2M	
	STAT (kaybı) IL-13 TARC/CCL17	IgE	

### Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Klinik çalışmalarda 2001 yılından beri SWAT ya da modifiye SWAT kullanılıyor. Burada yama, plak ya da tümörün vücut yüzey alanı oranı dikkate alınıyor. Yama-plak-tümör arasındaki ilişki üzerinden hesaplanan bir faktörle çarpılıp sonuçlar toplandığında bir skor elde ediliyor.<sup>1</sup>

MF'de derinin tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde tablo 14'teki kavramlar esas alınır.<sup>9</sup>

Bu hesaplama göre tam yanıt (CR), klinik lezyonların tam temizlenmesi, kısmi yanıt (PR) %50-99 temizlenmesi olarak kabul ediliyor. Ayrıca tüm TNBM spektrumunu içine alan bir global değerlendirme de var. Tablo 15'te bu global değerlendirme gösteriliyor.<sup>9</sup>

MF'li hastaların takibi için standardizasyon sağlamak için yeterli klinik çalışma yoktur. Bununla birlikte, erken evrelerde (Evre IA ve IIA) 6-12 aylık takip aralıkları, geç evre olgularda ise takip aralıkları verilen tedavilere göre değişecektir ama genellikle ortalama 3-4 haftada bir görmek uygun olabilir.<sup>7</sup>

### Tümör Yükü Takibinde Noninvazif Bir Yöntem

Bosseila ve arkadaşları<sup>33</sup> tarafından Floresan tanı yönteminin tedavi takibinde etkili bir yöntem olduğu ileri sürülmüştür. Bu yöntemde 5-aminolevulinik asitin artmış porfirin sentezi ve bu porfirininin tümör dokusuna yüksek konsantrasyonda bağlanma meyli esas alınıyor. Çalışmanın sonuçlarına göre tedavi öncesine göre tedavi sonrasında ortalama porfirin akümülyasyon faktörünün anlamlı derecede düştüğü ama CD4+CD7- hücrelerin düşüşüyle korele olmadığı gösterilmiştir.

Tablo 16'da gelecekte MF takibinde farklı kategorilerde kullanılabilecek bazı takip belirteçleri görülmektedir.<sup>34</sup>

Mikozis fungoides'te takip için standart yöntemlerin geliştirilmesi güç olmakla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarla her evereye özgü takip algoritmalarının geliştirilmesi mümkün olabilecektir.

## Kaynaklar

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, ve ark. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768-3785.
2. Bradford PT, Devessa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a populationbased study of 3884 cases. *Blood* 2009; 113: 5064-5073.
3. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol* 2007; 143: 854-859.
4. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, ve ark. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: a validation of the revised ISCL/EORTC proposal. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4730-4739.
5. Weberschock T, Strametz R, Lorenz M, ve ark. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; 9. Art. No: CD008946.
6. Olsen EA. Evaluation, Diagnosis, and Staging of Cutaneous Lymphoma. *Dermatol Clin* 2015; 33: 643-654.
7. Stadler R, Assaf C, Klemke CD, ve ark. Brief S2k guidelines- Cutaneous lymphomas. *JDDG* 2013; 19-28.
8. Horwitz SM, Olsen EA, Duvic M ve ark. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sezary syndrome: A stage based approach. *J national Comprehensive Cancer Network* 2008; 6: 436-442.
9. Olsen EA, Whittaker S, Youn HK, ve ark. Clinical End Points and Response Criteria in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: A Consensus Statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2598-2607.
10. Javed SI, Myskowski PL, Horwitz S, ve ark. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome). Part I. Diagnosis: Clinical and histopathological features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 205.e1-16.
11. Gibson JA, Huang J, Liu KJ, ve ark. Cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): Current practices in blood assessment and the utility of T-cell receptor (TCR)-V $\beta$  chain restriction. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 870-877
12. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, ve ark. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer EORTC *Blood* 2007; 110: 1713-1722.

13. Tsai EY, Taur A, Espinosa L, ve ark. Staging accuracy in mycosis fungoides and Sezary syndrome using integrated positron emission tomography and computed tomography. *Arch Dermatol* 2006; 142: 577-584.
14. Pimpinelli NI, Olsen EA, Santucci M, ve ark. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 1053-1063.
15. Poszepczynska-Guine E, Bagot M, Wechsler J, ve ark. Minimal residual disease in mycosis fungoides follow-up can be assessed by polimerase chain reaction. *Br J Dermatol* 2003; 148: 265-271.
16. Weberschock T, Strametz R, Lorenz M ve ark. Interventions for mycosis fungoides: Critical commentary on a Cochrane Systematic review. *Br J Dermatol* 2014; 170: 1015-1020.
17. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, ve ark. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome). Part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 223.e1-17.
18. Vergier B, Muret A, Beylot-Barry M ve ark. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Blood* 2000; 95: 2212-2218.
19. Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E, ve ark. Mycosis fungoides: disease evolution of the "lion quenn" revisited. *G Ital Dermatol Venereol* 2012; 147: 523-531.
20. Talpur R, Sui D, gangar P, ve ark. Retrospective analysis of prognostic factors in 187 cases of transformed mycosis fungoides. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16: 49-56.
21. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH ve ark. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3766-3773.
22. Herrmann JL, Hughey LC. Recognizing large-cell transformation of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 665-672.
23. Johnson VE, Vonderheid EC, Hess AD, ve ark. Genetic markers associated with progression in early mycosis fungoides. *JEADV* 2014; 28: 1431-1435.
24. Brazzelli V, Rivetti N, Badulli C , ve ark. Mycosis fungoides: association of KIR ligands and HLA-DqB1\*05 with bad prognosis of the disease. *JEADV* 2016; 30: 266-269.
25. Brazzelli V, Rivetti N, Badulli C, ve ark. Immunogenetic factors in mycosis fungoides: can the HLA system influence the susceptibility and prognosis of the disease? Long-term follow-up study of 46 patients. *JEADV* 2014; 28: 1732-1737.
26. Benton E, Crichton S, Talpur R, ve ark. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2859-2868.

27. Boonk SE, Putter H, Koolhof L, ve ark. Quantitation of tumour development correlates with prognosis in tumour stage (stage IIB) mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2014; 170: 1080-1086.
28. Olsen EA, Hodak E, Anderson T, ve ark. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sezary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 27-58.
29. Sanchez MA, Gonzales T, GaitanMF, ve ark. Is PUVA maintenance therapy necessary in patients with early-stage mycosis fungoides? Evaluation of a treatment guideline over a 28-month follow-up. *Int J Dermatol* 2011; 50: 1086-1093.
30. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, ve ark. Guidelines of car efor the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section5. Guidelines of car efor the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 114-35.
31. Zanolli MD, Feldman SR, Clark AR, ve ark. Phototherapt treatment protocols for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses. 2nd edition Boca raton (FL): CRC Press 2000.
32. Sausville EA, Worsham GF, Matthews MJ, ve ark. Histologic assessment of lymph nodes in mycosis fungoides/Sezary syndrome (cutaneous T-cell lymphoma): Clinical correlations and progrnositc import of a new classification system . *Hum Pathol* 1985; 16: 1098-1109.
33. Bosseila M, Mahgoub D, El-Sayed A, ve ark. Does fluoresecence diagnosis have a role in follow up of response to therapy in mycosis fungoides. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy* 2014; 11: 595-602.
34. Dulmage B, Geskin L, Guitart J, ve ark. The biomarker landscape in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Exp Dermatol* 2016; 28; doi: 10.1111/exd.13261.



## Deri Tümörleri

# Kutanöz Yassı Hücreli Karsinomda Takip

**Asena Çiğdem Doğramacı**

## Giriş

Kutanöz yassı hücreli karsinom (YHK) melanom dışı deri kanserlerinin %20'sini oluşturmaktadır. Son yapılan çalışmalarda insidansı 100.000 de 15-35 olarak bildirilmekte ve bu sayı her yıl %2-4 artmaktadır.<sup>1,2</sup> Klinik davranışları zararsızdan ciddi metastaz potansiyeline sahip agresif tümörlere kadar geniş değişkenlik gösterir. Metastatik yassı hücreli karsinom sıklıkla 75 yaş üstü erkeklerde görülür.

Kutanöz YHK'un sınıflama ve evrelemesi, AJCC [American Joint Committee on Cancer, 2010] bildirdiği TNM sınıflamasına dayanmaktadır.<sup>1</sup>

YHK'da lokal rekürrens ve ve metastaz için risk faktörleri arasında tümörün lokalizasyonu ve çapı, derinliği, invazyon seviyesi, hızlı büyüyen tümör, cerrahi sınır, rekürren olması, immünsupresyon varlığı, öncesinde bu alanda radyoterapi veya kronik inflamatuvar süreç varlığı ve nörolojik semptom varlığı sayılabilir. Histolojik özellikler açısından bakıldığında ise tümörün farklılaşma derecesi (kötü diferensiyasyon), adenoid (akantolitik), adenoskuamöz (müsin üretimi gösteren) veya desmoplastik subtipi, tümörün derinliği, kalınlık veya Clark seviyesi IV,V (yüksek risk), perinöral veya vasküler tutulum olması risk faktörleri arasında sayılabilir.<sup>3-7</sup> Primer YHK'da prognostik risk faktörleri tablo 1'de sunulmaktadır. Lokal nüks ve metastaz faktörleri tablo 2'de sunulmaktadır.

YHK olan hastalar için standart bir takip programı vardır. Takip muayenesi, büyük oranda ikinci bir YHK, lokal nüks veya metastatik yayılım riskinin tespitine dayanmaktadır. Hastaların tüm vücut dış yüzeyi, yılda bir kez muayene edilmelidir. Yüksek riskli YHK'lu hastaların deri muayenesi; birincil eksizyon alanı ve bölgesel lenf nodları palpasyonu ile desteklenmelidir.

Yassı hücreli karsinomda takip takvimi şöyle olmalıdır. Düşük risk primer tümörde ilk 5 yıl; yılda bir, yüksek risk primer tümörde ilk 2 yıl; her 3-4 ayda bir (muayene+ LN-US02 yıl süreyle), 3. ila 5. yıl arasında her 6 ayda bir, 5 yıldan sonra; yıllık takip, ileri veya bölgesel hastalık varsa 5 yıl için her 3 ayda bir (2 yıl, her 3-4 ayda bir LN-USG, 5 yıl süre ile her 6 ayda bir görüntüleme), sonrasında yüksek risk primer gibi değerlendirilmeli, yüksek risk (immünsupresyon) ise yaşam boyunca her 6 ayda bir takip önerilmektedir.<sup>1,2,4</sup>

Nükslerin çoğunluğu ilk 2 yıl içinde gelişir. İlk yıllarda, yakın takip edilmelidirler. İmmüno-supresif veya Kseroderma pigmentosum gibi genetik yatkınlığı olanlar daha kapsamlı değerlendirilmeli, gözetimleri ve profilaktik tedbirler artırılmalıdır. Hastalar, erken lokal rekürrens, nodal hastalık veya yeni YHK'un tespiti için; düzenli olarak kendi kendine deri ve lenf nodu incelemesini öğrenmelidirler.

---

Prof. Dr. Asena Çiğdem Doğramacı, *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Hatay*  
E-Posta: catahan85@yahoo.com

\*Metastatik yassı hücreli karsinomun izlemi de önem taşımaktadır. Hastalarda ilk 2 yılda %75 lokal YHK rekürrens ve metastaz görülür, ilk 5 yıl bu rakam %95'e kadar yükselmektedir. Lokal metastatik YHK'da tüm deri ve lenf nodu muayenesi, 2 yıl boyunca 3-6 ayda bir, sonraki 3 yıl boyunca 6-12 ay da bir, takiben her yıl yapılmalıdır. Bölgesel metastatik YHK'da ise 1. yılda 1-3 ayda bir, 2. yılda 2-4 ayda bir, 5 yıla kadar 4-6 ayda bir, takiben her 6-12 ayda bir hayat boyu takip önerilmektedir.<sup>1,2,4</sup> Bunlarla birlikte klinik takipte hasta ağrı, lokal zayıflık ve uyuşukluk açısından sorgulanmalıdır. Baş ve boyun yerleşimli tümörlerde kraniyal sinir muayenesi yapılmalıdır. Postoperatif hissizliğin artması ve nörolojik disfonksiyon, rekürrens lehine değerlendirilmelidir.

## Sonuç

Prekanseroz lezyon varlığında erken tanı ve tedavi invaziv YHK gelişiminin önlenmesinde son derece önemlidir. Güneşten korunma eğitimlerine azami dikkat gösterilmelidir. Yine son yıllarda çokça sözedilen korunma yollarından diyetin, Vit D desteğinin, statinlerin ve NSAID ilaçlar gibi kemo-preventif ajanların rolleri konusunda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. YHK takibi açısından hastaların bilgilendirilmesi ve takip takvimine uyum sağlamları sağkalm açısından oldukça önemli olup bu konuda da klinisyenlere görevler düşmektedir.

Tablo 1. Primer SHK'da Prognostik Risk Faktörleri

	<b>Tümör çapı</b>	<b>Lokalizasyon</b>	<b>Derinlik/invazyon derecesi</b>	<b>Histoloji</b>	<b>Cerrahi sınır</b>	<b>İmmunite</b>
<b>Düşük risk</b>	2 cm'den küçük	Güneş gören alanda  (kulak/dudak hariç)	Derinliği 6 mm'den az subkutan dokuya ulaşmamış	İyi diferensiyel  Sık görülen varyant veya verrüköz	Temiz	Normal
<b>Yüksek risk</b>	2 cm'nin üstünde	Kulak/dudak  Güneş görmeyen alanlar (ayak tabanı)  Radyasyon bölgesi skar, yanık üzerinde  Rekürren YHK	Derinliği 6mm'den fazla, invazyonu subkutan yağ dokusunun ötesinde	Orta-kötü diferansiyel  Akantolitik Spindle Desmoplastik alt tipler  Perinöral invazyon	Yetersiz eksizyon	Bozuk  (Organ transplant hastası vb)

Tablo 2. Lokal Nüks ve Metastaz İçin Risk Faktörleri

Tümör faktörleri	Nüks hızı (yüzde)	Metastaz hızı (yüzde)
<b>Yerleşim</b>		
Dudak	2,3- 22,2	Mar.20
Kulak	5,3 – 18,7	8,8 – 11,6
Anogenital	14 - 15	15 – 74
<b>Kronik yara/ skar</b>	?	26,2 – 37,9
<b>Işınlanmış deri</b>	?	20 – 26
<b>Büyükklük</b>		
≥ 2 cm.	15,2	5,8 – 42,5
<b>Derinlik</b>		
> 4 mm. /Clark IV,V	17,2	30,4 – 51
> 6 mm.	?	15,6
<b>Nüks tümör</b>	10 – 27,5	16,3 – 30,3
<b>Kötü diferansiye histoloji</b>	28,6	32,8 – 57,9
<b>Perinöral invazyon</b>	16 – 47,2	Eki.50
<b>Hasta faktörleri</b>		
KLL ve SLL( small lymphocytic lymphoma)	25-100	18-100
Organ transplantasyonu	10-54	6-31

## Kaynaklar

1. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, ve ark. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1989-2007.
2. Burton KA, Ashack KA, Khachemoune A. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17: 491-508.
3. Motaparathi K, Kapil JP, Velazquez EF. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Review of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Guidelines, Prognostic Factors, and Histopathologic Variants. *Adv Anat Pathol* 2017; 24: 171-194.
4. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 419-428.
5. Leonardi-Bee J, Ellison T, Bath-Hextall F. Lifestyle factors of smoking, BMI and alcohol on the risk of Non-Melanoma Skin Cancer in adults: a systematic review. *JBIB Libr Syst Rev* 2012; 10: 352-398.
6. Akay BN, Erdem C. Yassı Hücreli Karsinoma. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 20-37.



7. Nuño-González A, Vicente-Martín FJ, Pinedo-Moraleda F, López-Estebananz JL. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103: 567-578.

## Deri Tümörleri

# Bazal Hücreli Karsinomda Tedavi Seçimi

Dilek Bayramgürler

### Giriş

Tüm melanom dışı deri kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturan bazal hücreli karsinom (BHK) en sık görülen deri tümörüdür. Klinik görünümüne göre nodüler, kistik, yüzeysel, morfeik ve pigmente tipleri bulunan BHK'nın histopatolojik olarak da nodüler, yüzeysel, pigmente, morfeik, mikronodüler, infiltratif ve bazoskuomöz olmak üzere farklı alt tipleri bulunmaktadır.<sup>1,2</sup> Klinik görünüm çok tipik olduğu için dermatologlar BHK tanısında genellikle zorlanmazlar. Klinik olarak şüphelenilen olgularda tanı için dermoskopiden yararlanılabilir ancak kesin tanı histopatolojik inceleme ile konulur.<sup>3</sup>

Lokal olarak invazyon gösterebilen ve genel olarak uzak metastaz yapmayan bir tümör olan<sup>2</sup> BHK'da tedavinin esası en iyi kozmetik ve fonksiyonel sonuçla tümörün ortadan kaldırılmasıdır.

Tanı konulan hastalarda tedavi seçimi noktasında öncelikle;

1. Hastanın yaşı, genel durumu, eşlik eden diğer hastalıkları ve kullandığı ilaçlar gibi hastaya ait özellikler ile

2. Tümörün büyüklüğü, lokalizasyonu ve histopatolojik özellikleri gibi tümöre ait özellikler göz önüne alınarak; tedavi sonrası beklenen nükse göre düşük ve yüksek risk grubundaki stalar belirlenir.<sup>3</sup> Tablo 1'de nüks beklentisine göre düşük ve yüksek grupta yer alan risk faktörleri sınıflandırılmıştır.<sup>3,4,5</sup>

Tablo 1. BHK'da Risk Faktörleri

	Düşük Risk	Yüksek Risk
Lokalizasyon ve tümör çapı	L bölgesi < 20mm M bölgesi < 10mm H bölgesi < 6mm	L bölgesi ≥ 20mm M bölgesi ≥ 10mm H bölgesi ≥ 6mm
Histopatolojik alt tip	Nodüler, yüzeysel	Morfeik, bazoskuomöz, mikronodüler, infiltratif
Perinöral, perivasküler tutulum	-	+
Nüks lezyon	-	+
İmmunsupresyon	-	+

Prof. Dr. Dilek Bayramgürler, *Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Kocaeli*  
E-Posta: efe1998@yahoo.com

L bölgesi: gövde, pretibial bölge hariç ekstremiteler, el, ayak, tırnak

M bölgesi: yanaklar, alın, saçlı deri, boyun ve pretibial bölge

H bölgesi: Yüzde maske bölgesi (orta yüz, göz kapakları, kaşları, periorbital bölge, burun, dudaklar), çene, mandibula, preaurikular ve postaurikular bölge, genital, el-ayak.

BHK tedavisinde kullanılacak tedavi yöntemleri 2 ana başlık altında toplanmaktadır.<sup>3,4,5,6</sup>

### **1. Cerrahi yöntemler**

- a. Eksizyon
- b. Mohs Mikroskopik Cerrahisi
- c. Küretaj ve koterizasyon
- d. Kriyoterapi
- e. Lazer

### **2. Cerrahi dışı yöntemler**

- a. İmikimod
- b. Topikal 5-Florourasil
- c. Fotodinamik tedavi
- d. Radyoterapi

## **1. Cerrahi Yöntemler**

### **a. Eksizyon**

Standart cerrahi eksizyon sonrası beraberinde postoperatif histopatolojik inceleme yapılması BHK tedavisinde literatürdeki tüm kılavuzlarda en önemli ve ilk basamak tedavi seçeneğidir.<sup>3-6</sup> Histopatolojik olarak da kanıtlanmış tam eksizyon sonrası 5 yıllık nüks oranlarının %2'den az olduğu bildirilmektedir.<sup>7</sup>

Eski bir çalışmada düşük riskli hasta grubunda 3mm marjinle yapılan eksizyonun %85 tam düzelme ile sonuçlanırken, 4-5mm marjinle yapılan eksizyonun %95 tam düzelme ile sonuçlandığı gösterilmiştir.<sup>8</sup> Buna bağlı olarak da günümüze kadar yayınlanmış tedavi kılavuzlarında düşük riskli hasta grubunda cerrahi eksizyonun 4mm yan sınırla gerçekleştirilmesi önerilmektedir.<sup>3-6</sup> Eksizyon sonrası oluşan defekti kapatmak için greft kullanılması gerekiyorsa cerrahi sınırların intraoperatif olarak değerlendirilmesi gereklidir.<sup>4</sup>

Yüksek riskli hasta grubunda cerrahi sınırların intraoperatif olarak değerlendirilmesi önerilirken bunun yapılamadığı durumlarda düşük riskli hasta grubuna göre daha geniş marjinle eksizyon önerilmektedir.<sup>3,4,6</sup> Örneğin morfeik BKD'da 3 mm sınırla yapılan

eksizyon sonrası tam düzelme %66 olarak bildirilirken 13-15mm sınırla yapılan eksizyon sonrası tam düzelme oranının %95'in üzerinde olduğu bildirilmiştir.<sup>9</sup>

### **b.Mohs Mikroskopik Cerrahisi**

Günümüze kadar yayınlanmış tüm kılavuzlarda yüksek riskli hasta grubunda ilk tedavi seçeneği olarak önerilen yöntemdir<sup>(3-6)</sup>. Ayrıca Avrupa ve İngiliz kılavuzlarında yüksek riskli nüks BHK olgularında iyi bir seçenek olarak önerilmektedir.<sup>3,5</sup>

Prospektif bir çalışmada Mohs Mikroskopik cerrahisi ile; yüksek riskli hasta grubunda beş yıllık nüks oranlarının primer BHK'da %0, nüks BHK'da %7.8 olduğu görülmüştür.<sup>10</sup>

### **c. Küretaj ve Koterizasyon**

BHK tedavisi ile ilişkili tüm kılavuzlarda küretaj ve koterizasyon düşük riskli hasta grubunda iyi bir tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır.<sup>3-6</sup> İngiliz tedavi kılavuzunda ise yüksek riskli grupta ve nüks olgularda zayıf bir seçenek olarak işaret edilmektedir.<sup>3</sup>

Bir çalışmada küretaj ve koterizasyon yapılan hastalara işlem sonrası hemen cerrahi eksizyon yapılmış ve baş-boyun bölgesindeki tümörlerde %47, diğer bölgelerde ise %8.3 oranında rezidual tümör kaldığı gösterilmiştir.<sup>11</sup>

Oldukça kolay ve pratik bir yöntem olmasına rağmen histopatolojik incelemenin yapılamaması yöntemin en önemli dezavantajıdır. Amerikan kılavuzunda küretaj ve koterizasyonla ilgili olarak; tümörün kıl folikülünden aşağı doğru yayılma riski nedeniyle kıllı alanlarda kullanılmaması gerektiği vurgulanmaktadır. Ayrıca dermisin sertliği hissedilene dek işleme devam edilmesi gerektiği ve subkutan dokuya inildiği durumlarda tedavi yönteminin değiştirilerek eksizyona geçilmesi önerilmektedir.<sup>4</sup>

### **d.Kriyoterapi**

Avrupa ve İngiliz kılavuzlarında düşük riskli hasta grubunda iyi bir tedavi seçeneği olduğu belirtilirken Amerika kılavuzunda düşük riskli grupta cerrahi yapılamıyorsa iyi bir seçenek olarak önerilmektedir.<sup>3-5</sup> Kriyoterapinin iki donma-erime halkası oluşturularak yapılması önerilmektedir.<sup>3</sup> Prospektif çalışmalarda nüks oranlarının %5-40 arasında değiştiği görülmüştür.<sup>12,13</sup>

Amerika kılavuzunda Avrupa ve İngiliz kılavuzlarının aksine; kriyoterapi sonrası kozmetik sonuçların diğer yöntemlere göre kötü olduğu belirtilmiştir.<sup>3,4,5</sup>

### **e.Lazer**

Amerika kılavuzunda yer almayan bir seçenek olan lazer uygulamaları

Avrupa ve İngiliz kılavuzlarında düşük riskli hasta grubunda kullanılabileceği önerilmektedir.<sup>3,4,5</sup>

## 2. Cerrahi Dışı Yöntemler

### a. İmikumod

Avrupa ve İngiliz kılavuzlarında primer küçük yüzeysel BHK'da iyi bir tedavi seçeneği olarak kabul edilirken primer nodüler BHK tedavisinde bir seçenek olarak kullanılabilceği bildirilmektedir.<sup>3,5</sup> Amerika kılavuzunda ise düşük riskli hasta grubunda cerrahi yapılamıyorsa önerilmekte olup kozmetik sonuçların eksizyona göre çok daha iyi olduğu belirtilmektedir.<sup>4</sup>

Yüzeysel BHK'lı olguları içeren bir prospektif çalışmada; 12 hafta boyunca haftada 5kez imikumod uygulanan hastalarda klinik başarının %90 olduğu ve 2 yıl sonra %20 oranında nüks geliştiği bildirilmiştir<sup>(14)</sup>. Nodüler BHK'da kullanımı ile ilgili literatür bilgileri ise sınırlı olup bir çalışmada 12 hafta sonunda %76 oranında başarı elde edildiği tespit edilmiştir.<sup>15</sup>

### b. Topikal 5-Florourasil

İngiliz kılavuzunda yer almayan bir seçenek olan topikal 5-Florourasil tedavisi Avrupa kılavuzunda yüzeysel BHK tedavisinde önerilmektedir.<sup>3,5</sup> Amerika kılavuzunda ise cerrahinin yapılamadığı düşük riskli hasta grubunda önerilmektedir.<sup>4</sup> Yüzeysel BHK hastalarında 11 hafta boyunca günde 2 kez kullanım sonrası %90 klinik başarı elde edildiği bildirilmiştir.<sup>15</sup>

### c. Fotodinamik Tedavi

Avrupa ve İngiliz kılavuzlarında primer yüzeysel BHKD hastalarında iyi bir seçenek olduğu vurgulanırken nodüler BHK'da kullanılacak bir seçenek olduğu belirtilmektedir.<sup>3-5</sup> Fotodinamik tedavi literatürde diğer tedavi yöntemleri ile karşılaştırmalı çalışmaların olduğu bir yöntemdir. Kriyoterapi, imikumod ve 5-Florourasil ile karşılaştırmalı çalışmalarda; fotodinamik tedavinin etkinlik açısından diğer yöntemlerden farklı olmadığı buna karşılık kozmetik sonuçların fotodinamik tedavi alan gruplarda daha iyi olduğu gösterilmiştir.<sup>12, 17-19</sup>

### d. Radyoterapi

Amerika, Avrupa ve İngiliz kılavuzlarında; seçilmiş primer BHK grubunda ve nüks olgularda (radyoterapi sonrası nüks hariç) iyi bir seçenek olduğu kabul edilmektedir. Genel olarak radyoterapi; cerrahi yapılamıyorsa, kıkırdak ve kemik tutulumu varsa, cerrahi eksizyon sonrası perinöral tutulum varsa ve yetersiz eksizyon sonrası önerilmektedir.<sup>3-5</sup>

Radyoterapi cerrahinin mümkün olduğu hastalarda, Bazal Hücreli Nevus Sendromu ve Kseroderma Pigmentozum gibi genetik hastalarda, 60 yaş altındaki hastalarda. Morfeik tipteki BHK olgularında ve kulak, el-ayak, genital tutulumunda kullanılmamalıdır.<sup>3-5</sup>

Karşılaştırmalı bir çalışmada radyoterapi sonrası nüks oranının %7.25 olduğu saptanırken cerrahi eksizyon sonrası nüks oranının %0.7 olduğu görülmüştür.<sup>20</sup>

## Hedefe Yönelik Tedaviler

Vismodegib ve sonidegib gibi hedefe yönelik tedavilerin, Avrupa kılavuzunda ileri evre ve metastatik BHK tedavisinde Amerika kılavuzunda ise yüksek riskli grupta cerrahi sonrası sınırlar pozitifse kullanılabileceği önerilmektedir.<sup>4,5</sup>

Genel olarak vismodegib ile yapılan faz çalışmalarında; inoperabl lokal ileri evre BHK olgularında %43-50, metastatik BHK olgularında ise %30-60 başarı elde edildiği görülmüştür.<sup>21,22</sup>

## Kaynaklar

1. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *New Eng J Med* 2005; 353: 2262-2269.
2. Chinem VP, Miot HA . Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol* 2011; 86: 292-305.
3. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008; 159: 35-48.
4. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, ve ark. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14: 574-597.
5. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, ve ark. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. BCC subcommittee of the Guidelines Committee of the European Dermatology Forum. *Eur J Dermatol* 2014; 24: 312-329.
6. Zloty D, Guenther LC, Sapijaszko M, ve ark. Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 4: Management of Basal Cell Carcinoma. Canadian Non-melanoma Skin Cancer Guidelines Committee. *J Cutan Med Surg* 2015; 19: 239-248.
7. Walker P, Hill D. Surgical treatment of basal cell carcinomas using standard postoperative histological assessment. *Australas J Dermatol* 2006; 47: 1-12.
8. Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1987; 123: 340-344.
9. Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17: 574-578.
10. Malhotra R, Huilgol SC, Huynh NT, Selva D. The Australian Mohs database, part I: periocular basal cell carcinoma experience over 7 years. *Ophthalmology* 2004; 111: 624-630.
11. Suhge d'Aubermont PC, Bennett RG. Failure of curettage and electrodesiccation for removal of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1984; 120: 1456-1460.
12. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, ve ark. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001; 144: 832-840.

13. Mallon E, Dawber R. Cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. Assessment of one and two freeze-thaw cycle schedules. *Dermatol Surg* 1996; 22: 854-858.
14. Gollnick H, Barona CG, Frank RG, ve ark. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with imikimod 5% cream: conclusion of a 5-year long-term follow-up study in Europe. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 677-682.
15. Shumack S, Robinson J, Kossard S, ve ark. Efficacy of topical 5% imikimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens. *Arch Dermatol* 2002 ; 138: 1165-1171.
16. Gross K, Kircik L, Kricorian G. 5% 5-Fluorouracil cream for the treatment of small superficial Basal cell carcinoma: efficacy, tolerability, cosmetic outcome, and patient satisfaction. *Dermatol Surg* 2007; 33: 433-439.
17. Basset-Seguín N, Ibbotson SH, Emtestam L, ve ark. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 547-553.
18. Roozeboom MH, Arits AH, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *Br J Dermatol* 2012; 167: 733-756.
19. Arits AH, Mosterd K, Essers BA, ve ark. Photodynamic therapy versus topical imikimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 647-654.
20. Petit JY, Avril MF, Margulis A, ve ark. Evaluation of cosmetic results of a randomized trial comparing surgery and radiotherapy in the treatment of basal cell carcinoma of the face. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 2544-2551.
21. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, ve ark. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 1164-1172.
22. LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, ve ark. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011;17: 2502-2511.

## Psoriasis Oturumu-2

# Çocuk Psoriasis

Neslihan Şendur

### Giriş

Psoriasis, çocuk ve adolesanda; eklem, tırnak ve deriyi tutan kronik immun- aracıli inflamatuvar bir hastalıktır. Genel popülasyonda %2-3.5 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir.<sup>1-4</sup> Parisi ve arkadaşlarının araştırmalarında %8.5 gibi yüksek bir oran bildirilmiştir.<sup>5</sup> Psoriasis, deri lezyonları iyi tanımlanan eritemli skuamli plaklar ile karakterize remisyon ve relapslarla seyreden kronik bir hastalıktır. Hastalığın şiddeti; plakların dağınık olması ile gövdenin kesintisiz tutulum oranına göre değişir. Çocuk ve adolesanlarda yaşam kalite indeksi; okul, iş ve sosyal iletişimden aile ve kendisinin etkilenmesi ile belirlenir.<sup>6,7</sup> Psoriatik çocuklar, psoriasisli olmayan çocuklar ile karşılaştırıldığında, obesite, diabetes mellitus, hipertansiyon, romatoid artrit, Chron hastalığı, ve psikiyatrik hastalık komorbiditelerinin yüksek sıklıkta olduğu ve çocukların ruhsal olarak hastalıktan etkilendiği, depresif oldukları, acı çektikleri ve mutsuz oldukları görülmüştür.<sup>3,8-10</sup> Bu nedenle çocuklarda sorumluluğumuz hastalığın erken tanı, tedavi ve eşlik eden komorbiditelerin saptanmasındaki zorunluluktur.

Psoriasis sözcüğü ilk kez Bergamalı Galenos tarafından MS 2. yüzyılda kullanılmıştır. Robert William isimli bir İngiliz doktor 1808 de ilk kez psoriasis'in tanımını yapmıştır. Bundan önce psoriasis, lepra ve sifiliz hastalığı ile karıştırılabilmekteydi. Bu yazıda tüm dünyada yaygın ve sık görülen psoriasisin çocuklarda görüme sıklığı, hastalığın klinik özellikleri, tedavi seçenekleri ve yaşam kalitesine etkilerinden söz edilecektir.

Psoriasis vulgaris'in toplumdaki sıklığı %1-3 arasında değişmektedir. Yaş, cinsiyet, coğrafi lokalizasyon prevelansı araştırmalar ve olgu sunumları ile çok az oranda bildirilmiştir. Her ne kadar pediatrik psoriasis bilinmese de genel tarama kayıtlarından oranları saptanabilir. Buna göre psoriasisli erişkinlerin %30-50'sinde hastalık 20 yaşın altında başlamaktadır.<sup>11-13</sup> 16 yaşın altındaki tüm hastalarda görülen dermatozların %4' ünü oluşturur. Çocukluk psoriasisinde kız-erkek oranı yaklaşık 3/2dir.Genel olarak hastalığın başlangıç yaşı hastaların yüzde 35 inde yüzde 20' nin altındadır. Yapılan bir çalışmada 10 yaşın altında başlama oranı %15 olarak bulunmuştur. Almanya'da yapılan bir çalışmada prevelans 0-9 yaşta %18, 10-19 yaşta %0,83 olarak bildirilmiştir.<sup>3</sup> Hollanda'da ise 0-10 yaş aralığında % 0,4; 11-19 yaşlarında %1 olarak bulunmuştur. Tollefson ve arkadaşları.<sup>14</sup> psoriasisde insidansın 100.000 de 40.8 olabileceğini, psikososyal stres, infeksiyonlar ve artan obesite veya kilo artışının tetikleyici potansiyel faktörler olduğunu bildirmektedir. Diğer tetikleyici faktörler arasında derinin irritasyonu ve travma, çocuklarda Crohn hastalığı ve juvenil idyopatik artrit nedeni ile tedavi amaçlı kullanılan beta adrenerjik antagonistler, tümör nekrozis faktör alfa (TNF-  $\alpha$ ) inhibitörleri de yer almaktadır.<sup>4</sup> Psoriatik çocukların yüzde 2 si yeni doğan, yüzde 8'i çocuk, yüzde 25'i ergendir. Buna göre hastaların 1/3 ü pediatrik yaş grubundadır denilebilir. Psoriasisli 15 yaşın altında başlayanlarda 30 yaşın üzerinde

---

Prof. Neslihan Şendur, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Aydın

E-Posta: neslihansendur@yahoo.com



başlayanlara göre çocuklarında psoriasis görülme oranı 4 kat artmaktadır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada 1ay-15 yaş arasındaki çocuk psoriasisinin yüzde 71'inde pozitif aile hikayesi saptanmıştır. Amerika'da yapılan çok merkezli bir çalışmada çocuk psoriasisli olguların %51.4 de pozitif aile öyküsü belirlenmiş, olguların %59.4'nün ailesindeki psoriasislilerin birinci derece akraba olduklarının saptandığı bildirilmiştir. Bu farklılık juvenil psoriasisli hasta popülasyonunda arka plandaki genetik faktörlerin önemine dikkat çekmektedir<sup>15</sup>. Psoriasisın ortaya çıkmasında genetik yatkınlığın olduğu bugün kesin olarak kabul edilmektedir. Hastalıkla ilgili genetik bilgiler, çeşitli taramalar, ikiz çalışmaları, HLA araştırmaları ve pedigrî analizlerinden elde edilmiştir.<sup>2,16,17</sup> Hastaların %35inde aile hikayesi vardır. HLA- Bw16 B17 B13 B27 ve B38 siktir. HLA-B17'li hastalarda HLA-Bw16'lı hastalardan daha erken yaşta psoriasis gelişmektedir.<sup>18,19</sup> Elde edilen bilgiler poligenik bir mekanizma aracılığı ile oluşan multifaktoriyel bir kalıtım modelini desteklemektedir. Genetik faktörlerin hastalığın başlangıç yaşı, tipi ve şiddeti gibi klinik özelliklere katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Psoriasis geni veya genleri henüz tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte son çalışmalar özellikle 6. Kromozomun kısa kolundaki MHC lokusuna odaklanmaktadır. Bu bölgede bulunan lokalize 3 ayrı gen HLA C, korneodesmozin, HCR üzerinde detaylı olarak çalışılmıştır. Psoriasis plakları sağlıklı ve lezyonsuz deri ile karşılaştırıldığında daha fazla korneodesmozin ekspresyonunun saptanmış olması dikkatleri bu gen üzerine çekmiştir. 1999 yılında yapılan çalışmada psoriasis duyarlılığı kodlayan bir lokus saptanmıştır. Bu gen 6p21.3 üzerindedir.<sup>20</sup> Psoriasis geni veya genlerinin saptanması psoriasis gelişim mekanizmasını aydınlatacaktır.

Psoriasis vulgariste klinik olarak gümüş renkli skuamla kaplı papül veya plaklar görülür. Çocuklarda plak tip psoriasis %53, papüler tip psoriasis %34 oranında görülür. Yapılan çalışmalarda bu oranlar farklılık gösterebilmektedir. Plak tip psoriasis sıklığının Alman ve Türk popülasyonunda %46,3- %54,1 oranında, Meksika'da yapılan bir çalışmada ise %67 oranında görüldüğü bildirilmektedir.<sup>13,21,22</sup> Bazen lezyonlar tipik dağılım göstermeyip uçlarda daha belirgin olabilirler. Klinik olarak bu durumdu ayırıcı tanıda zorluklar yaşanabilir. Plak tip psoriasisde ana lezyon küçük, gümüş renkli beyaz skuamla örtülü kırmızı papüller şeklindedir. Psoriasis papülleri üzerindeki skuam hafifçe kazındığında kolaylıkla kalkar; kazımaya devam edildiğinde son zar adı verilen nemli tabaka da kalktıktan sonra Auspitz belirtisi denilen noktavi kanama odakları görülür. Bu belirtiler karakteristiktir fakat tanı koydurucu değildir. Köbner fenomeni veya izomorfik yanıt (travma alanında psoriasis lezyonlarının ortaya çıkması) pozitifdir. Lezyonlar normal deriden keskin bir sırla ayrılırlar. Genellikle yerleşim yerleri; ekstansör yüzlerdir. Bazen intertrijnoz bölgelerde, göbekte, saçlı deride veya sadece avuç içi ve ayak tabanında yerleşebilirler. Bebeklik yaşlarında bez bölgesi sık tutulan alanlardır. Bu sürekli maserasyona bağlı olarak ortaya çıkan Köbner fenomeni ile ilişkili olabilir.<sup>1,2,16,17,21,23</sup> Diaper psoriasisin tedavisi oldukça güçtür. Sonrasında %75'den daha fazlasında kronik plak tip psoriasis görülür.<sup>24</sup>

## Guttat Tip Psoriasis

çok sayıda gümüş veya sedef renkli skuamla papülün vücutta yaygın olarak bulunduğu klinik tiptir. Çocuklukta ikinci sıklıkta görülen psoriasis tipidir. Beta hemolitik streptokokal ve viral enfeksiyonlardan iki hafta sonra gövde ve ekstremitelerde yaygın olarak görüldüğünü bildiren araştırmalar vardır. Sıklıkla gövde ve ekstremitelerin proksimal bölgelerine yerleşirler. Yüz, erişkin psoriasisinden farklı olarak genellikle tutulmuştur. Sıklıkla guttat tip psoriasis 3-4 ay sürer ve spontan olarak geriler.<sup>15, 25,26</sup>

## Invers Tip Psoriasis

psoriasisin beklenenin aksine bölgelerde, intertrijnoz alanlarda yerleşen şeklidir. Çocuklarda en sık görülen formudur. Sıklıkla bez bölgesi ve aksillaları tutar.

Püstüler psoriasis inatçı, steril püstüllerle seyreden psoriasis formudur. Çocuklarda %1-5.4 oranında görülür. Juvenil ve infantil püstüler psoriasis formuna az sıklıkta rastlanır. Hastaların çok az bir kısmında interlökin 36 (İL36) reseptör antagonist (İL36RN) gen varlığı gösterilmiştir.<sup>27</sup> Çocuklarda anüler konfüriyasyonu ve yaygın tipi daha sık görülür. Yetişkin tipinden farklı olarak çocuklarda püstüler psoriasis daha iyi seyirlidir.<sup>4,23</sup>

Psoriasisin diğer subtipleri invers psoriasis, palmoplanter psoriasis, izole fasial psoriasis, lineer psoriasis ve eritrodermik psoriasisdir. Eritrodermik psoriasis vücudun %90'nunun eritem ve skuamli örtülü olmasıdır. Bu durum çocuklarda oldukça nadirdir. Şiddetli hipotermi, hipoalbuminemi ve kardiak yetmezlikle seyredebilir.<sup>28, 29</sup>

Tırnak tutulumu %25-%50 hastada görülür. En sık görülen değişiklik yüksük tırnak olup, bunu onikolizis, subungual hiperkeratoz, sarı- kahverengi renk değişikliği şeklinde oluşan "yağ damlası" görünümü izler.<sup>4,15</sup> Onikolizis, subungual hiperkeratozis, onikodistrofi, splinter hemoraji diğer tırnak bulgularıdır.<sup>2,4,21,23</sup>

Saçlı deri tutulumu çocuklarda siktir.<sup>26</sup> Hastaların yaklaşık olarak %80'inde görülür. Sedefi skuamli plaklar, saç çizgisinden başlayarak özellikle ense olmak üzere tüm saçlı deriyi kaplayabilir.

Mukoza tutulumu çocukluk çağı psoriasisinde oldukça nadirdir. Sıklıkla generalize püstüler psoriasis formunda görülür.

Çocuk psoriasisinin bir diğer belirtisi Juvenil psoriatik artritdir. Psoriasisli çocukların %1-10'nunda görülen artrit tanısı ve sınıflaması oldukça zordur.<sup>15</sup> Juvenil idyopatik artritli hastaların %7'sinde juvenil psoriatik artrit görüldüğü bildirilmektedir. Tanımlamada juvenil psoriatik artrit, juvenil idyopatik artrit alt grubudur. Psoriatik artrit çocuklarda 9-12 yaşlarında pik yapar. Yetişkinlerde tırnak tutulumu ile psoriatik artrit arasında bir ilişki olmasına rağmen çocuklarda böyle bir birliktelik yoktur.<sup>4, 15, 28, 30</sup>

Histopatolojik bulgular karakteristiktir. Epidermisde normalin 3-5 katına kadar varan kalınlaşma, parakeratoz ve granüler tabakada kaybolma izlenir. Suprapapiller alanlarda spinöz tabakanın incelmış olduğu görülür. Nötrofillerin yer yer epidermis içine sızarak oluşturduğu Kogoj'un spongiform püstülleri ve parakeratozik tabaka içinde kümeleşmeleri ile oluşan Munro mikroabseleri psoriasisin tanı koydurucu histolojik bulgularını oluşturmaktadır. Dermal papillalar uzamış ve ödemlidir. Papiller damarlar dilate ve büklümlü olarak izlenir. Dermisde ise ağırlıklı olarak mononükleer hücrelerden oluşan perivasküler kronik bir infiltrat izlenir. Kısaca psoriasis epidermal proliferasyon ve keratinazasyon bozukluğu ile inflamatuvar değişikliklerin birlikte izlendiği bir dermatozdur.<sup>17,18,31</sup>

Psoriasisli çocuklarda hastalığın seyrine bakıldığında; bebeklikten itibaren psoriasisli bulunan çocukların 7/9'unda hastalığın ataklar halinde ileri yaşlarda da devam ettiği, 2/7'sinde ise ilk ataktan sonra kaybolduğunu gösteren araştırmalar bulunmaktadır.<sup>1</sup>

Aniden gövdede ortaya çıkan multipl az kaşıntılı guttat tip psoriasisde mutlaka geçirilmiş bir enfeksiyon olup olmadığı, ilaç öyküsü sorgulanmalıdır. Akut guttat tip psoriasisin ka-

rakteristik olarak streptokoksik enfeksiyondan birkaç hafta sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir. <sup>18,25</sup> Çocuklarda yetişkinlere göre stres, farenjit ve travmadan sonra psoriasisde alevlenme daha sık görülmektedir. <sup>25, 32</sup>

Dermoskopi , dermatolojide standart bir tanı aracıdır. Psoriasis tanısında genellikle kullanılmamaktadır. Lallas ve arkadaşları psoriasisde dermoskopi kullanmışlar ve bulgularını paylaşmışlardır. Bir psoriasis plağının karakteristik tipik dermoskopik bulgularının diffüz yüseyel beyaz skuamlar, arka planda kırmızılık, ve damarlarda noktalanma şeklinde görüldüğünü tariflemişlerdir. Yapılacak araştırmalarla psoriasisin tanısında ve tedavi takibinde dermoskopinin kullanılabileceğini belirtmişlerdir. <sup>33,34</sup>

Çocuklarda Psoriasis tedavisinde en önemli nokta, streptokokal veya diğer enfeksiyon odaklarının tedavi edilmesidir. Guttat psoriasisli ve streptokokal enfeksiyonu bulunan çocuklarda antibiotik tedavisi oldukça iyi sonuçlar vermektedir. Öncelikle fokal enfeksiyon odağı araştırılmalı, tespit edilen bir enfeksiyon varsa ( üst solunum yolu, idrar enf., vb) kültür antibiogram sonrası uygun antibiyoterapi verilmelidir. <sup>25,32</sup>

Sistemik kortikosteroid tedavisi çocuk psoriasisinde kontrendikedir. Mevcut deri bulguları eritrodermik psoriasis formuna dönüşebilir. Bu durumda çocuklarda genel durum bozukluğu ile birlikte, ateş, hipoalbuminemi ve diğer metabolik bozukluklar görülebilir.

Fototerapi ( Dar bant UVB) 7 yaşından büyük çocuklarda iyi tolere edilen ve oldukça yararlı olan bir tedavi yöntemidir. 12 yaştan büyük çocuklarda fotokemoterapi (PUVA) diğer tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda düşünülmelidir. <sup>35</sup> Oral retinoidlerden asitretin şiddetli psoriatik olgularda iyi sonuçlar vermektedir. Ancak büyüyen kemiklere etkisi nedeni ile çocuklarda uzun süreli kullanılmamalıdır. Özellikle püstüler ve eritrodermik psoriasisde etkilidir. <sup>36</sup>

Metotreksat, siklosporin gibi ilaçlar ise önemli yan etkileri nedeni ile psoriatik eritrodermi, generalize püstüler psoriasis, psoriatik artrit gibi daha şiddetli psoriasis olgularında kullanılmamalıdır. Generalize püstüler psoriasisli çocuklarda 1-2 mg/kg/ gün dozunda siklosporin ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Siklosporin çocuklarda yetişkinlere göre daha iyi tolere edilebilmektedir. Ancak nefrotoksisite, hipertansiyon, bulantı ve diyare yan etkileri olduğu unutulmamalıdır. <sup>4,36-38</sup>

Çocuklarda topikal tedaviler daha çok tercih edilmektedir. Hastalığın şiddetine ve yaygınlığına göre tedavi seçiminin yapılması uygun olur. Topikal kortikosterid uygulamalarından iyi sonuç alınmakla birlikte uzun süre geniş yüzeylere uygulanması, sistemik kortikosteroid alınmış gibi yan etkilere neden olmaktadır. O nedenle belirli sürelerde düşük yada orta potens kortikosterid önerilmeli ve uzun kullanım konusunda ebeveynler uyarılmalıdır. <sup>39</sup>

Kalsipotriol yine çocuklarda tercih edilen bir başka topikal ajandır. D3 vitamin analogudur. %30'un altında gövde tutulumu olan hafif ve orta şiddetteki psoriasis olgularında kullanılır. Önerilen maksimum doz 50gr/hafta/ m<sup>2</sup>'dir. Yüze, saçlı deriye, genital bölgeye uygulanmaması ve sıkı giysilerle kapatılmaması ( Ör: bez bölgesi) önerilmektedir. Bazı yazarlar topikal kalsipotriol'un çocuklarda ilk seçenek olması gerekliliğini vurgulamaktadır <sup>1,4,40</sup> İki yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. <sup>1, 23,41</sup>

Biyolojik ilaçların kullanımı çocuk psoriasisinde oldukça yenidir. Psoriasisde TNF-α ve İL12/23'ü içeren spesifik inflamatuvar kaskad mediatörlerini hedefleyen ilaçlardır. Ulus-

lararası klavuzlar çocuk psoriasisinde kullanımı ile ilgili yol göstericidirler. Lenfoma, malignensiler ve latent tüberküloz aktivasyonu ile ilgili komplikasyonlar olabileceği bilinmelidir. Artritli hastalarda bu komplikasyonların oldukça nadir görülmesine rağmen psoriasisli çocuk hastalarda uzun dönem güvenilirlik konusunda çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.<sup>42-44</sup> Etanersept'in plak tip psoriasisli çocuklarda kullanımının uzun süreli güvenlik ve etkinliğinin araştırıldığı çalışmanın sonuçları ilacın etkili olduğu ve uzun süreli kullanımının güvenli olduğu bildirilmektedir.<sup>45</sup>

Tedavi seçiminde hasta ve hastalık özellikleri değerlendirilerek daha önce kullanılan tedaviler sorgulanmalı ve gelişmeler takip edilerek psoriasisli çocuk için en uygun tedavi belirlenmelidir.<sup>46</sup> Gerekliği düşünülen durumlarda psikiatri desteği sağlanmalıdır.

Hastalığın prognozunun değişken olduğu söylenebilir. Çocukluk çağında başlayan psoriasis erişkin döneme kadar hafif seyredebilir. Ancak bazı hastalarda erişkin dönemde hastalığın şiddetlendiği gözlenir. Erken uygulanan agresif tedaviler ve hastaların eğitimi yaşamın ilerleyen dönemlerinde şiddette azalmaya neden olabilir. En önemli konu çocuk ve ebeveynlerinin hastalığın kontrolü ile remisyonun sağlanabileceği konusunda eğitilmesi, risk faktörleri konusunda uyarılmasıdır.<sup>47</sup> Bazen hastalığın spontan iyileşebilmesinin yanı sıra hastalığın tekrarlayıcı olduğu ve hayat boyu süreceği konusunun vurgulanması da beklentiler açısından önem taşımaktadır.

## Kaynaklar

1. Tüzün B, Tüzün Y. Psoriasis vulgaris. *Pediatric Dermatoloji*. Ed: Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H, Tüzün B, Mat MC. Nobel Tıp Kitabevleri 2005; 161-170.
2. Hogan PA. Psoriasis vulgaris. *Pediatric Dermatology* Eds: Schachner LA, Hansen RC. 3.th Edinburgh, Mosby 2003; 642-652.
3. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schafer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol* 2010; 162: 633-636.
4. Bronckers IM, Paller AS, Van Geel MJ, Van de Kerkhof PC, Seyger MM. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. *Pediatr Drugs* 2015; 17: 373-384.
5. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Identification, Management of Psoriasis and Associated Comorbidity Project. Global epidemiology of psoriasis. a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 377-385.
6. De Jager ME, De Jong EM, Evers AW, Van De Kerkhof PC, Seyger MM. The burden of childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 736-737.
7. Oostveen AM, de Jager ME, van de Kerkhof PC, Donders AR, de Jong EM, Seyger MM. The influence of treatments in daily clinical practice on the Children's Dermatology Life Quality Index in juvenile psoriasis: a longitudinal study from the Child- CAPTURE patient registry. *Br J Dermatol* 2012; 167: 145-149.
8. Şendur N, Sır A, Mevlütoğlu İ. Psoriasis ve emosyonel stres faktörü. 13. Ulusal Dermatoloji Kongresi . Çukurova Üniversitesi Basımevi. Adana 1990; 275-280.

9. Becker L, Tom WL, Eshagh K, Benjamin LT, Paller AS. Excess adiposity preceding pediatric psoriasis. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 573–574.
10. Kimball AB, Wu EQ, Guerin A, ve ark. Risks of developing psychiatric disorders in pediatric patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 651–657.
11. Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 174–178.
12. De Jager ME, Van de Kerkhof PC, De Jong EM, Seyger MM. Epidemiology and prescribed treatments in childhood psoriasis. a survey among medical professionals. *J Dermatol Treat* 2009; 20: 254–258.
13. Matusiewicz D, Koerber A, Schadendorf D, Wasem J, Neumann A. Childhood psoriasis an analysis of German health insurance data. *Pediatr Dermatol* 2014; 31: 8–13.
14. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children. a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 979–987.
15. Mercy K, Kwasny M, Cordero KM, ve ark. Clinical manifestations of pediatric psoriasis. results of a multicenter study in the United States. *Pediatr Dermatol* 2013; 30: 424–428.
16. Kerkhof PCM. Psoriasis. *Dermatology*. Eds: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 2. th Edinburgh, Mosby 2003; 125-131.
17. Gudjonsson EJ, Elder JT. Psoriasis. Eds. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th, Newyork, McGraw Hill 2008; 169-180.
18. Caputo RV. Papulosquamous diseases. *Pediatric Dermatology*. Ed. Schachner LA, Hansen RC. 2. Baskı New York, Churchill Livingstone 1996; 723-765.
19. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. *Braun-Falco's Dermatology*. Eds. Burgdorf WHC, Plewing G, Wolff HH, Landthaler.S. 3 th Springer Verlag Heidelberg 2009; 506-518.
20. Balendran N, Clough RL, Arguello JR, ve ark. Characterization of the major susceptibility region for psoriasis at chromosome 6p21.3. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 322-328.
21. Seyhan M, Coskun BK, Saglam H, Ozcan H, Karıncaoglu Y. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. *Pediatr Int* 2006; 48: 525–530.
22. Tovar-Garza A, Mesa-Resendiz M, Guevara-Gutierrez E, Barrientos-Garcia JG, Tlacuilo-Parra A. Psoriasis in children and adolescents. Epidemiological study of 280 patients from Mexico. *Rev Inves Clin* 2017; 69 :47-50.
23. Tüzün Y, Kutlubay Z, Zara T, Engin B. Çocukluk çağı psoriasis. *Dermatoz* 2011; 2: 299-306.

24. Chiam LY, de Jager ME, Giam YC, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Juvenile psoriasis in European and Asian children: similarities and differences. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1101-1103.
25. Şendur N, Balıkcı E. Çocuklarda üst solunum yolu infeksiyonlarından sonra oluşan psoriasislerde hemolitik streptokokların rolü. *Klimik Derg* 1992; 5: 116-117.
26. Farber EM, Nail L. Childhood psoriasis. *Cutis* 1999; 64: 309- 314.
27. Setta-Kaffetzi N, Navarini AA, Patel VM, ve ark. Rare pathogenic variants in IL36RN underlie a spectrum of psoriasis-associated pustular phenotypes. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 1366-1369.
28. Tollefson MM. Diagnosis and management of psoriasis in children. *Pediatr Clin North Am* 2014; 61: 261-277.
29. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263-271.
30. Flato B, Lien G, Smerdel-Ramoya A, Vinje O. Juvenile psoriatic arthritis. longterm outcome and differentiation from other subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 642-650.
31. Lever WF, Schaumburg- Lever G. Histopathology of the skin. 7.baskı. J.B. Lippincott Philadelphia 1990; 156-163.
32. Wilson JK, Al-Suwaidan SN, Krowchuk D, Feldman SR. Treatment of psoriasis in children: is there a role of antibiotic therapy and tonsillectomy? *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 11-15.
33. Moscarella E, Longo C, Zalaudek I, Argenziano G, Piana S, Lallas A. Dermoscopy and confocal microscopy clues in the diagnosis of psoriasis and prokeratosis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: e231-233.
34. Lallas A, Kyrgidis A, Tzellos TG, ve ark. Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of psoriasis, dermatitis, lichen planus and pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1198-1205.
35. Pasic A, Ceovic R, Lipozencic J, ve ark. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 71-77.
36. Van Geel MJ, Mul K, de Jager ME, van de Kerkhof PC, de Jong EM, Seyger MM. Systemic treatments in paediatric psoriasis: a systematic evidence-based update. *JEADV* 2015; 29: 425-437.
37. Mahe E, Bodemer C, Pruszkowski A, Teillac-Hamel D, de Prost Y. Cyclosporine in childhood psoriasis. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1532-1533.
38. Kim HS, Kim GM, Kim SY. Two-stage therapy for childhood generalized pustular psoriasis: low-dose cyclosporin for induction and maintenance with acitretin/narrowband ultraviolet B phototherapy. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 306-308.

39. Horn EJ, Domm S, Katz HI, Lebwohl M, Mrowietz U, Kragballe K. Topical corticosteroids in psoriasis: strategies for improving safety. *J EADV* 2010; 24: 119–124.
40. Lebwohl M. Psoriasis. *The Lancet* 2003; 361: 1197-204.
41. Bhutani T, Kamangar F, Cordoro KM. Management of pediatric psoriasis. *Pediatr Ann* 2012; 41: e1–7.
42. Marqueling AL, Cordoro KM. Systemic treatments for severe pediatric psoriasis: a practical approach. *Dermatol Clin* 2013; 31: 267–288.
43. Luu M, Cordoro KM. The evolving role of biologics in the treatment of pediatric psoriasis. *Skin Therapy Lett* 2013; 18: 1–4.
44. Paller AS, Siegfried EC, Pariser DM, ve ark. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 280-287.
45. Sukhatme SV, Gottlieb AB. Pediatric psoriasis updates in biologic therapies. *Dermatologic Therapy* 2009; 22: 34-39.
46. Menter A, Korman N J, Elmets C A, ve ark. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 643-59
47. Ozden MG, Tekin NS, Gürer MA, ve ark. Environmental risk factors in pediatric psoriasis: a multicenter case-control study. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 306-312.

## Psoriasis Oturumu-2

# Gebelikte Psoriasis Tedavisi

**Nihal Kundakçı**

### Giriş

Psoriasis hastalarının yarısının kadın ve hastaların 2/3'ünde başlangıç yaşının 40 yaş öncesi , ayrıca kadın hastalarda ortalama başlangıç yaşının erkek hastalardan daha erken (28 yaş) olduğu düşünülürse doğurganlık çağında önemli sayıda kadın psoriasis hastası ile karşılaşıldığı açık olarak görülmektedir.

Gebelerde psoriasis klinik tiplerinde farklılık olmayıp, psoriasis hastalarının genelinde olduğu gibi en sık tip plak tip psoriasis görülmektedir. Tabii ki genel psoriasis hastalarından farklı olarak GPPP (gebeliğin jeneralize püstüleri psoriasis) bu grup hastada gözlenen klinik tablo iken, daha çok 4. ve 5. dekatta rastlanan palmoplantar püstüleri psoriasis gebelerde enderdir.

Bu konuşmada gebeliğin psoriasis etkileri, psoriasisin gebelik üzerine etkileri , gebe hasta ve gebelik planlanan hasta takibi, tedavi kılavuz ve algoritmaları gözden geçirilecek, kısaca laktasyonda dönemdeki tedavilerden de bahsedilecektir.

### Gebeliğin Psoriasis Etkisi

Psoriasis olan kadın hastaların % 40-60'ında gebeliğin 2. trimester sonu ve 3. trimesterde düzelmeye gözlenirken, %10-20'inde şiddetlenme, % 50 hastada ise postpartum dönemde alevlenme gözlenmektedir. Ancak bu alevlenmeler genellikle gebelikten öncekinden daha şiddetli değildir. Bu alevlenme ve düzelmeler takip eden gebeliklerde de benzerdir. Bazı hastalarda ise yıllarca devam eden remisyon gözlenmektedir. Gebelerde psoriatik artritte de hastaların % 80'inde düzelmeye /tam remisyon, % 70 hastada da postpartum alevlenme bildirilmiştir.

Gebelikte maternal immün cevap fetusun tutunmasını sağlamaya yönelik çalışır. Yükselen kortizol, efinefrin düzeyleri IL 12 ve TNF alfa düzeylerini düşürürken, progesteron IL 4, IL 5 düzeyini artırmakta, östrojen IL 2 düzeylerini düşürmektedir. Bu proinflatuvar olayların downregülasyonu ile genellikle 10. ve 20. haftalarda psoriasisde düzelmeye ve hastaların yaklaşık yarısında doğumdan sonraki 6 hafta içinde postpartum alevlenme gözlenmektedir.

Ancak bazı kadınlarda gebelerde psoriasisin neden alevlendiği tam olarak açıklanamamıştır. Düzelmeye gösteren hastalarda, şiddetlenen veya etkilenmeyen hastalara göre östrojen düzeyleri progesterona göre daha yüksek bulunmuştur. Bu hormonların tek başına değerleri değil östrojen/progesteron oranları daha etkili görülmektedir.<sup>1</sup>

---

Prof. Dr. Nihal Kundakçı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Ankara

E-Posta: kundakci@medicine.ankara.edu.tr



## Psoriasisın Gebeliğe Etkisi

Gebeliğin generalize püstüler psoriasisı dışında psoriasisın gebelik üzerinde etkisinin olmadığı kabul edilmektedir. Ancak orta ve şiddetli psoriasis hastalarında, spontan ve indüklenen abortus, gebelikle ilişkili hipertansif hastalık, prematür mebran rüptürü, makrosomi bildirilmiştir.

Gebelikle ilgili bu durumların, psoriasisle ilişkili komorbiditeler /yaşam tarzı, obezite, sigara, depresyon, vitamin suplementasyonu yetersizliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Bazı çalışmalarda hafif olgularda herhangi bir risk yokken, şiddetli psoriasis hastalarında 1.4 kat daha fazla düşük doğum ağırlığı bildirilmiştir.<sup>2</sup>

## Gebelerde Psoriasis Takibi

Gebelerde psoriasis takibi sadece fetusu tedavilerin potansiyel zararlı etkilerinden korumak için yapılmaz, gebelik sırasında annenin psoriasis tedavisinin de emniyetli şekilde planlanması önemlidir (Tablo 1).

Hastaya hastalığın gebeliğe etkisi / gebeliğin hastalığa etkisi konusunda bilgi verilmelidir.

Gebelikten önce hastalığın uzun bir remisyonda olması, alevlenmelerin engellenmesi için önlemlerin alınması önemlidir.

Gebelik öncesi daha öncesinden sistemik bir tedavi alıyorsa (metotreksat, asitretin gibi) temizlenme periyoduna dikkat edilmelidir.

Mümkün olduğunca sistemik ilaç maruziyetinden kaçınılmalıdır ki yaygın psoriasisı olan olgularda mümkün olmayacaktır.

Doğum sonrası alevlenme olduğunda ne yapılacağının planlanması da önemlidir.<sup>3-6</sup>

Tablo 1. Gebelerde Psoriasis Takibi

<b>GEBELİK ÖNCESİ</b> →	<b>GEBELİK</b> →	<b>POSTPARTUM DÖNEM</b> →
Hastalık şiddeti ?	Düzelme?	Alevlenme?
Tedavinin sonlandırılması?	Şiddetlenme?	
Temizlenme periyodu?	Stabil hastalık?	
Hastanın bilgilendirilmesi	İlk seçenek tedavi	Hastanın bilgilendirilmesi
Remisyonun sağlanması	İkinci seçenek tedavi	İleri dönem planları
Komorbid durumlar	Üçüncü seçenek tedavi	Hastalığı en azda tutacak tedavi planı
İleri dönem planları		Gerekirse emzirme bırakılacak

Tablo 2. Gebelikte Psoriasis Tedavisi

İlk seçenek tedaviler	İkinci seçenek tedaviler	Üçüncü seçenek tedaviler
Nemlendiriciler Topikal steroidler Vitamin D analogları Vitamin D analogları Antralin	UVB Siklosporin*	Siklosporin* TNF alfa inhibitörleri İnfliksımab, etanersept, adlimumab, golimumab) 30. haftaya kadar GGPP de 2. ve 3. trimestrde sistemik kortikosteroidler
<b>Kesin kontrendike olan tedaviler:</b> Topikal ve sistemik retinoidler, metotreksat, sistemik PUVA, Leflunomid		
<b>Temizlenme periyodu:</b> Retinoidler 2 yıl, metotreksat 3 - 5 ay, leflunomid 2 yıl veya kolestimramin ile temizlendikten sonra		
<b>Laktasyonda:</b> Sadece nemlendiriciler, düşük ,orta potent KS ler, ditranol, UVB		
<b>Eklemler tutulumu:</b> NSAİ 30. Haftaya kadar, sulfasalazin		
<i>*Bazı kılavuzlarda siklosporin ikinci seçenek tedavi olarak yer alırken, bazı kılavuzlarda üçüncü seçenek tedavilerde yer almakta, siklosporine 3. seçenek tedavide yer veren kılavuzların bazılarında biyolojik tedavilerden önce bazılarında da sonra yer almaktadır.</i>		

## Doğurganlık Çağındaki Psoriasis Hastasının Bilgilendirilmesi

Psoriasisle eşlik eden diyabet, obezite hipertansiyon gibi durumların gebeliğe etkisi ve bebeğin psoriasisden etkilenmesi konusunda aileye bilgi verilmelidir. Ebeveynlerden birinde psoriasis varsa çocukta görülme şansı % 8-10 ila % 28, her iki ebeveyn de psoriasis ise çocuklarda gelişme şansı %41-75, anne babada psoriasis yokken bir çocukta psoriasis ortaya çıktı ise ise sonraki kardeşte %6-20, dizigot ikiz kardeşlerde % 20, monozigot ikizler kardeşlerde %70, oranında görülme şansı olduğu bilgisi verilebilir.

Gebelikte psoriasis tedavi seçenekleri Tablo 2'de verilmiştir.

## Nemlendiriciler ve Emolyanlar

Nemlendiriciler ve emolyanlar, gebelikte ve laktasyonda önemli bir yan etkileri olmadıkları için, ilk sıra tedavi ajanı olarak tercih edilmektedirler. Gebelerdeki hafif -orta şiddetteki plak psoriasisde anne ve fetus sağlığını etkilenmediği için, kısmen de medikolegal kaygılarla gebelikte tüm psoriasis ilaçları kesilebilir, gebeliğin yaz aylarında planlanması önerilebilir ve sadece nemlendiricilerle izlenebilir.

## Salisilik Asit /Gebelik Kategorisi C

Salisilik asit genellikle % 2-5 konsantrasyonda kullanılır, sistemik absorpsiyon düşük olmakla birlikte geniş alanlara uzun süre uygulanması ile sistemik salisilat entoksikasyonu bildirilmiştir.

Maternal oral salisilat alımı ile erken gebelikte, gastroşizis, doğum haftasında homeostaz bozukluğu, geç gebelikte oral siklooksijenaz inhibitörler kullanımı ile fetal duktus arteriosus darlığı olduğundan gebelikte topikal salisilik asit kullanımından da kaçınılmalıdır.

## Topikal Kortikosteroidler/ Gebelik Kategorisi C

Topikal kortikosteroidler hafif ve orta şiddetteki psoriasisde, nemlendirici ve emolyanlardan sonra ikinci sıra tedavi ajanlarıdır. Potent topikal kortikosteroidler ile fetal büyüme geriliği riski vardır. Sınırlı alanlara kullanıldığında orofasiyal kleft, büyüme geriliği veya fetal ölüm gösterilmemiştir. O nedenle sınırlı lezyonlara hafif ve orta potent steroidler kullanılabilir.

Anne karnında topikal kortikosteroidlerle karşı karşıya kalan bebeklerde doğumsal malformasyonlar, düşük, erken doğum, ölü doğum genel popülasyondan daha sık değildir. En çok korkulan orofasiyal kleft oluşumu ise yeni araştırmalarda desteklenmemiştir. Ancak yüksek potensli topikal kortikosteroid uygulamaları ile düşük ağırlıklı doğum arasında bir ilişki bulunmaktadır. Ayrıca yüksek potensli topikal kortikosteroidler gebelik çatlaklarının artmasına da neden olabiliyorlar. O nedenle tedavide öncelikle az potent ve orta potent topikal kortikosteroidlerin seçilmesinde yarar vardır. Potent topikal kortikosteroidler gerekirse, 2. ve 3. trimesterde kullanılabilir. Geniş alanlara ve kapatma tedavisi şeklinde de uygulanmamalıdır.<sup>7</sup>

## Kalsipotriol / Gebelik Kategorisi C

Hayvan çalışmalarında yüksek subkutan dozlarda D vitamini analogları verildiğinde düşük doğum ağırlığı, yüksek oral dozlarda ise iskelet anomalileri yapıtı gösterilmiştir.

İnsanlarda teratojenik etkilerini gösteren bulgu ya da çalışmalar yoktur. D vitamini analoglarının gebelikte kullanımı konusunda kısıtlamalar varsa da psoriatik plaklara uygulandığında yalnızca % 6 sı absorbe olur o nedenle topikal kalsipotriol lokalize psoriasisde kullanımı emniyetlidir. Yine de gebelikte daha etkili ve güvenilir topikal ajanların da bulunması nedeniyle, kullanılmamaları daha doğrudur.

Topikal kalsipotriolün perkutan absorpsiyonu çok az olduğu için, süt emen bebekler için risk düşüktür.

## Topikal Takrolimus/ Gebelik Kategorisi C

Takrolimus psoriasisde onaylı değil, ancak yüz ve intertrijinoz alanlar için iyi bir seçenek olabilir. Gebelikte sistemik takrolimus kullanımı ile fetal malformasyonlar , erken doğum, düşük doğum ağırlığı bildirilmiştir .

Topikal uygulamada biyoyararlanımı oral alımın %5 inden az olup topikal kortikosteroid kullanımını kısıtlamak için sınırlı lezyonlara kullanımı emniyetlidir.

## Antralin (Antralin/ ditranol / sinyolin) / Gebelik Kategorisi C

Antralin doğru kullanıldığında iyi bir seçenektir. Psoriasis plaklarına günde 10 ya da 20 dakika süre ile uygulanıyor, genellikle düşük konsantrasyonlarla başlanıp, konsantrasyon giderek artırılır.

## Katran Preparatları / Gebelik Kategorisi C

Katran preparatlarının kullanımı tartışmalı. Kömür katranı (Coal tar) preparatlarının topikal kullanımı ile mutajenik etki, polisiklik aromatik hidrokarbonların sistemik absor-

siyon riski var. Hayvan çalışmalarında teratojenik bulunmuş, ancak insanlarda teratojenite gösterilememiş, o nedenle gebelikte kullanımı tartışmalıdır. Embriyo gelişimi döneminde (1. trimestr) kullanılmamalı, 2. ve 3. trimesterde kullanımında dikkatli olmalı, sistemik emiliminden kaçınmak için oklusif kullanımdan kaçınılmalıdır.

### **Tazoraten/ Gebelik Kategorisi X**

Topikal kullanımda tazoratenin sistemik biyoyararlanımı % 1'in altında ve sistemik eliminasyonu da hızlıdır, o nedenle teratojenite riski düşüktür. Gebelikte topikal tazaroten kullanan annelerin bebeklerinde bildirilen bir doğum defekti yok.

Yalnız oral kullanımı teratojenik, o nedenle kategori X olarak sınıflandırılıyor

### **Foto/kemoterapi**

### **UVB Fototerapi / Gebelik Kategorisi Bildirilmemiş**

UVB ışınları dermise penetre olamıyorlar, fetusa zararları yok. Melasmaya dikkat edilmeli, yüz kapatılabilir. Ancak yüksek kümülatif dozlarda folat eksikliği olabilir, bu da nöral tüp defekti yapabilir. İlk üç ayda folik ait düzeyine dikkat edilmeli, gerekirse folat eklenebilir. Laktasyonda güvenli bir tedavidir.

### **PUVA / Gebelik Kategorisi C**

PUVA; mutajenik etkileri vardır. Psoralenlerin fotoaktivasyonu kardeş kromatid değişimine neden olabilir. PUVA tedavisi altında iken gebe kalan kadın hastalarda fetal yan etkiler bildirilmemiş olmakla beraber yeterli kanıt bulunmadığından genellikle önerilememektedir.

PUVA düşünüldüğünde topikal PUVA seçilebilir. Ancak topikal PUVA da da el ve ayak lokal uygulamadan sonra kan seviyeleri gösterildiğinden tedavi sonrası ellerin ayakların yıkanması önemlidir. Sınırlı alanlara kullanıldığında da fetal etkilenme olmayacaktır.<sup>8</sup>

### **Sistemik Tedavi Ajanları**

### **Siklosporin / Gebelik Kategorisi C**

Siklosporin teratojen ya da mutajen değil ayrıca gebelerde plazma volumunde artış ve siklosporin metabolizmasının hızlanması nedeniyle siklosporin düzeyleri düşük olup, plasentadan maternal siklosporinin %10-50'si pasif olarak geçiyor.

Gebelikte siklosporin kullanan annelerde doğumsal malformasyona rastlanmıyor ama erken doğum ve düşük ağırlıklı doğum ile karşılaşılabiliyor.

Siklosporin süte değişik oranlarda geçiyor, sütte düzey yüksek olursa bebekte immünsupresyon yapabilir o nedenle siklosporin tedavisi gören annelerin emzirmekten kaçınmalarında yarar var.

Anne mutlaka emzirmek istiyorsa, bunu bebekteki siklosporin düzeylerini izleyerek yapabilir.<sup>9</sup>

## Asitretin /Gebelik Kategorisi X

Bütün retinoidler özellikle ilk trimestrde kullanıldıklarında teratojenidir. Karakteristik malformasyonlar; kraniofasiyal, kardiyak, timik, santral sinir sistemi anomalileri ( Retinoik asit embriyopati) dir. Gebelikte oral ve topikal retinoidlerin tümü kontrendikedir. Tedavi süresince ve tedavinin kesilmesinden sonra 2 yıl süre ile gebelikten kaçınmak gerekli olup ABD kılavuzlarında bu süre üç yıldır. (Asitretinin yarı ömrü 2 gün, ancak birlikte alkol alındığında, alkoldeki etanol, asitretin etretinata esterifiye olmasına neden oluyor. Etretinatın da, yarı ömrü 100 gün. Bu iki yıllık süre etretinat göz önüne alınarak belirlenmiş)

Asitretinin plazma konsantrasyonunun %1,5'ü süte geçiyor, o nedenle süt veren annelerde de asitretin kullanımı sakıncalıdır.

## Metotreksat / Gebelik Kategorisi X

Metotreksat, abortojenik , mutajenik ve teratojeniktir. Yarık damak, okuler hipertelorizm, mikrognatia, ekstremite anomamileri/defektleri ve mental retardasyona neden olabilmektedir. Konsepsiyondan sonraki 6-8 haftalık kritik dönemde 10 mg / haftanın üzerindeki dozlara maruziyetle ortaya çıktığına dair veriler varsa da kesin eşik doz bilinmemektedir. Metotreksat alındıktan sonra karaciğerde 120 güne kadar saptanabiliyor, o nedenle teorik olarak konsepsiyondan önceki 4 ay içinde metotreksat almış annelerde, fetusun ilaçla ile karşılaşma riski var. Ancak kritik dönem gebeliğin 6. ile 8. haftaları arası olduğu için, annenin konsepsiyondan önceki en az 3 ay içinde metotreksat almamış olması önerilmektedir.

Metotreksat; kromozom bozukluklarına yol açıyor, spermatogenez üzerine etkileri var, etkilenen spermatozoaların fertilizasyon kapasitesi bilinmiyor. Doğurganlık çağındaki hem kadın hem de erkek hastaların gebelikten 3 ay önce tedaviyi bırakmaları , hastaların bu 3 ayda ve gebelik boyunca folik asit takviyesi yapması da öneriliyor.

Metotreksatın plazma konsantrasyonunun % 10'u süte geçiyor, o nedenle süt veren annelerde de Mtx kullanmamak gerekir.

## Sistemik Kortikosteroidler/ Gebelik Kategorisi C

Gebelikteki tedaviye dirençli eritrodermada , psoriatik artrit ve impetigo herpetiformisde sistemik kortikosteroid kullanım endikasyonu vardır.

Sistemik kortikosteroidler uzun süreli kullanıldıklarında, intrauterin büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı, orofasiyel kleflere yol açabilmekte, annede de hipertansiyon, pre-eklampsi ve eklampsi, gestasyonel diabetes ve osteoporozu neden olabilmektedir.

Metaanalitik çalışmalar doğumsal anomalilere yol açmadıklarını gösteriyor.

Gebeliğin ilk üç ayında sistemik kortikosteroidleri kullanmamakta, 20 mg/günlük dozu da aşmamakta yarar var.

Sistemik kortikosteroidler laktasyonda emniyetli görülmekte, ancak ilacın alınması ile emzirme arasında 3 ya da 4 saatin olması önerilmektedir.

## Biyolojik Tedavi Ajanları / Gebelik Kategorisi B

TNF alfa inhibitörlerinin gebelik kategorisi B dir ve gebelikte kullanımları güvenilir kabul edilir. TNF alfa blokürleri gebelikte, diğer tedavi yöntemlerinin kullanılmadığı ya da etkisiz olduğu orta ve şiddetli psoriasisde kullanılabilir.<sup>10</sup>

Yarılanma ömrü adalimumab'da 14 gün, etanersept'de 4 gün, infliksimab'da 9 gündür.

Etanersept'in yarı ömrünün daha kısa olması ve plasentaya geçiş oranının da daha az olması, gebelerdeki psoriasis tedavisinde bir avantaj oluşturur.

Ancak 2006 yılında yayınlanan bir bildiriye, gebeliği boyunca etanersept kullanan bir hastanın bebeğinde VACTERL anomalileri bildirilmiş, hayvan deneylerinde de TNF alfa inhibitörleri ile VACTERL birlikteliği saptanmıştır. Gebelikte adalimumab ile karşılaşmış bir bebekte de inkomplet VACTERL bildiriliyor.

Ancak gebelikte biyolojik kullananlarda bu doğumsal anomalilerin insidansı, biyolojik kullanmayan genel popülasyondaki insidan yüksek bulunmamıştır.

Gebelik boyunca infliksimab kullanan bir hastanın da bebeği, üç aylıkken yapılan BCG aşısı sonrasında, dissemine BCG enf nedeniyle kaybedilmiş. INF gebeliğin 30. haftasından önce plasentayı geçemiyor. O nedenle infliksimab ve diğer biyolojiklerin 30 hafta dolaylarında, ama 30 haftayı geçmeden kesilmesinde yarar var. Bir diğer seçenek de, intrauterin olarak 3. üç ayda biyolojiklerle karşılaşmış olan çocuklarda, en az 7 aylık olana kadar, canlı aşıları yapmamaktır.<sup>11</sup>

Etanersept ve infliksimab düşük düzeylerde süte geçebiliyor. Ancak oral yoldan alındığı için bebekte inaktive oluyor. O nedenle süt veren annelerde kullanımı bebek için güvenilir kabul ediliyor.<sup>12</sup>

Ustekinumab IL-12 ve IL-23 inhibitörü, yarı ömrü 21 gün. Hayvan çalışmalarında, doğumdan 4 ay sonrasına kadar fetusun serumunda ustekinumab saptanıyor, ancak bu durumun, fetusun prenatal ve postnatal gelişimini etkilemediği görülüyor. Gebelikte ustekinumab kullanan bir hastanın sağlıklı ve miadında doğum yaptığına ilişkin bir olgu bildirisi de var.

Ustekinumab da hayvan çalışmalarında süte düşük düzeylerde geçiyor, ancak oral yoldan alındığı için bebekte inaktive oluyor. O nedenle süt veren annelerde kullanımı bebek için güvenilir kabul ediliyor.

Hayvan çalışmalarındaki bulguların insanlarda ne oranda geçerli olduğu bilinmiyor; ustekinumab ile uterus içinde karşılaşmanın riskleri de yeterince bilinmiyor o nedenle gebelerde Ustekinumab, TNF alfa blokürlerine yanıtızlık durumunda düşünülmemelidir.

## Jeneralize Püstüler Psoriasis Tedavisi

İmpetigo herpetiformisin gerçek nozolojisi, püstüler psoriasisin gebelikte görülen bir yanıtı mı yoksa ayrı bir hastalık antitesi mi olduğu hala tartışmalı. Patogenezinde gebelikte ortaya çıkan hormonal değişiklikler ve düşük Ca düzeylerinin bulunduğu düşünülüyor. Genellikle üçüncü trimesterde ortaya çıkıyor, daha sonraki gebeliklerde ve oral kontraseptif kullanımı ile tekrarlayabiliyor. Nadir görülen bir hastalık, ölü doğum ve perinatal mortalite

oranı yüksek. Gebeliğin jeneralize püstüleri psoriasis; anne ve bebek üzerinde potansiyel risk taşıdığından tanı ve tedavi önemli.

İlk seçenek tedavi topikal/sistemik kortikosteroidlerdir. Sistemik kortikosteroidler (15-30 mg/gün prednizolon ekivalanı) başlanır yetersiz olursa doz 40-60 mg'a çıkarılır. Predizon, prednizolon veya metilprednizolon tercih edilir çünkü bunlar plasenta tarafından metabolize edilir ve maternal dozun %10'undan daha azı fetusa geçer. Yüksek dozda sistemik kortikosteroidler düşük doğum ağırlığına neden olurlar. Hayvan modellerinde yarı damak gösterilmiş fakat insanlarda gösterilememiştir.

Yan etkiler: osteoporoz, diyabet veya hipertansiyonun alevlenmesi olup, anne takibinde bunlara dikkat edilmelidir. Kortikosteroidlere cevapsız olgularda, ya da steroid dozunu düşürmek amacıyla ikinci seçenek olarak siklosporin kullanılabilir. Cevapsız olgularda da infliximab kullanılabilir. Sekonder infeksiyonlar için antibiyotikler eklenir. Destek tedavisi, sıvı ve elektrolit dengesinin takibi, hipokaleminin düzeltilmesi önemlidir. Şiddetli vakalarda erken doğum düşünülmelidir. Postpartum dönemde düzelmeyen olgularda retinoidler ve metotreksat düşünülebilir. Laktasyonda düşük doz glukokortikoidler emniyetli olup sütle minimal olarak da geçtiği için kortikosteroid aldıktan 4 saat sonra emzirmelidir.

### Postpartum Dönemde ve Laktasyonda Psoriasis Tedavisi

Hastaların yarısından fazlasında doğumdan 6 hafta sonra alevlenme izleniyor ve tedavi ihtiyacı ortaya çıkıyor. Bu noktada da yenidoğanın emniyeti açısından tedavi planı yapılmalıdır. Süt veren annelerde ilk seçenek emolyanlar ve topikal kortikosteroidler ve ditranoldür. İlaçların emzirdikten sonra sürülmesi ve diğer emzirmeden önce de yıkanması önerilir.

Sınırlı alanlara kalsipotriol ve salisilik asit de kullanılabilir.

İkinci tedavi seçeneği UVB tedavisidir.

Emziren annelerde asitretin, metotreksat, siklosporin ve fumarik asit sütle ekscrete edildikleri için kontrendikedir. Eğer bu sistemik tedaviler verilecekse emzirme kesilmelidir.

TNF alfa inhibitörlerinin ve ustekinumabın sütle ekscrete edildikleri ve bebek tarafından absorbe edildikleri bilinmemektedir. Hayvan modellerinde etanersept, golimumab ve ustekinumab sütle tesbit edilmesine rağmen bu büyük moleküllerin absorbe edildikleri hala bilinmemektedir.

İnfliksımab kullanılan küçük vaka serilerinde 30. haftaya kadar ve sonra doğumdan sonra kullanıldığında anne sütünde ve yenidoğanın serumunda infliksımab saptanmazken, doğumdan 30 gün öncesi kullanan annelerin bebeklerinin serumlarında infliksımab gösterilmiştir. Bu da infliksımabın plasentadan geçtiğini ancak sütle geçmediğini düşündürmektedir. Fakat veriler çok sınırlıdır. İnsan immunglobulinlerinin genel olarak sütle geçebildiği bilindiğinden biyolojik tedavi gerekli ise emzirmenin kesilmesi yönünde öneriler vardır.

## Sonuç Olarak Gebelikte

1. İlk seçenek tedavi olarak sistemik yan etkisi olmayan nemlendiriciler ve emolyanlar tercih edilmelidir.
2. Nemlendirici ve emolyanlarla kontrol altına alınamayan olgularda düşük-orta potent steroidler, cevap vermezse ikinci ve üçüncü trimesterde potent topikal kortikosteroidler kullanılabilir.
3. Psoriasisde endike olmamasına rağmen topikal takrolimus, yüz ve intertriginöz alanlar için tercih edilebilir.
4. Salisilik asit topikal tedavisi topikal kullanımda absorpsiyon riski nedeniyle önerilmemektedir.
5. Antralin ve kalsioptriol ile risk bildirilmemekle beraber bu ilaçların kullanımı da önerilmemektedir.
6. Vaka sayısı az olmakla beraber kömür katranı ile spontan abortus ve konjenital hastalıklar bildirildiğinden gebelik sırasında kullanımları önerilmemektedir.
7. Gebe hastalarda ikinci seçenek tedavi UVB ( özellikle db UVB) fototerapisidir. Melasmaya dikkat edilerek kullanılmalıdır.
8. Sistemik steroidler düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme geriliği ve diğer fetal anomalilere neden olabilir. Ayrıca kesildiğinde annede psoriasisin alevlenmesine neden olabilir. Genellikle 2. trimester sonu / 3. trimesterde görülen gebeliğin püstüler psoriasisinde önerilen tedavilerden biridir.
9. Siklosporin transplantasyon hastalarında düşük doğum ağırlığı ve prematüriteye neden olabilir. Gebe psoriasis hastalarındaki etkisi hakkında detaylı bilgi yok, ancak nonpsoriatik popülasyon gibidir. Düşük dozlarda kullanılmaktadır. Teratojen etkisi yoktur gebelik seyrini ve fetusu etkilemez.
10. PUVA tedavisi alan hastalarda prematür doğum ve fetal anomali bildirilen az sayıda hasta vardır. O nedenle oral PUVA fotokemoterapisi gebelerde tavsiye edilmez.
11. Metotreksat, abortifiyen, teratojen ve mutajendir. Gebe veya kısa sürede gebelik planlayan hastada kontrendikedir.
12. Sistemik retinoidler teratojendir. Gebelikte kontrendikedir, Doğurganlık çağındaki hastalarda tercih edilmez.
13. TNF alfa inhibitörleri ile tedavi deneyimi sınırlı, önveriler emniyetli görünse de potansiyel riskler hala belirsiz.
14. Ustekinumab için sadece hayvan çalışmaları vardır ve gebelikte önerilmez.

## Laktasyonda

1. İlk seçenek nemlendiriciler ve emolyanlardır.



2. Topikal kortikosteroidlerle yapılmış çalışmalar yoktur ama, sınırlı lezyonlara kullanılabilir.
3. Laktasyondaki kadınlarda UVB tedavisi güvenlidir.
4. Sütle düşük miktarda geçtikleri için gerekli durumlarda sistemik kortikosteroidler kullanılabilir. Sistemik steroid aldıktan 4 saat sonra emzirme tavsiye edilmektedir.
5. Sistemik ilaçlar anne sütüne geçmektedir. Takrolimus, siklosporin, metotreksat ve asitretin tedavi dozunun altında olmakla beraber bebeklerde tesbit edilmiştir.
6. Etanersept veya infliksimab kullanan emziren kadınlarda anne sütünde tedavi dozunun altında ilaç dozu tesbit edilmiştir fakat bebek tarafından belirgin bir absorpsiyon gösterilmemiştir.

## Kaynaklar

1. Ceovic R, Mance M, Mokos ZB, Svetec M, Kostovic K, and Buzina DS. Psoriasis: Female Skin Changes in Various Hormonal Stages throughout Life—Puberty, Pregnancy, and Menopause. *BioMed Research International* 1-4.
2. Tauscher, AE, Fleischer, AB, Kath C, Phelps, KC, and Feldman, SR. Psoriasis and pregnancy. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery: Incorporating Medical and Surgical Dermatology* 2002; 6: 561–570.
3. Weatherhead S, Robson SC, and Reynolds NJ. Management of psoriasis in pregnancy. *Br Med J* 2007; 334, 1218–1220.
4. Babalola O, Strober BE. Management of psoriasis in pregnancy. *Dermatol Ther* 2013; 26: 285–29.
5. Bangsgaard N, Rørbye C, Skov L. Treating Psoriasis During Pregnancy: Safety and Efficacy of Treatments. *Am J Clin Dermatol* 2015;16:389–398 DOI 10.1007/s40257-015-0137-5.
6. Bae Y C, Van Voorhees AS, Hsu S, ve ark. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012; 459-477.
7. Chi, C-C, Kirtschig, G, Aberer, W. ve ark. Evidence-based (S3) guideline on topical corticosteroids in pregnancy. *Br J Dermatol* 2011; 165: 943–952.
8. Lam J, Polifka, JE, and Dohi, MA. Safety of dermatologic drugs used in pregnant patients with psoriasis and other inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 295–315.
9. Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski E, and Gottlieb AB. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation\* Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 838–853.

10. Salmon JE, and Alpert D. Are we coming to terms with tumor necrosis factor inhibition in pregnancy? *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2353–2355.
11. Puig L, Barco, D. and Alomar A. Treatment of psoriasis with anti-TNF drugs during pregnancy: case report and review of the literature. *Dermatology* 2010; 220: 71–76.
12. Kane S, Ford J, Cohen R, and Wagner CJ. Absence of infliximab in infant sera and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 613–616.



## Psoriasis Oturumu-2

# Tırnak Psoriasis

Müge Güler Özden

### Giriş

Psoriasis hastalarında tırnak tutulumu hastaların yarısından fazlasında görülmektedir ve yaşam boyu insidansı %90'lara varmaktadır. Psöriatik artiriti olan hastalarda ise tırnak tutulumu oranı %80'in üzerinde olduğu bilinmektedir. Psöriatik tırnak yaşam kalitesi üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir ve sıklıkla ağrılıdır. Çok sınırlı bir hastalık olmasına rağmen agresif tedavilere ihtiyaç olabilir ve tam düzelmeyi sağlamak genellikle zordur.<sup>1</sup>

### Klinik Bulgular

Tırnak yapısı cansız hücrelerden ve keratin bir yapıdan oluşan tırnak plağına ek olarak dört farklı epitelyal doku içerir: tırnak matriksi, tırnak yatağı, hiponişyum ve perinişyum. Klinik bulguları belirleyen en önemli unsur bu yapılardan hangisinin etkilendiğidir. Psöriasisin tırnak matriksi etkilemesi durumunda tırnak plağında pitting, lökonişi, lunulada kırmızı spotlar ve crumbling saptanabilir. Tırnak yatağı tutulumunda ise onikolizis, yağ damlası veya salmon patch, diskromiler, splinter hemoraji ve hiperkeratozis gelişir.<sup>2</sup> Sıklıkla en sık görülen bulgunun pitting olduğu düşünülse de yapılan bir çalışmada en sık görülen bulgu onikolizis ve hiperkeratoz olduğu bildirilmiştir.<sup>3</sup>

### Matrikste Psoriasis

Tırnak matriksi de diğer bölümler gibi psoriasis tutulumu olabilen bir bölgedir. Tutulum proksimal matrikste gerçekleşirse tırnak yüzeyinde parakeratotik hücre kümelerine bağlı olarak irregüler pitting görünümüyle sonuçlanır. Matrix tutulumuna bağlı olarak ortaya çıkan bir diğer tablo lökonişidir. Sıklıkla birden fazla tırnakta 1,2 mm genişliğinde beyaz bantlar olarak karşımıza çıkar. Bu 2 temel bulguya ek olarak özellikle kronik hastalarda onikoreksis veya longitudinal fissürler de saptanabilir

### Tırnak Yatağında Psoriasis

Tırnak yatağının altında bulunan vasküler yapılarda fokal kanamalara bağlı olarak splinter hemorajiler gelişebilir. Bunun dışında tırnak plağı yataktan ayrılabilir. Psöriasisde görülen onikolizis tablosu sıklıkla distalde gerçekleşir ve etrafında eritemli bir halo saptanabilir. Tırnak yatağı tutulumunun en önemli bulguları yağ damlası veya salmon patch olarak adlandırılan turuncu-sarı renkli yamalardır. Tırnak yatağında keratozis ise tırnakta kalınlaşmaya neden olur. Kronik hastalarda tırnak matriksinin harabiyetine bağlı olarak tamamen parçalanmış bir görünüm de görülebilir.<sup>4</sup>

---

Prof. Dr. Müge Güler, *Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Samsun*

E-Posta: mgulerozden@hotmail.com

## Değerlendirme

İlaç etkinliklerinin karşılaştırılması amacıyla yapılan tüm çalışmalarda duyarlı, spesifik ve valide edilmiş metotlarla ölçüm yapılması gereklidir. Son yıllardaki çalışmalarda en çok kullanılan değerlendirme yöntemleri NAPSİ (nail psoriasis severity index-tırnak psoriasis şiddet indeksi), target NAPSİ veya bunların varyantları olmuştur.<sup>5</sup> NAPSİ hesaplamak için her tırnak dört kadrana ayrılır ve her kadrana psöriasis için her bulgu açısından incelenerek puanlanır. Eğer her dört kadranda bulgu varsa o tırnak 4 puan alır. Puanlar matrix tutulumuna ve yatak tutulumuna ayrı ayrı olarak verildiği için bir tırnak maksimum 8 puan alabilmektedir. (matrix tutulumu: pitting, lökonişi, lunulada kırmızı spot, tırnakta ufalanma-parçalanma)(yatak tutulumu: yağ damlası, onikolizis, hiperkeratozis, splinter hemoraji). Tüm tırnaklar değerlendirilir ve toplamda 80'e kadar puan alabilir. Eğer ayak tırnakları da skorlanmak istenirse skor 160'a çıkacaktır. Oldukça popüler bir skorlama sistemi olmasına rağmen bazı dezavantajları olduğunu unutmamak gerekir. Validasyon oranı zayıftır, bu sistemde önemli bir bulgu olan subungual hiperkeratoz yer almamaktadır ve klinik şiddet ile korelasyon çalışmaları yapılmamıştır. Aslında çok daha az kullanılan ama daha avantajlı skorlama sistemleri de mevcuttur. Örneğin N-NAIL ve yaşam kalitesini de göz önüne alan NAPP (Nail Assessment in psoriasis and Psoriatic Arthritis). Her iki sistem de valide edilmekte ve yeni yayınlarda karşımıza çıkmaya hazırlanmaktadır.<sup>6</sup>

## Tedavi

En uygun tedavinin seçimi, diğer cilt bölgelerinin ve eklem tutulumunun varlığı değerlendirilerek yapılmalıdır. Psöriatik tırnak tedavisinde özellikle hafif olgularda topikal tedaviler, daha şiddetli olgularda konvensiyonel ilaçlar ve biyolojikler önerilebilir. Tüm bu tedavilere ek olarak non-farmakolojik tedavi seçenekleri olan fototerapi, foto dinamik tedavi ve lazer gibi yöntemler de denenebilir ancak bu tedaviler ilk basamakta önerilmemelidir. Tedavi seçiminde elbette hastaların yaşı, hastalık yükü, eşlik eden hastalıklar, tedavi riskleri ve hastanın tercihleri de gözetilmelidir. Tırnak psöriasisinin tedavisinde bilinmesi gereken önemli bir diğer nokta ise tüm tedavi seçenekleri için yanıtın oldukça yavaş alınacağı ve en uygun sonuçların 1 yıla kadar uzayabileceğinin bilinmesi gerekliliğidir.<sup>7</sup> Hastalar tedaviye başlamadan önce tırnak bakımı ile ilgili bilgilendirilmelidir. Minör ve tekrarlayıcı travmalardan korunmak (ısıрма, subungual temizlik yapma, manikür gibi), tırnak temizliğini çok şiddetli yapmamak, fungal enfeksiyon riskinin ve korunmanın yollarının anlatılması gerekir. Tırnakların mümkün olduğunca kısa kesilmesi gereklidir. Özellikle onikolizisi olan hastalarda tırnakların kısa kesilmesi hem travmatik ayrılmalardan korumak hem de topikal tedavilerin emilimini artırmak için gereklidir. Klinik cevabı değerlendirmek için en az 4-6 ay beklenmesi gerektiği hastaya tedavinin başlangıcında anlatılmalıdır. Psöriatik tırnakta fungal enfeksiyon varlığı %18'lere kadar ulaşmaktadır. Bu nedenle yoğun bir tedavi programına başlamadan önce mutlaka fungal enfeksiyon varlığının incelenmesi gerekir.<sup>8</sup>

## Topikal Tedavi

Topikal tedavilerin etkili olabilmesi Psöriatik inflamasyona ulaşması gerçekleşirse mümkün olabilir ki psöriatik plaktan yatağa ulaşmak neredeyse imkânsızdır. Bu engeli yenmek için tırnak matriksine ait bulguları tırnak yatağına ait bulgulardan ayırt ederek yaklaşım göstermek tedavinin en temel noktasını oluşturmaktadır. Hastada matriks tutulumuna ait bulgular varsa tedavi proksimal tırnak kıvrımına uygulanmalıdır. Ancak tırnak yata-

ğında tutulumu ait bulgular varsa uygulanan tedavinin penetre olması gerekir. Bu amaçla onikolitik tırnağın mümkün olduğunca kısa kesilmesi önerilebilir. <sup>7</sup>

Tazaroten jel: Prospektif ve randomize kontrollü çalışmalarda (RCT) tazaroten jelin, 12 ve 24 hafta sonunda pitting ve onikolizisde anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir. <sup>9</sup>

Kısa-temas Ditranol tedavisi: 20 hastayla yapılan bir çalışmada 5 ayın sonunda %60 oranında düzelme bildirilmiştir. <sup>10,11</sup>

## Topikal Kortikosteroidler

Potent ve superpotent steroidler özellikle matrix tutulumunda etkili olabilen tedavi seçenekleridir. Krem, emülsiyon gibi formların yanısıra tırnak cilası formunda da olabilmektedir. Ancak uzun süreli kullanımlarda periungual telenjiektazi ve atrofi gelişebileceği unutulmamalıdır. Bu yan etkiyi engellemek için puls tedavi yani haftada 4 gün arka arkaya uygulama tercih edilen bir seçenektir. Klinik iyileşmenin 4-6 aydan önce beklenmesi gerektiği hastaya hatırlatılmalıdır. Ancak karşılaştırmalı çalışmalara baktığımızda topikal steroidlerin etkinliğinin oldukça sınırlı olduğunu söyleyebiliriz. Bu çalışmalarda 5 ay süren tedavinin sonunda maksimum %50 oranında bir düzelme elde edildiği gösterilmiştir. <sup>12</sup> Kortikosteroidlerin etkinliğinin kısmi olması hekimleri kombine tedavilerle etkinliği artırmaya yöneltmiş, yapılan çalışmalar da bu yaklaşımın başarıyı artırdığı görüşünü desteklemiştir. Özellikle kalsipotriolle kombinasyonun etkili bir kombinasyon olduğu söylenebilir. Yapılan bir çalışmada hafta 5 gün calcipotriol, haftada 2 gün ise klobetasol kullanılmış, ve bu yaklaşım ile %70'lere varan etkinlik bildirilmiştir. <sup>13</sup>

## Klobetasol Tırnak Cilası

Uzun yıllardır deneyimler topikal steroidlerle olsa daliteratürde cila formu ile çok daha fazla RCT'ye rastlanılabilir. Ancak ticari formu henüz ülkemizde yoktur. %8'lik klobetasol tırnak cilası ile yapılan çalışmalarda ilk 21 gün her gün sonraki 9 ay ise haftada 2 kez uygulamanın 4 haftadan sonra olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiş, bu tedavinin kalsipotriol ile dönüşümlü uygulanmasını da daha yüksek oranda etkili olduğu bildirilmiştir. <sup>14</sup> Ancak karşılaştırmalı çalışmalara baktığımızda topikal steroidlerin etkinliğinin oldukça sınırlı olduğunu söyleyebiliriz. Bu çalışmalarda 5 ay süren tedavinin sonunda maksimum %50 oranında bir düzelme elde edildiği gösterilmiştir. <sup>12</sup>

## İntralezyonel Kortikosteroid Enjeksiyonu

Bu tedavi ile ilgili veriler oldukça yetersiz olmakla birlikte genellikle 5-10 mg/mL lik triamsinolon asetonid içeren süspansiyonların 0,1-0,2 mLsinin lateral tırnak kıvrımlarına enjeksiyonu etkili bir tedavi olarak kabul görmüştür. Oldukça ağırlı olan bu tedavi seçeneği sadece izole tırnak tutulumu olan olgularda tercih edilmelidir. Ağrıyı azaltmak amacıyla dermojet ile uygulanması da önerilen bir başka yaklaşımdır. Bugüne kadar bildirilen Yan Etkiler, parestezi, ağrı (aylarca sürebilir), hematoma, tırnak kaybı (%9), atrofi (falanks dahil) ve tendon rupturu olarak sayılabilir. <sup>15</sup>

## İkinci Basamak Topikal Teaviler

topical steroid ve calcipotiole yanıt alınamayan hastalarda tacrolimus ve tazarotenin etkili olabileceğine dair bazı veriler az da olsa yayınlanmıştır. Her iki tedavi seçeneğinde de 3-6

aylık bir süreden sonar yanıt alınabilmektedir. Tacrolimusla yapılan kontrollü bir çalışmada NAPSİ skorunun 12 hafta sonunda 23'den 10'a gerilediği gösterilmiştir.<sup>16</sup> Üçüncü jenerasyon topical retinoid olan tazaroten ile de benzer şekilde sonuçlar elde edilmiştir. Her iki krem de günde bir kez periungual deriye uygulanmalıdır. Tazaroten krem okluzyonu daha iyi sonuç verebilir ancak iritasyon yapabileceği unutulmamalıdır. Nadiren bir komplikasyon olarak pyojenik granulom gelişebilir.

## Sistemik Tedaviler

Topikal tedaviler hafif olgularda oldukça güvenli bir seçim olsa da yaşam kalitesi etkilenen, ağrılı olan veya mesleki anlamda etkilenen hastalar için sistemik tedaviler tercih edilmelidir. Elbette tedavi seçimi aşamasında hastayla tüm yan etki riskleri tartışılmalı ve hastanın diğer cilt tutulumunun veya artriti olup olmadığının değerlendirilmesi ve buna göre bir karar verilmesi önemlidir.

## Asitretin

Psoriasis tedavisinde etkisi oldukça yavaş olan retinoidlerin etkinliği orta düzeydedir ve matrix tutulumundan ziyade yatak tutulumunda daha başarılı olduğu gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda 0,2-0,3 mg/kg gibi düşük dozlarda acitretin tedavisinin NAPSİ skorlarında %50'ye varan düzeltilmeler sağladığı gösterilmiştir.<sup>17</sup>

## Metotreksat ve Siklosporin

Metotreksat, oldukça uzun yıllardır hem psoriasis, hem psöriatik artrit hem de psöriatik tırnakta etkili ve oldukça kost-efektif bir tedavi seçeneğidir. Ancak hepatotoksisite, ülseratif stomatit, bulantı, beyaz küre düşüklüğü ve lenfopeni gibi ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlanmaktadır. Sadece psöriatik tırnaktaki etkinliğini değerlendiren çalışmalarda etkili bulunmakla birlikte bu etkinlik biyolojik tedavilerden oldukça düşüktür. Bildirilen NAPSİ düzeltme oranları %40 civarındadır ve sadece matrix bulgularında düzeltme sağladığı gözlenmiştir. 34 hasta ile yapılan bir RCT de haftalık 15 mg Metotreksat ve 5 mg/kg/hafta Siklosporin tedavisinin etkinlikleri eşit oranda bulunmuştur.<sup>18</sup> Siklosporin tedavisi oldukça etkili olmakla birlikte ciddi yan etki profili nedeniyle şiddetli olgularda ve 6-12 ay gibi bir sürede kısıtlı olacak şekilde kullanılmalıdır. Literatürde sıklıkla 3-5 mg/kg dozunda önerilse de Japonya'da yapılan bir çalışmada idame sırasında 1,5 mg/kg gibi nispeten düşük dozlarda da oldukça etkili olduğu gösterilmiştir.

## Biyolojik Tedaviler

Tüm anti TNF-alfa ve anti interlökin-17 ve IL-112/23 antikolarları psöriasis ve psöriatik artrit ile birlikte psöriatik tırnakta da oldukça etkili tedavi seçenekleridir. Tüm anti TNF-alfa ve anti interlökin-17 ve IL-112/23 antikolarları psöriasis ve psöriatik artrit ile birlikte psöriatik tırnakta da oldukça etkili tedavi seçenekleridir. Yapılan çalışmalarda tırnak üzerine etkileri arasında majör bir fark yoktur denebilir. Tırnak üzerindeki etkileri yavaştır ve ortalama 12 haftadan sonra başlar. Deri ve artrit daha fazla gören hastalarda tırnak bulguları da daha yüksek oranda geriler. Ancak tırnaktaki düzeltmenin iyi olması hastanın artritinin de aynı oranda faydalandığını göstermez ve tırnaktaki düzeltme artrit varlığına veya yokluğundan bağımsızdır.<sup>19</sup> Biyolojik tedaviler oldukça etkili ve güvenli tedavi seçenekleridir ancak önemli yan etkilerinin bilinmesi ve takip edilmesi gerekir. Tüberküloz dahil olmak üzere fırsatçı enfeksiyonlar, demyelinizan hastalık, konjestif kalp yetmezliği

ve otolog antikor gelişimi bilmemiz gereken en önemlileridir. Kontrendikasyonlar ise kronik enfeksiyon varlığı (aktif tüberküloz veya diğer şiddetli enfeksiyonlar), orta veya ileri derecede kalp yetmezliği, gebelik ve laktasyondur. Hematolojik hastalığı olan, demyelinizan hastalık, yeni neoplazm öyküsü ise bu tedavilerin verilmesinin uygun olmadığı hasta grubunu oluşturur.

### İnfliximab

İnfliximabın tırnak üzerindeki etkileri ile ilgili ilk veriler EXPRESS çalışmasından elde edildi. 235 tırnak tutulumu olan psöriasis hastasının değerlendirildiği bu çalışmada hastaların %45'inde tam iyileşme elde edilmiş ve NAPSİ düzelme oranı %56 olarak saptanmıştır.<sup>20</sup> Yapılan diğer çalışmalarda da buna benzer oldukça olumlu sonuçlar doğrulanmıştır. Genel olarak infliximabın tırnaktaki etkinliği Psöriasis ve psöriatik artritteki etkinliğine eşit olarak bulunmuştur. Diğer tüm biyolojiklerle karşılaştırıldığında infliximab için söylenebilecek en önemli özellik en hızlı etkinliğe sahip olmasıdır.<sup>21</sup>

### Adalimumab

Randomize olmayan çalışmalarda olumlu sonuçlar bildirildikten sonra adalimumabın tırnak psöriasisi üzerine etkinliğini inceleyen iki randomize kontrollü çalışma mevcut. BE-LIVE ve REACH çalışmaları olarak adlandırılan bu iki çalışma sonucunda 16. haftada NAPSİ skorlarında matrix için %40 tırnak yatağı için %60'a varan düzelme bildirilmiştir. REACH çalışmasında elde edilen ilginç bir ek bulgu da NAPSİ-50'ye ulaşan hastalarda ağrı skalasının %90'a yakın oranda azalması olmuştur.<sup>22,23</sup> Bu çalışmalardan sonra bir çok çalışma daha yapılmış ve NAPSİ düzelme oranlarının diğer biyolojiklerle benzer düzeyde iyi olduğu, yan etki profilinin de yine diğer biyolojiklerle ortak olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada onikomikoz sıklığında artış olup olmadığı incelenmiş ve adalimumabın onikomikoz insidansında herhangi bir artış yapmadığı bildirilmiştir.<sup>24</sup>

### Etanercept

2003 yılındaki ilk çalışmalardan yıllar sonra tırnaktaki etkinliği ile ilgili yayınlar önce olgu sunumları ile başlamış, ancak ilk analiz çalışması 2009 yılında CRYSTEL çalışması adıyla yayınlanmıştır. Bu çalışmada 12. Haftada NAPSİ %30 iken 54. Haftada %50'ye yükselmiştir. Bu konuda yapılan bir başka önemli çalışmada NAIL çalışmasıdır. Bu çalışmada haftada tek doz ve iki doz etanercept tedavileri arasında karşılaştırılma yapılmış ve aralarında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. 24 hafta sonunda elde edilen NAPSİ oranları %72 ve 76 olarak bildirilmiştir.<sup>25,26</sup>

### Ustekinumab

AIL-12/23 monoklonal antikor olan ustekinumab da hem psöriasis hem de psöriatik artritte endikasyon onayı alan bir tedavi seçeneğidir. Ustekinumabın tırnak psöriasisi üzerine etkisine odaklanan ve 2012 yılında yayınlanan ilk çalışmada etkinliğin 4. Haftada başladığı, 16. Haftada NAPSİ'de %50, 40. haftada ise %90 azalma olduğu bildirilmiştir.<sup>27</sup> Ancak bu açık ve kör olmayan bir çalışmadır. Bu konuda yapılan randomize ve placebo kontrollü çalışmaların ilk ve en önemlisi PHOENIX-I çalışması olmuştur. 766 psöriasis hastasının incelendiği bu çalışma sonucunda oldukça olumlu yanıt alındığı saptanmıştır. Bu çalışmada elde edilen ilginç ama beklenen bir sonuç PASI düzelme oranı 50 den fazla olan has-



taların tırnak bulgularının da daha iyi oranda düzeldiğinin saptanması olmuştur. (PASI50 ve daha az ise NAPSİ %30, PASI 90 ve üzerinde NAPSİ %57).<sup>28</sup>

## Antiinterlökin-17 Tedavileri (Sekukinumab ve İksekizumab)

Tırnak psöriasisinde etkinliği incelenen iki IL-17 antagonisti secukinumab ve ixekizumab olmuştur. Anti-IL 17 antagonistlerinin en sık görülen yan etkileri nasofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları ve baş ağrısıdır. Secukinumab Crohn hastalığını alevlendirebilir ve anafaksi olguları bildirilmiştir. Tüm hastalar tüberküloz riski açısından taranmalı ve enfeksiyonlar açısından dikkatle izlenmelidir.

Secukinumab IL-17A'yı hedef olan IgG1 k antikorudur ve psoriasis ve psöriatik artritte onay almıştır. Tırnak üzerine olan etkinliği konusunda literatürde çok az veriye sahiptir. Randomize kontrollü bir çalışmanın subanalizi ile tırnak üzerine etkinlik verileri vardır ancak bu çalışmada NAPSİ yerine daha önce hiç kullanılmayan bir ölçekleme sistemi kullanılmıştır. TRANSFIGURE ismiyle Mayıs 2017 de sonuçlanan bir RCT yürütülmektedir ancak henüz sonuçlar yayınlanmamıştır. Bu çalışmada 132 haftaya kadar olan sonuçlarında etkinlik ve güvenlik açısından bir sorun gözükmemektedir.<sup>7</sup>

## İksekizumab

IL-17a'yı nötralize eden IgG4 yapısında monoklonal antikor olan ve psöriasisde onay alan ixekizumabın tırnak üzerine etkinliği ile ilgili veriler, az da olsa oluşmaya başlamış durumdadır. NAPSİ'de belirgin düzelme 2. Haftada başlamış ve 20. hafta sonunda da bu etkinin devam ettiği bildirilmiştir. 12. Haftada NAPSİ düzelme oranı %57 dir. Bu çalışmada elde edilen bir diğer önemli başarı da tırnak bulgularında tam düzelme olan hastaların oranının %50'ye kadar ulaşması olmuştur.<sup>29</sup>

## Sonuç

Son yıllarda artrit varlığı ile birlikteliğinin yüksekliği ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkilerinin farkedilmesiyle birlikte psöriatik tırnağa verilen önem de artmıştır. Biyolojik tedavileri ile ilgili hemen hemen bütün çalışmalarda tırnak psöriasisi de ikincil bir veri olarak irdelenmektedir ve hepsinde de oldukça başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Ancak tırnak psöriasisinde topikal, intralezyonel ve konvensiyonel tedavilerin de değerli olduğu unutulmamalıdır. Bir hastada seçilecek optimal tedavi bir çok faktöre göre değişkenlik gösterir. Yaşam kalitesi üzerine etkisi, tutulan tırnak sayısı, hastalığın şiddeti, tutulumun yatakta veya matrikste olması, sabır ve motivasyon, artrit varlığı ve diğer komorbiditeler bunların başlıcalarıdır.

## Önerilen Tedavi Protokolü

Tırnak psöriasisi tedavi gerektirdiğinde ilk seçenek her zaman topikal tedavilerdir, ancak başarısızlık söz konusu ise hastalığın şiddeti, semptomatik oluşu, psikososyal etkileri ve hastanın da isteği gibi faktörler göz önünde bulundurularak sistemik tedavilere geçilebilir

Derinin diğer bölgeleri veya eklem tutulumu varsa seçilecek tedavinin tüm semptomları kapsayacak şekilde olmasına dikkat edilmelidir.

Topikal antralin, kalsipotriol ve tazaroten güvenli ilaçlardır ve ilk basamakta tercih edilmelidir

Ulaşılabiliriyorsa klobetasol tırnak cilası kısa sürelerle veya kombinasyonlara eklenmek yoluyla aralıklı ve uzun süreli kullanılabilir.

Diğer topikal tedavilerin etkisiz olduğu izole tırnak psöriasisi olan hastalarda 10 mg/mL intralezyonel triamsinolon enjeksiyonları uygulanabilir.

Sistemik tedavide ilk seçenekler metotreksat ve acitretindir.

İkinci basamakta siklosporin verilebilir.

### Kaynaklar

1. De Vries AC, Bogaards NA, Hooft L, ve ark. Interventions for nail psoriasis. Cochrane Database Syst Rev 2013; 31: 00763.
2. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index. a useful tool for evaluation of nail psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 206-212.
3. Brazzelli V, Carugno A, Alborghetti A, ve ark. Prevalence, severity and clinical features of psoriasis in fingernails and toenails in adult patients: Italian experience. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26: 1354-1359.
4. Salomon J, Szepletowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. J Cutan Med Surg 2003; 7: 317-321.
5. Augustin M, Ogilvie A. Methods of outcomes measurement in nail psoriasis. Dermatology 2010; 221: 23-28.
6. Augustin M, Blome C, Costanzo A, ve ark. Nail assessment in psoriasis and psoriatic arthritis (NAPPA) development and validation of a tool for assessment of nail psoriasis outcomes. Br J Dermatol 2014; 170: 591-598.
7. Pasch MC. Nail Psoriasis. A Review of Treatment Options Drugs 2016; 76: 675-705
8. Klaassen KM, Dulak MG, van de Kerkhof PC, Pasch MC. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28: 533-541.
9. Scher RK, Stiller M, Zhu YI. Tazarotene 0.1%gel in the treatment of fingernail psoriasis: A double-blind, randomized, vehicle-controlled study. Cutis 2001; 68: 355-358.
10. Bianchi L, Soda R, Diluvio L, Chimenti S. Tazarotene 0.1%gel for psoriasis fingernails and toenails. An open, prospective study. Br J Dermatol 2003; 149: 207-209.
11. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Topical anthralin therapy for refractory nail psoriasis. J Dermatol 1998; 25 :231-233.

12. Tosti A, Piraccini BM, Cameli N, ve ark. Calcipotriol ointment in nail psoriasis. A controlled double-blind comparison with betamethasone dipropionate and salicylic acid. *Br J Dermatol* 1998; 139: 655-659.
13. Rigopoulos D, Ioannides D, Prastitis N, Katsambas A. Nail psoriasis. a combined treatment using calcipotriol cream and clobetasol propionate cream. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 140.
14. Nakamura RC, Abreu L, Duque-Estrada B, Tamler C, Leverone AP. Comparison of nail lacquer clobetasol efficacy at 0.05 %, 1 % and 8 % in nail psoriasis treatment. prospective, controlled and randomized pilot study. *An Bras Dermatol* 2012; 87: 203-211.
15. Bleeker JJ. Intralesional triamcinolone acetonide using the Port-O-Jet and needle injections in localized dermatoses. *Br J Dermatol* 1974; 91: 97-101.
16. De Simone C, Maiorino A, Tassone F, ve ark. Tacrolimus 0.1% ointment in nail psoriasis. a randomized controlled open-label study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 1003.
17. Tosti A, Ricotti C, Romanelli P, Cameli N, Piraccini BM. Evaluation of the efficacy of acitretin therapy for nail psoriasis. *Arch Dermatol* 2009; 145: 269-271
18. Gümüşel M, Özdemir M, Mevlitoğlu İ, Bodur S. Evaluation of the efficacy of methotrexate and cyclosporine therapies on psoriatic nails. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1080-1084.
19. Van den Bosch F, Manger B, Goupille P, ve ark. Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good Nail Psoriasis. A Review of Treatment Options clinical responses for arthritis, skin and nail lesions. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 394-399.
20. Reich K, Ortonne JP, Kerkmann U, ve ark. Skin and nail responses after 1 year of infliximab therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis. a retrospective analysis of the EXPRESS Trial. *Dermatology* 2010; 221: 172-178.
21. Rich P, Griffiths CE, Reich K, ve ark. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 224-231.
22. Thaci D, Ortonne JP, Chimenti S, ve ark. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis. the BELIEVE study. *Br J Dermatol* 2010; 163: 402-411.
23. Leonardi C, Langley RG, Papp K, ve ark. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Dermatol* 2011; 147: 429-436.
24. Al-Mutairi N, Nour T, Al-Rqobah D. Onychomycosis in patients of nail psoriasis on biologic therapy. a randomized, prospective open label study comparing etanercept, infliximab and adalimumab. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13: 625-629.

25. Luger TA, Barker J, Lambert J, ve ark. Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 896–904.
26. Ortonne JP, Paul C, Berardesca E, ve ark. A 24-week randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of two doses of etanercept in nail psoriasis. *Br J Dermatol* 2013; 168: 1080.
27. Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis. long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol* 2012; 39: 242–252.
28. Rich P, Bourcier M, Sofen H, ve ark. Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol* 2014; 170: 398–407.
29. Langley RG, Rich P, Menter A, ve ark. Improvement of scalp and nail lesions with ixekizumab in a phase 2 trial in patients with chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1763–1770.



## Psoriasis Oturumu-2

### Püstüler Psoriasis

Esra Adışen

#### Giriş

Püstüler Psoriasis, klinik olarak püstüllerin histolojik olarak epidermiste ve dermiste nötrofillerin infiltrasyonlarıyla karakterize bir deri hastalığıdır. Hastalığın tanımlandığı günden bugüne psoriasis varyantı olup olmadığı konusu tartışılmaktadır. Epidermiste notrofil birikimi tüm psoriasis hastalarında görülmekle birlikte klinik olarak notrofillere bağlı püstüllerin görüldüğü form pustuler psoriasis olarak adlandırılmaktadır. Püstüler psoriasis, psoriasisin daha az rastlanan bir alt formudur. Püstüller psoriatik plakların üzerinden veya normal deri üzerinde gelişebilirler. Hastalık psoriasis ile birlikte veya spontan olarak ortaya çıkabilir. Genellikle orta yaş grubunda görülmekle birlikte nadiren çocuklarda da rastlanmaktadır. Psoriasisli hastaların %20'sinde hayatlarının bir döneminde püstüler lezyonlar izlenebilir.<sup>1-7</sup>

Püstüler psoriasis, generalize püstüler psoriasis ve lokalize püstüler psoriasis olarak iki gruba ayrılır (Tablo 1).

Tablo 1. Püstüler Psoriasisin Tipleri

<b>Generalize püstüler psoriasis</b>
Gebelik
Infantil and juvenile
Sirsinate, annular, lineer
Lokalize generalize püstüler psoriasis
<b>Lokalize püstüler psoriasis</b>
Palmoplantar püstülosis
Akrodermatitis continua of Hallopeau

Generalize püstüler psoriasis (Von Zumbusch) ani başlangıçlı, eritemli zemin üstünde yer alan 2-3 mm'lik steril püstüller ve ateş ile karakterizedir. Generalize püstüler psoriasis tüm psoriasis hastalarının %2-4'ünde görülür.<sup>1-3</sup>

Akut generalize püstüler psoriasisin de biri erken başlangıçlı vulgar psoriasis üzerinden gelişen, diğeri geç başlangıçlı atipik fleksural psoriasis üzerinden gelişen iki farklı grubu vardır. Hastalık genellikle yanma ile başlar, bu dönemde yüksek ateş ve malazi en belirgin prodromal bulgudur. Mevcut lezyonlar üzerinde pinpoint püstüller meydana gelir. Eritem

Doç. Dr. Esra Adışen, *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Ankara*

E-Posta: dreozsoy@hotmail.com

ve püstülasyon öncelikli olarak psoriasis varsa psoriatik plak olmayan, hastalıktan etkilenemeyen deride, fleksura ve genital bölgelerde ortaya çıkar. Tek-gölcük ya da eritemli plaklar üzerinde minik püstüller şeklinde çeşitli püstül görüntüleri gelişebilir. Lezyon çıkışı ve deskuamasyon şeklinde ilerleyen süreç dalgalar halinde devam eder. Lezyonlar tırnak yatağı, el palmar ve ayak plantar bölgesi dahil tüm gövde ve ekstremitelerde yaygın olarak bulunur. Hasta toksiteden, dehidratasyondan, enfeksiyondan kaybedilmezse eritodermiye geçer ya da birkaç hafta içinde gerilerler. Bu süreçte bukkal mukoza ve dilde fissür dil görüntüsü olabilir. Bu hastalarda hastalığın syeri sırasında ve izleyen dönemlerde relapslar da sıkır.<sup>1-7</sup>

Püstüler psoriasisın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte hastalığın genetik yatkınlık zemininde tetikleyiciler ile oluştuğu düşünülmektedir. Püstüler psoriasis ilk tanımlandığından bugüne her zaman psoriasisın bir varyantı mı yoksa psoriasisten farklı bir antite mi olduğu konusu da tartışılmıştır.<sup>1-3</sup>

Generalize püstüler psoriasisı tetikleyen pek çok faktör bulunmaktadır. Bunların arasında mevcut plak psoriasisın irritasyon yapan ajanlarla tedavisi, psoriatik hastada kortikosteroid tedavisinin aniden kesilmesi, enfeksiyon, gebelik, hipokalsemi ile birlikte de görülebilir.

Oral lezyonlar oral mukozada püstül ya da akut coğrafik dil gelişimi şeklinde olabilir. Subungal püstül de gözlenebilir.<sup>1-3</sup>

Generalize püstüler psoriasisli hastalarda nadir olmayarak hipoalbuminemi, alt ekstremitede ödem, oküler bulgular (konjunktivit, iritis), hipokalsemi, akut renal tubular nekroz veya yetmezlik, sarılık veya karaciğer enzimlerinde yükselme, leostatik sarılık, bacaktaki derin ven trombozuna bağlı pulmoner tromboemboli, stafilokoklarla süperenfeksiyon, inflamatuvar poliartrit, gastrointestinal malabsorbsiyon, amiloidoz, telegon effluvium, lenfopeni, lökositoz, plazma albumin, çinko, kalsiyum düşüklüğü, eritrosit sedimentasyon hızında yükseklik gibi komplikasyonlar gelişebilir ve hastalar sepsis, renal yetmezlik, nötrofilik kolanjit respiratuvar yetmezlik nötrofilik pnomoni, akut respiratuvar distress sendromu gibi nedenlerle kaybedilebilirler.<sup>1-7</sup>

Gebelikte gelişen klinik tablo impetigo herpetiformis olarak adlandırılmaktadır. Generalize annüler püstüler psoriasis alt tipi ise subakut gelişen annüler eritematöz plakların çevresinde püstüller ile karakterizedir.<sup>1-3</sup>

Lokalle püstüler psoriasis, Acrodermatitis continua of hallopeau ve palmoplantar püstüloz olarak iki gruba ayrılır. Acrodermatitis continua of hallopeau kronik relapslarla seyreden inflamatuvar erüpsiyon şeklindedir. Orta yaşlı kadınlarda sıkır. Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte interlökin 36 reseptör antagonistinin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan bir DITRA klinik fenotip olabilir. Parmak distalinden başlar, bir iki parmakta başlar ve geniş püstül gölleri olup rüptüre olur, sızıntılı krutlar ve sonra eritemli sarı krutlu plaklar gelişir, hiperkeratoz alanları ortaya çıkar, bazen el bileği, diz ve dirsekte yeni lezyon çıkışı olabilir. Tırnak yatağı etkilenince onikodistrofi veya anonişi oluşabilir. Acrodermatitis continua of hallopeau'lu hastalarda distal falanksda atrofi ve osteolizis gelişebilir ve tablo nadiren generalize püstüler psoriasisle ilerleyebilir.<sup>1,2,4-8,9</sup>

Tedavi hasta yaşı ve komorbiditeleri ile hastalığın yaygınlığı ve şiddetine göre değişmektedir. Hastalar sıklıkla hospitalize edilerek izlenirler. Topikal potent steroid kullanılıyorsa kesilmesine dikkat edilir. Sıvı elektrolit dengesini korumaya yönelik destek tedavi

önerilir. Enfeksiyonlara yönelik takip gerekiyorsa antibiyotikler önerilir. Günlük pansuman/nemlendirme, ateş yüksekliği veya düşüklüğü açısından yakın takip, zayıf potens topikal kortikosteroid desteği ile hastalar izlenirler. Topikal tedaviler yanında ilk basamak tedavisinde oral retinoidler, metotreksat, siklosporin ve infliksimab yer almaktadır. İkinci basamak tedavide etanersept, adalimumab ve PUVA tedavisi bulunmaktadır. Son zamanlarda ise IL-1 antagonisti olan anakinra tedavide kullanılmaya başlanmıştır.<sup>1,2,6-10</sup>

## Kaynaklar

1. Burden AD, Kirby B. Psoriasis and related disorders. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, eds. *Rooks Textbook of Dermatology*. 9th ed. Oxford: John Wiley & Sons 2016; 35: 32-37.
2. Reich A. Interleukin-17 blockade in generalized pustular psoriasis - new hope for severely ill patients. *Br J Dermatol* 2017; 176: 572-573.
3. Yek C, Gupta A, Mauskar M. Fever and a Pustular Rash. *JAMA* 2017; 317: 637-638.
4. Westphal DC, Schettini AP, Souza PP, Castiel J, Chirano CA, Santos M. Generalized pustular psoriasis induced by systemic steroid dose reduction. *An Bras Dermatol* 2016; 91: 664-666.
5. Kim KH, Kim HL, Suh HY, ve ark. A Case of Acrodermatitis Continua Accompanying with Osteolysis and Atrophy of the Distal Phalanx That Evoluted into Generalized Pustular Psoriasis. *Ann Dermatol* 2016; 28: 794-795.
6. Tsang V, Dvorakova V, Enright F, Murphy M, Gleeson C. Successful use of infliximab as first line treatment for severe childhood generalized pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: e117-e119.
7. Flynn A, Burke N, Byrne B, Gleeson N, Wynne B, Barnes L. Two case reports of generalized pustular psoriasis of pregnancy: Different outcomes. *Obstet Med* 2016; 9: 55-59.
8. Saikaly SK, Mattes M. Biologics and Pediatric Generalized Pustular Psoriasis: An Emerging Therapeutic Trend. *Cureus* 2016; 8: e652.
9. Storan ER, O'Gorman SM, Markham T. Generalized pustular psoriasis treated with ustekinumab. *Clin Exp Dermatol* 2016; 41: 689-690.
10. Pitukweerakul S, Pilla S. Generalized Pustular Psoriasis Associated with Shock. *J Gen Intern Med* 2016; 31: 1258-1259.





## Dermatolojide Zorluklar-3

# Genel Pruritus Nedenleri

**Emek Kocatürk Göncü**

### Giriş

Kaşıntı hoş olmayan ve kaşıma ile sonuçlanan bir histir. Akut ve kronik olarak ayrılır. Akut olan bir savunma mekanizmasıdır ancak kronik pruritus patolojik bir durumdur. Endojen ve eksojen uyarıların sinir uçlarını uyarması sonucu ortaya çıkan kaşıntı hissi afferent C lifleriyle arka kök ganglionuna ve oradan beyine iletilir.<sup>1</sup>

Uluslararası Kaşıntı Çalışma Grubu Forumu, 2007 yılında tanınal yaklaşımı kolaylaştırmak ve «ortak dilin» geliştirilmesi için klinik bir sınıflama sistemi geliştirdi. Buna göre pruritus klinik olarak primer ya da sekonder deri lezyonunun varlığına göre gruplandırılır.<sup>2</sup>

1. Birinci grup (IFSI Grup I): Dermatozlu deride pruritus. İnflammatuar, enfeksiyöz, otoimmünkutanöz hastalıklar, genodermatozlar, ilaç reaksiyonları, gebelik dermatozları, deri lenfomaları gibi kaşıntılı deri hastalıklarını kapsar.

2. İkinci Grup (IFSI Grup II): Lezyonsuz deride pruritus. Endokrin ve metabolik hastalıklar, hematolojik ve lenfoproliferatif hastalıklar, enfeksiyonlar, soliter maligniteler, psikiyatrik hastalıklar, nörolojik hastalıklar ve ilaçla indüklenen kaşıntı.

3. Üçüncü Grup (IFSI Grup III): Kronik Kaşımaya Bağlı Lezyonlar. Altta yatan dermatolojik ya da sistemik bir hastalık bulunabilir. Genellikle hastalık çok uzun süreden beri vardır ve hastalar şikayetlerinin öncesinde ortaya çıkan deri lezyonlarını hatırlayamazlar.

İkinci gruptaki kaşıntı ise altta yatan hastalık kategorisine göre Tablo 1'deki şekilde sınıflanmaktadır.

\*Kronik prurituslu hastaların %10–50'sinde altta yatan bir sebep bulunmaktadır. Ayrıntılı araştırmalara rağmen % 8–35'inde sebep bulunamamaktadır.<sup>3</sup> Bu makalede kronik pruritusu neden olan sistemik nedenler tartışılacaktır.

### Üremik Pruritus

Pruritusu en sık neden olan sistemik hastalık böbrek hastalıklarıdır. Peritoneal/hemodiyalize giren hastaların %50–90'ı pruritustan yakınıdır. Semptomlar sıklıkla diyalize başladıktan 6 ay sonra ortaya çıkar. Kaşıntı, lokalize, jeneralize, hafif, şiddetli olabilir.<sup>4</sup>

---

Doç. Dr. Emek Kocatürk Göncü, *Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi İstanbul Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, İstanbul.*  
E-Posta: emekozgur@yahoo.com

**Tablo1.** Altta Yatan Hastalık Kategorisine Göre Pruritusun Sınıflanması

Kategori	Hastalıklar
<b>I. Dermatolojik</b>	Dermatozlar (psöriazis, kserozis, atopik dermatit, skabiyez, ürtiker...)
<b>II. Sistemik</b>	Karaciğer, böbrek, hematolojik, gebelik ve ilaçlara bağlı (döküntü yok)
<b>III. Nörolojik</b>	Sinir hasarı, bası ya da irritasyona bağlı MSS veya periferel sinir sistemi hastalıklar
<b>IV. Psikolojik/psikosomatik</b>	Psikiyatrik ve psikosomatik hastalıklara eşlik eden somatoform pruritus
<b>V. Mikst</b>	Pruritusa neden olan birkaç hastalığın birarada bulunması (kserozis + KBY gibi)
<b>VI. Diğer</b>	Kaynağı belirlenemeyen

### Üremik Pruritusun Patogenezinde Suçlanan Faktörler

kserozis, sekonder hiperparatiroidizm, hiper vitaminozis A, periferel nöropati, nörolojik değişiklikler, inflamasyon, anormal mast hücre proliferasyonu, histamin artışı, serotonin konsantrasyonunda artıştır. Patogeneziyle ilgili bir takım yeni hipotezler de öne sürülmektedir; ileri glikasyon son ürünlerinin stratum korneumda birikmesi, dializ membranlarına karşı antijenik duyarlanma ve polimetakrilat yüksek-akışlı dializ membranlarının kullanımıyla kaşıntı skorlarında belirgin azalma bunlar arasında yer alır. <sup>4,5</sup>

Üremik pruritus ve kserozis ilişkisi değerlendirildiğinde kserozisin diyalize giren hastalarda en sık tespit edilen dermatolojik problem olduğu görülür. Yosipovitch ve arkadaşları ile Stahle-Backdahl ve ark. üremik prurituslu hastalarda kaşıntı şiddeti ile deri kuruluğu parametreleri arasında korelasyon bulmamışlar ancak kserozisin üremik pruritusun primer sebebi olmadığı ancak kötüleştirici etkisinin olduğu sonucuna varmışlardır. <sup>6,7</sup>

Üremik prurituslu hastaların 2/3'sinde pruritus jeneralize iken diğer hastalarda sırt, yüz ve AV-fistülün olduğu kolu tutar, devamlı ya da aralıklı olabilir, gece kötüleşir ve yazın alevlenme gösterir. Bazı hastalar diyaliz sırasında ya da hemen sonrasında pruritustan yakınır. <sup>8,9</sup>

### Hepatojenik Pruritus

Pruritus karaciğer hastalığı ve kolestazi olan hastalarda sık görülen bir semptomdur. Sarılığı olan hastaların %20–25'inde kaşıntı görülür. İntrahepatik kolestazda ekstrahepatik kolestaza göre daha sık görülür. <sup>10</sup> Primer biliyer sirozlu hastaların ~%80'i kaşıntıdan yakınırlar. Hastaların %50'sinde ilk başvuru semptomudur. Bu hastalıkta kaşıntı klinik bir belirteç ve erken tanı işaretidir. <sup>11</sup>



**Şekil 1.** Hepatojenik pruritus patogenezi

Hepatojenik pruritus geceleri çok şiddetlidir. Özellikle el/ayaklar ve giysilerin sürtündüğü yerleri tutar, ama sıklıkla jeneralizedir. Diğer kaşıntıların aksine kaşıma ile rahatlama görülmez. Yaşam kalitesi şiddetle etkilenir, KC yetmezliği olmazsa bile transplantasyon endikasyonudur.<sup>12</sup>

Hepatojenik pruritusun patogenezinde kolestaz nedeniyle sistemik dolaşımda artan safra tuzları, safra asitleri, bilirubinler, progesterone metabolitleri, histamine ve endojen opioidler suçlanmaktadır (Şekil 1).<sup>13</sup>

Hepatojenik pruritusla ilgili yeni hipotezlerde lizofosfatidilkolini lizofosfatidik aside (LFA) çeviren enzim olan «autotaxin» seviyelerinin artması ve LFA düzeylerinin yükselmesi suçlanmaktadır. Rifampisin hepatojenik pruritus hastalarında autotaxin seviyelerini azaltarak kaşıntı yoğunluğunu belirgin olarak azaltır.<sup>14</sup>

### Paraneoplastik Pruritus

Paraneoplastik pruritus malignitenin erken döneminde ya da malignitenin klinik prezentasyonundan önce ortaya çıkan kaşıntıdır. Neoplastik kitlenin basısından ya da invazyonundan kaynaklanmaz. Tümör rezeksiyonu ile rahatlar.<sup>15</sup>

8,744 hastayı kapsayan bir çalışmada kronik pruritus «tanı almamış hematolojik ve safra kanalı maligniteleri» için risk faktörü olarak bulunmuştur. Kronik prurituslu hastalarda malignite taramasının hematolojik ve safra kanalı kanserlerinin taranması ile sınırlandırılması önerilmiştir. <sup>16</sup>

Prurituslu hastalarda hematolojik ve çeşitli solid kanserlerin oranı %13 olarak bulunmuştur. Hematolojik kanserler içinde en sık görüleni Hodgkin lenfomadır (NHL, lösemiler, multipl myelom, hipereozinofilik sendromda da görülebilir). <sup>17</sup>

Paraneoplastik pruritus Hodgkin lenfomada o kadar sık görülür ki bazı ötolere göre Hodgkin lenfomanın B semptomu olarak kabul edilmelidir. Hastaların %30'unda görülür. Hodgkin lenfoma tanısından aylar hatta bir yıl önce bile ortaya çıkabilir. Kaşıntı ilk başvuru semptomu olabilir. <sup>18</sup> Önce bacaklarda başlar ve tüm vücuda yayılır. Ekstremitelerde iktiyoziform deri değişiklikleri, prurigo nodularis, yeni başlayan ekzematöz lezyonlar izlenebilir. Şiddetli olgularda jeneralize kaşıntı ve hiperhidroz nöbetleri olur. Genellikle gece kötüleşir. Jeneralize kaşıntı mediastinel tutulumu olan nodüler sklerozan tipte daha sık görülür. Kaşıntı kötü prognoz göstergesi olabilir. <sup>19</sup>

## Hematolojik Pruritus

Demir eksikliği (tanemi) jeneralize pruritus nedenlerinden biri olarak kabul edilir. Erkeklerde demir eksikliği alkolizm ya da kanserle ilişkilidir. Yaşlı erkekte demir eksikliğine eşlik eden jeneralize pruritusta mutlaka serum ferritin, gaitada gizli kan ve idrar tetkiki istenmelidir. Demir fazlalığı da kaşıntıya nedeni olabilir (hemakromatozis). <sup>20</sup>

Polisitemia verada hastaların %30-50'sinde kaşıntı görülür. Kaşıntı genellikle suyla temas ile tetiklenir; su sıcaklığı farketmemekle birlikte genelde soğuk suyla daha az görülür. Tanıdan yıllar önce ortaya çıkabilir.

Kaşıntı bazen o kadar kötüdür ki hastalar banyo/duş yapmak istemez. Ekstremitelerin proksimal ekstansör yüzleri, interskapular alan, göğüs ve abdominal duvar en çok kaşınan yerlerdir. Suyla sadece dış temas değil; egzersiz sonrası terleme, alkol tüketimi ve sıcaklıkta ani değişimler de kaşıntıya nedeni olabilir. <sup>21</sup>

## Endokrin Hastalıklar

Tirotoksikozlu hastaların %4-11'inde kaşıntı görülür (özellikle uzun süreli Graves hastalarında). Miksödem ve hipotroidizme bağlı kaşıntı nadirdir (deri kuruluğuna bağlı olur). Primer hiperparatroidizmde de kaşıntı izlenir; vitamin D ve mineral eksikliklerine bağlı olabilir. Diabetes mellitusta jeneralize pruritus nadirdir; lokalize perianal/genital kaşıntı diabetik kadınlarda sık görülür. <sup>22</sup>

## HIV ve HCV

Pruritus HIV enfeksiyonunun en sık semptomlarından biridir. Hastalığın ilk işareti olabilir ve erken tanıda önem taşır. Pruritusa eşlik eden hipereozinofili yüksek viral yük göstergesi olabilir. Pruritus varlığı daha agresif tedaviyi gerektirir. <sup>23</sup> Pruritus kronik HCV enfeksiyonlu hastaların %15'inde görülür ve ilk belirtisi olabilir. Bazen interferon alfa + ribavirin tedavisinin yan etkisi olarak ortaya çıkar. <sup>24</sup>

**Tablo 2.** Kronik Pruritusda Temel Laboratuvar İncelemeler

<b>Temel değerlendirmeler (tüm hastalarda yapılmalı)</b>	<b>Ek değerlendirmeler (seçili hastalarda yapılır)</b>
Periferik yayma	Hormonal incelemeler : PTH
CRP veya ESH	İmmun elektroforez
Serum üre ve kreatinin	Serum lipidleri
KCFT: total, serbest bilirubin, AST, ALT, ALP	Viral hepatit serolojisi
Serum demir ve ferritin seviyeleri	Deri biopsisi ± DIF/immunhistokimya
Serum glukoz seviyeleri	İdrarda mast hücre metabolitleri
TSH, sT3, sT4	
>40 y GGK, GPY	

### Gebelikte Kaşıntı

Gebelerin %18'inde pruritus görülür. Gebeliğin intrahepatik kolestazında deride lezyon yoktur; kaşımaya bağlı sekonder belirtiler izlenir. Gebeliğin intrahepatik kolestazı için risk faktörleri, ileri anne yaşı, çok gebelik öyküsü, OKS kullanımı ile kolestaz geçirme öyküsü ve kış aylarıdır (İskandinav ve Baltik ülkelerinde sık). En sık 3. trimesterde izlenir (%25

2.trimester). Sarılık gebeliğin intrahepatik kolestazı olan hastaların %10'unda görülür. Serum total safra asitlerin düzeyi yükselir. GGT normal, transaminazlar yükselebilir. Fetüs için prematürite, neonatal respiratuvar distress gibi sorunlar gelişebilir.<sup>25</sup>

### İlaça Bağlı Puritus

İlaç reaksiyonu olan 200 hastanın %12,5'inde deri lezyonu olmadan pruritus bildirilmiştir. İlaçlar kolestaz ya da kserozis yaparak sebep olabilirler. Akut ya da kronik pruritusu neden olabilirler. Pruritus ilaca başladıktan hemen sonra ya da aylar sonra da ortaya çıkabilir. Klorokin ve serotonin geri alım inhibitörleri ile opioidler akut pruritusu neden olurken, sıvı replasmanında kullanılan hidroksietil nişastası aylarca süren ve tedaviye çok dirençli pruritusu neden olabilir.<sup>26</sup>

### Kronik Pruritusu Genel Yaklaşım

Avrupa Dermatoloji Forumu kronik pruritus rehberinin önerisine göre kronik pruritusda temel laboratuvar incelemeler Tablo 2'de gösterilmektedir.<sup>27</sup>

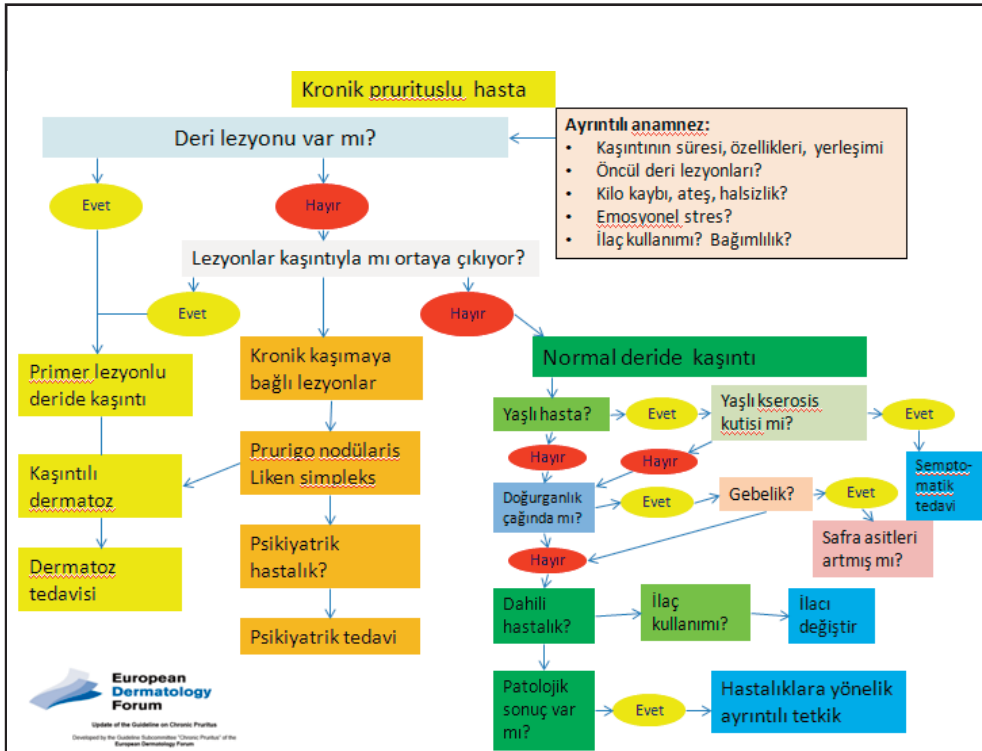
Kronik prurituslu hastaya yaklaşımda anamnez büyük önem taşır. Öyküde bazı ipuçları yol gösterici olabilir. Örneğin fiziksel aktivite sırasında pruritus kolinerjik pruritusu düşündürürken (atopik ekzemalı hastalarda ve kolinerjik ürtikerin hafif formlarında sıktır), banyo sonrası vücudun soğumasıyla başlayan kaşıntı akuajenik pruritusu işaret eder (PV veya myelodisplastik sendromla ilişkili olabilir; aralıklı tarama gerektirir). Nokturnal jeneralize pruritus titreme, halsizlik ve B semptomları ile birlikte ise Hodgkin hastalığı dü-

şünülmelidir. Somatoform pruritus hastayı nadiren uyandırırken, diğer sistemik sebeplerde ise gece uyanma sıklığıdır.<sup>28</sup>

Kronik pruritusu yaklaşımda Avrupa dermatoloji forumu 2 basamaklı yaklaşım önermektedir. Hastanın ilk başvurusunda ayrıntılı öykü ve fizik muayene yapılır, kilo kaybı, ateş, halsizlik, emosyonel stres varlığı, ilaç kullanımı, ilaç bağımlılığı sorgulanır, kserosis varlığı değerlendirilir. Hastaya banyo yağı kullanımı, nemlendirme ve genel önlemler ile ilgili eğitim verilir ve 2 hafta sonra kontrole çağrılır. Hasta 2 hafta sonra geldiğinde tekrar ayrıntılı öykü alınır, ayrıntılı fizik muayene ile lenf adenopati varlığı değerlendirilir, akciğer grafisi, gaitada parazit, gaitada gizli kan gibi ayrıntılı laboratuvar tetkikler istenir (Tablo 2) ve gerektiğinde Dahiliye konsültasyonu istenir.

Şekil 2'de kronik pruritusu algoritmik yaklaşım gösterilmektedir.

Sonuç olarak özellikle ileri yaşta olan ve kserosis tedavisine yanıtız hastalarda sistemik sebepler mutlaka düşünülmalıdır. Bacak kaşıntısı olan genç erkek hastalarda Hodgkin hastalığı olasılığı akılda bulundurulmalıdır. Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene kronik prurituslu hastaların değerlendirilmesinde büyük önem taşır. Kronik pruritus, dermatolog, psikiyatrist ve dahiliye hekiminden oluşan multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.



Şekil 2. Kronik pruritusu algoritmik yaklaşım

## Kaynaklar

1. Szepietowski JC, Weisshaar E (eds): Itch – Management in Clinical Practice. Curr Probl Dermatol. Basel, Karger, 2016, 50, 11–17.
2. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, ve ark. Clinical classification of itch: A position paper of the International Forum for the Study of Itch. Acta Dermatol Venereol 2007, 87: 291-294.
3. Weisshaar E, Dalgard F, The epidemiology of itch: adding to the burden of skin morbidity. Acta Derm Venereol 2009; 89: 339–350.
4. Attia EA, Hassan AA, “Uremic pruritus pathogenesis, revisited,” Arab Journal of Nephrology and Transplant, 2014; 7: 91-96.
5. Aucella F, Vigilante M, Gesuete A. “Review: the effect of polymethyl methacrylate dialysis membranes on uraemic pruritus,” NDT Plus, 2010; 3: i8-i11
6. Yosipovitch G, Reis J, Tur E, Sprecher E, Yarnitsky D, Boner G. “Sweat secretion, stratum corneum hydration, small nerve function and pruritus in patients with advanced chronic renal failure,” Br J Dermatol 1995; 133: 561-564.
7. Stähle-Bäckdahl M. “Uremic pruritus. Clinical and experimental studies,” Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1989; 145: 1-38.
8. Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, ve ark. “Pruritus in haemodialysis patients: international results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS),” Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 3495-3505.
9. Patel TS, Freedman BI, Yosipovitch G, “An update on pruritus associated with CKD,” The Am J Kidney Dis 2007; 50: 11-20.
10. Bergasa, NV. Pruritus in chronic liver disease: mechanisms and treatment. Curr Gastroenterol Rep 2004; 6: 10-16.
11. Bergasa, NV. Pruritus in Primary Biliary Cirrhosis: Pathogenesis and Therapy. Clin. Liver Dis 2008; 12: 385-406
12. Bergasa, NV. The Itch of Liver Disease. Semin Cutan Med Surg 2011; 30: 93-98.
13. Murphy GM, Ross A, Billing BH. Serum bile acids in primary biliary cirrhosis. Gut 1972; 13: 201-206.
14. Kremer AE, van Dijk R, Leckie P, ve ark. "Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin and responds to therapeutic interventions." Hepatology. 2012; 56: 1391-400.
15. Yosipovitch G. “Chronic pruritus: a paraneoplastic sign,” Dermatol Ther 2010; 23: 590-596.



16. Fett N, Haynes K, Propert KJ, Margolis DJ. Five-year malignancy incidence in patients with chronic pruritus: a population-based cohort study aimed at limiting unnecessary screening practices. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 651–658.
17. Johannesdottir SA, Farkas DK, Vinding GR, ve ark. Cancer incidence among patients with a hospital diagnosis of pruritus: a nationwide Danish cohort study. *Br J Dermatol* 2014; 171: 839–846.
18. Rubenstein M, Duvic M. “Cutaneous manifestations of Hodgkin’s disease,” *Int J Dermatol* 2006; 45: 251-256.
19. Omidvari SH, Khojasteh HN, Mohammadianpanah M, Monabati A, Mosalaei A, Ahmadloo N. “Long-term pruritus as the initial and sole clinical manifestation of occult Hodgkin’s disease,” *Indian J Med Sci* 2004; 58: 250-252.
20. Karnath BM. Pruritus: a sign of underlying disease. *Hosp Physician*. 2005 ; 41: 25-29
21. Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE. “Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients,” *Am J Hematol* 2013; 88: 665-669
22. Krajnik M, Zylicz Z. “Understanding pruritus in systemic disease,” *J Pain Symptom Manage* 2001; 21: 151-168.
23. Milazzo F1, Piconi S, Trabattoni D, ve ark. “Intractable pruritus in HIV infection: immunologic characterization,” *Allergy* 1999; 54: 266-272.
24. Maticic M1, Poljak M, Lunder T, Rener-Sitar K, Stojanovic L. “Lichen planus and other cutaneous manifestations in chronic hepatitis C: pre- and post-interferon-based treatment prevalence vary in a cohort of patients from low hepatitis C virus endemic area,” *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 779-788.
25. Kremer AE, Wolf K, Ständer S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy : Rare but important . *Hautarzt* 2017; 68: 95-102
26. Reich A, Ständer S, Szepietowski JC. Drug-induced pruritus: a review. Reich A, Ständer S, Szepietowski JC. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 236-244.
27. E Weisshaar, JC Szepietowski, U Darsow, ve ark. European Guideline on Chronic Pruritus, 2014.
28. Tarikci N, Kocatürk E, Güngör Ş, Topal IO, Can PÜ, Singer R. “Pruritus in Systemic Diseases: A Review of Etiological Factors and New Treatment Modalities,” *Scientific-World Journal* 2015; 803752

## Dermatolojide Zorluklar-3

# Layşmanyazis Kliniği ve Ayırıcı Tanısı

**Sedat Akdeniz**

## Giriş

Layşmanyazis kutis zorunlu olarak hücre içerisinde yaşayan protozoa parazitinin tatarcık ile insana bulaşması sonucu gelişen bir infeksiyon hastalığıdır.<sup>1,2,3</sup> Klinik olarak kutanöz layşmanyazis (KL), diffüz kutanöz layşmanyazis (DKL) ve mukokutanöz layşmanyazis (MKL) şeklinde olabilir.<sup>4</sup>

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre Dünyada her yıl tahminen 1-1.5 milyon KL gelişmektedir. KL olgularının %90'ından fazlası Afganistan, Pakistan, Cezayir, Suudi Arabistan, İran, Irak, Türkiye, Sudan, Suriye, Brezilya ve Peru'da görülmektedir.<sup>5,6</sup> Seyahat sonrası en sık görülen 3 hastalıktan biridir.<sup>7</sup> HIV infeksiyonu özellikle Akdeniz ülkelerinde layşmanyazis sıklığının artmasına ve her iki hastalık için daha kötü prognoza neden olmaktadır.<sup>8</sup>

Hastalık endemik özelliktedir. Bir bölgede kesin KL tanısı almış yeni olguların görülmesi farklı şekilde yorumlanmalıdır. Birincisi hastalığın endemik olarak görüldüğü yere seyahat etme öyküsü olabilir. İkincisi paraziti taşıyan tatarcığın uygun yaşam koşullarına ulaşmış olmasıdır. Nadiren modern ulaşım araçları ile seyahat eden tatarcıklar buna neden olabilir. Eğer yeni bir endemi oluşacak ise aynı bölgeden yeni hastalar gelmeye devam edecektir. Bu durum hastalığın tanısında önemli bir ipucu verebilir.

1980 yılına kadar layşmanyazis türleri oluşturduğu hastalığın klinik özelliklerine göre tanımlanırdı. Eski Dünya layşmanyazisi *L.tropica* ile, Yeni Dünya layşmanyazisininin *L. mexicana* ve Viseral layşmanyazisinin *L.donovani* tarafından oluşturulduğu düşünülmüdü. Son zamanlarda Layşmanyanya türlerini tanımlamaya yönelik yapılan monoklonal antikorlar, isoenzim yöntemleri, DNA hibridizasyonu, PCR gibi çok daha özel tekniklerin kullanılması ile klinik sınıflamalar etken türlerine göre daha alt gruplara ayrılmıştır. Layşmanyanya parazitinin yaşam siklusu süresinde iki morfolojik formu vardır. İnsan ve diğer memelilerde makrofajlar içerisinde 2-5 µ büyüklüğünde yuvarlak-oval kamçısız amastigotlar şeklindedirler. Parazit hastalığın vektörü artropodlarda (*Phlebotomus* veya *Lutzomyia*) ise 15-20 µ uzunluğunda, 2-3 µ genişliğinde kamçılı promastigot formundadır. Her iki parazit formu da nukleus ve küçük DNA içeren kinetoplast içerir.<sup>4</sup>

Hastalık infekte tatarcıkların beslenmek için insan ve hayvanlardan kan emerken salgı bezlerinde bulunan etkeni deriye bulaştırmaları ile oluşur. Dakikalar içerisinde derideki makrofaj / histiyositler tarafından fagosite edilen kamçılı promastigotlar zorunlu hücre içi form olan kamçısız amastigotlara dönüşür. Parazitler daha sonra fagositler (primer olarak makrofajlar ve nötrofilik granülositler) içerisinde çoğalır. Birkaç hafta sonra makrofaj, nötrofilik granülosit, dentritik hücre ve T hücrelerinin birikimi karakteristik granülom

---

Prof. Dr. Sedat Akdeniz, *Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, İzmir*  
E-Posta: drsakdeniz@hotmail.com

oluşumuna neden olur. Layşmanyazis etkeni için primer konak kemirgenler, köpekler ve daha az sıklıkta atlardır. İnsanlar tesadüfen konak olurlar.<sup>9</sup>

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

Hastalığın kliniğini parazitin türü ve konağa ait faktörler belirler. Parazit sayısı, lezyonun yeri, kişinin immünolojik yanıtı ve beslenme durumu hastalığın kliniğini etkileyebilen diğer faktörlerdir. Tatarcık kan emme işlemi sırasında daha iyi kan emebilmek için birden fazla yeri ısırabilir. Bu hastalarda derideki lezyonlar grup oluşturma eğilimindedir. Aynı tür parazit farklı hastalarda değişik deri lezyonları oluşumuna neden olabilir. L.aethiopicanın neden olduğu KL olgularının %80'i spontan iyileşme ile sonuçlanırken, %20 olguda diffüz deri lezyonları gelişmektedir. Enfeksiyon sonrası parazitin türüne göre yaşam boyu devam eden bir bağıışıklık oluşmaktadır.<sup>10,11</sup>

KL'in şankır benzeri, ekzematöz, sporotrikoid, paronişial, residivans, psoriasiform, erizipeloid gibi olağan olmayan formları görülebilir.<sup>10,12</sup>

## Klinik

Klinik görünüm parazitin subtiplerine göre farklılık gösterir. Kişinin immünitesi hastalık gelişiminde önemli bir faktördür. İmmünsüprese kişiler, çocuklar ve yaşlılar enfeksiyon gelişimine daha yatkındırlar. Bu bireylerde enfeksiyon daha şidetli ve ağır seyredebilir.<sup>13,14</sup>

Layşmanyanın birden fazla türü KL nedeni olabilir. L.major, L.tropica ve L.aethiopica eski dünya KL'ine neden olurken, L.infantum (Akdeniz ve çevresinde) ve L.mexicana, L.amazonenesi, L.braziliensis, L.panamensis, L.peruviana ve L.guyanensis yeni dünya layşmanyazisine neden olmaktadır. Tipik olarak tatarcığın ısırıldığı bölgede gelişen papül 1-3 ay içerisinde büyüyerek nodül ve ülserayona neden olur.<sup>15,16</sup>

Daha az sıklıkta lezyonlar eritematöz, ekzematöz, indüre formlar şeklinde olabilir. Lenfatik yayılım gösteren sporotrikoid yayılım gösterebilir.

L.major'un neden olduğu KL yaş tip olarak bilinir, kırsal alanlarda görülür. Lezyonlar şidetli inflamatuvar olup daha kısa sürede iyileşirler. Hastalık küçük eritemli papüler bir lezyon şeklinde başlar. Papül genellikle tatarcığın ısırmasından 2-4 hafta sonra ortaya çıkar. Bu papüler lezyon birkaç hafta içerisinde büyüyerek nodüle dönüşür. Zamanla nodülün merkezinde krut gelişir. Krut kaldırıldığında yüzeysel bir ülserasyon gözlenir. Ülserin kenarları yüksek veya endüre olabilir. Bazı olgularda nodülün merkezinde gelişen hiperkeratoz lezyon üzerinde boynuzumsu bir görünüm oluşturabilir. Lezyonun periferinde küçük satelit lezyonlar gelişebilir. Subkutan nodüler lezyonlar görülebilir. Nadiren lezyonlar lokal invazyon gösterebilir, subkutan dokular invaze olabilir ve kas dokusu bile tutulabilir. Ülser nodül devam eden 3-6 aylık sürede sabit büyüklükte kalır. Bu aşamadan sonra genellikle lezyon deprese bir skar bırakarak iyileşir. Bazı olgularda ise iyileşme gelişmez ve lezyon 2 yıl veya daha uzun süreli aktivitesini devam ettirir, smearde parazit genellikle görülemez. Bu olgular iyileşmeyen kronik KL olgularını oluşturur.<sup>4,10</sup>

L.tropikaya bağlı KL: Bu hastalık daha çok Güney Avrupa, İran, Irak ve Orta Doğu'da görülmektedir. Daha çok kentsel yerleşim yerlerinde görülür. Klinik özellikleri L. major ile benzerlik gösterir. Ancak lezyonlar daha soliter olma eğilimindedir. Daha uzun sürer lezyonlar yavaş seyir göstererek geç ülserleşir ve tedavisi daha zordur. L.tropika enfeksiyonu

iyileşmiş lezyonlar çevresinde yeni papüler lezyonların oluşumuna neden olabilir. Buna residivan layşmanyazis denmektedir.<sup>4,17</sup>

L.infantuma bağlı KL: Akdeniz'e komşuluğu olan ülkelerde görülür. Deri lezyonları L.major'e benzer ancak daha kısa sürelidirler. Köpek, kurt, çakal rezervardırlar. İspanya'da köpeklerin %20'de parazit tespit edilmiştir.<sup>4,10,17</sup>

L.aethiopica'ya bağlı KL: Kenya, Sudan ve Etopya'da bulunur. Klinik olarak L.major'e benzerlik gösterir. Hastaların bazılarında lepramatöz lepraya benzer, diffüz kutanöz layşmanyazis oluşumuna neden olabilir.<sup>4</sup>

Yeni dünyada mukokutanöz Leishmaniasis olguların yaklaşık %5'ini oluşturur. Primer infeksiyonun tedavi edilmemesi veya edilememesi sonucu gelişir. Çok sayıda lezyonu olan erkek hastalar daha sık etkileniyor. L.braziliensis, L.panamensis, L.guyanensis gibi yeni türlerin oluşturduğu deri lezyonları iyileştikten 2-10 yıl sonra, %1-10 olguda mukozal yayılım gelişir. Nadiren mukozal tutulum ile deri tutulumu birlikte olabilir. Mukozal tutulumu olan olguların %90'ında kutanöz tutulumu gösteren skatris vardır. Mukozal layşmanyazis burun deliklerinde eritem ve ülserasyonla başlar, ilerleyerek nazal septum perforasyonuna neden olur.<sup>18,19</sup>

Kutanöz leishmaniasis birçok deri hastalığının klinik bulgularını taklit edebilir. Bazı olgularda kesin tanı için mikrobiyolojik, sitolojik, ve histolojik değerlendirme yapmak gerekebilir. Ektima, fronkül, karbonkül, derin mantar hastalıkları, deri tuberkülozu, sifiliz, lepra gibi infekiöz hastalıklar, bazal ve skuamöz hücreli kanserler, sarkoidoz, piyoderma gangrenozum ve böcek ısırıkları ayırıcı tanıda düşünölmelidir.<sup>20-25</sup>

## Tanı

Hastalığın endemik olduğu bölgelerde olguların çoğunda klinik bulgular ve smear ile tanı konabilir. Hastalığın endemik olarak göröldüğü bölge dışında tanı zordur. Özellikle atipik deri lezyonları ile seyreden olgularda tanı koymak güçleşir.

Uluslar arası seyahatlerin artması infeksiyonu endemik olmayan bölgelere taşıyabilir ve tanıda zorluklar yaşanır. Detaylı anamnez tanıda oldukça önemlidir.<sup>26</sup>

Günümüzde hastalığın tanısı klinik, epidemiyolojik ve parazitin görölmesine dayanır. Parazit doku smearlerinde, kültürlerde ve histopatolojik boyamalarda gösterilebilir.<sup>27,28</sup>

En etkili yöntem deri lezyonundan hazırlanan smearlerde parazitin görölmesidir. Giemsa ile boyanan smearlerde amastigotlar soluk mavi boyanan sitoplazması, koyu mavi nükleusu ve küçük nokta şeklinde kinetoplastı olan, yuvarlak veya oval cisimcikler şeklinde görölürler. Makrofaj içinde veya çevresinde genellikle kümeler halinde görölürler. Ekstraselöler amastigotlar daha büyük ve uzundurlar.<sup>4</sup>

Dermatoskopik değerlendirme KL in ayırıcı tanısında önemlidir. Sarı renkte gözyaşı damlası şeklinde yapılar, keratin tıkaçları, patlamış yıldız benzeri yapılar KL lehine yorumlanabilir.<sup>29,30</sup>

Layşmanyazis tedavisi uzun ve toksik olduğu için kesin tanı koymak oldukça önemlidir. Tecrübeli ellerde bile KL olguların %70'de MKL olgularının %50'de parazit görölabilir.<sup>31,32</sup>

Smearlerde parazit saptanamayan olgularda deri biopsisi önerilmektedir. Ülser kenarından sağlam deri ile birlikte alınan biopsi materyali 3 eşit parçaya ayrılarak; birinci parça histopatolojik, 2. parça Gimza boyaması, 3. parça ise kültür ekimi için kullanılır.<sup>33</sup>

Layşmanya (Montenegro) deri testi hücreselel immün yanıtını gösterir.<sup>34</sup> İntradermal ölü amastigot enjeksiyonu sonrası 48-72 saat sonra değerlendirilir. Eski ve yeni infeksiyon ayrımı yapılamaz. Aktif Viseral Layşmanya ve diffüz KL olgularında negatif çıkar.<sup>35</sup>

Bu tanı yöntemlerinin bazı sınırlılıkları vardır ve zaman alıcı yöntemlerdir. Örneğin kronik olguların çoğunda paraziti görmek çok zor olabilir. Bu engelleri aşmak için DNA temeline dayanan moleküler tanı yöntemleri geliştirilmiştir.<sup>36</sup> Ancak bu tanı yöntemleri pahalı olup, rutin uygulamaları yoktur. ELISA ile dolaşımdaki antikorlar saptanabilir. Hastalığın erken döneminde antikor düzeyleri yüksektir.<sup>37,38</sup>

*L.tropika* ve *L.major* ile infekte hastaların serumunda ELISA ile anti-a-galaktosil Ak'ları normal sağlıklı kontrol grubuna göre 9 kat yüksek bulunmuş. İnfeksiyonu takip eden 2 yılda anti-a-galaktosil Ak'ları 28 kata kadar yüksek olarak saptanmış. Bu Ak'ları hastalığın takibinde önemli prognostik gösterge olduğu bildirilmiştir.<sup>39</sup>

İn vitro lenfosit proliferasyon assay testi ile promastigotlara yanıt olarak oluşan lenfosit cevabı 6. günde ölçülür. Bu test özellikle çocuk yaş grubu hastalarda bir damla kan alınarak deri biopsisine göre çok daha kolay bir şekilde uygulanabilmektedir.<sup>4</sup>

## Kaynaklar

1. Desjeux P. Leishmaniasis: public health aspects and control. Clin Dermatol 1996; 14: 417-23.
2. Shaw JJ. Taxonomy of the genus Leishmania: present and future trends and their implications. Mem Inst Oswaldo Cruz 1994; 89: 471-78.
3. Ashford RW. The leishmaniasis as model zoonoses. Ann Trop Med Parasitol 1997; 91: 693-701.
4. Klaus SN, Frankenburg S, Dhar AD. Leishmaniasis and Other protozoan Infections. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 6th ed. New York: Mc Graw-Hill: 2003; 2215-2224.
5. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. Comp Immunol Microbiol Infect Dis 2004; 27: 305-318.
6. World Health Organization. Leishmaniasis: the disease and its epidemiology. Available: [http://www.who.int/leishmaniasis/disease\\_epidemiology/en/](http://www.who.int/leishmaniasis/disease_epidemiology/en/)
7. Mansueto P, Seidita A, Vitale G, Cascio A. Leishmaniasis in travelers: A literature review. Travel Med Infect Dis 2014; 12: 563-581.
8. Ngouateu OB, Kollo P, Ravel C ve ark. Clinical features and epidemiology of cutaneous leishmaniasis and Leishmania major/HIV co-infection in Cameroon: results of a large cross-sectional study. Trans R Soc Trop Med Hyg 2012; 106: 137-142.

9. Von Stebut E. Leishmaniasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13:191-200; 201.
10. Uzun S. Leishmaniasis. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji*, 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 659-677.
11. Simeen Ber Rahman, Arfan Ul Bari. Morphological patterns of Cutaneous Leishmaniasis seen in Pakistan. *J Pakistan Assoc Derma* 2002; 12: 122-129.
12. Al-Shammari SA, Khoja TA, Fehr A. Cutaneous leishmaniasis in Riyadh region: four-year study of the epidemiologic and clinical features. *Int J Dermatol* 1992; 31: 565-567.
13. Von Stebut E, Sunderkötter C. Cutaneous leishmaniasis. *Hautarzt* 2007; 58: 445-458.
14. Von Stebut E, Schleicher U, Bogdan C. Cutaneous leishmaniasis as travelers' disease. Clinical presentation, diagnostics and therapy. *Hautarzt* 2012; 63: 233-246.
15. Dowlati Y. Cutaneous leishmaniasis: clinical aspects. *Clin Dermatol* 1996; 14: 425-31.
16. Machado P, Araujo C, Da Silva AT, ve ark. Failure of early treatment of cutaneous leishmaniasis in preventing the development of an ulcer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: e69-73.
17. Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis. *Lancet* 2005; 366: 1561-1577.
18. Amato VS, Tuon FF, Bacha HA, Neto VA, Nicodemo AC. Mucosal leishmaniasis Current scenario and prospects for treatment. *Acta Trop* 2008; 105: 1-9.
19. Machado-Coelho GLL, Caiaffa WT, Genaro O, Magalhaes PA, Mayrink W. Risk factors for mucosal manifestations of American cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99: 55-61.
20. Jacobs B, Brown DL. Cutaneous furuncular myiasis: Human infestation by the botfly. *Can J Plast Surg* 2006;14:31-32.
21. Sunenshine PJ, Janniger CK, Schwartz RA. Tungiasis. In: Demis DJ, ed. *Clinical Dermatology*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins 1999:1-10.
22. Goihman-Yahr M. American mucocutaneous leishmaniasis. *Dermatol Clin* 1994; 12: 703-712.
23. Aquilar CM, Reigosa A. Leishmaniasis cut\_anea del pene en un paciente de Venezuela. *Medicina Cutanea Ibero-Latino-Americana* 1994; 22: 380-382.
24. Crowe A, Slavin J, Stark D, Aboltins C. A case of imported *Leishmania infantum* cutaneous leishmaniasis; an unusual presentation occurring 19 years after travel. *BMC Infect Dis* 2014; 27; 597.
25. Herwaldt BL, Stokes SL, Juranek DD. American cutaneous leishmaniasis in U.S. travelers. *Ann Intern Med* 1993; 118: 779-784.

26. Davies CR, Kaye P, Croft SL, Sundar S. Leishmaniasis: new approaches to disease control. *BMJ (Clin Res Ed)* 2003; 326: 377-382.
27. Singh S, Sivakumar R. Recent advances in the diagnosis of leishmaniasis. *J Postgrad Med* 2003; 49: 55-60.
28. Bari AU, Rahman SB. Correlation of clinical, histopathological, and microbiological findings in 60 cases of cutaneous leishmaniasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006; 72: 28-32.
29. Llambriçh A, Zaballos P, Terrasa F, Torne I, Puig S, Malveyh J. Dermoscopy of cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol* 2009; 160: 756-761.
30. Yucel A, Gunasti S, Denli Y, Uzun S. Cutaneous leishmaniasis: new dermoscopic findings. *Int J Dermatol* 2013; 52: 831-837.
31. Kalter DC. Laboratory tests for the diagnosis and evaluation of leishmaniasis. *Dermatol Clin* 1994; 12: 37-50.
32. Skoryna-Karcz B, Chojecka-Adamska A, Adamski Z. The case of cutaneous leishmaniasis - diagnostic difficulties. *Przegl Dermatol* 1994; 81: 544-547.
33. US Centers for Disease Control and Prevention website. Practical guide for specimen collection and reference diagnosis of leishmaniasis. Available at: [http://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/resources/pdf/cdc\\_diagnosis\\_guide\\_leishmaniasis.pdf](http://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/resources/pdf/cdc_diagnosis_guide_leishmaniasis.pdf). Accessed October 21, 2014.
34. Almeida OL, Santos JB. Advances in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the new world in the last ten years: a systematic literature review. *An Bras Dermatol* 2011; 86: 497-506.
35. Stockdale L, Newton R. A review of preventative methods against human leishmaniasis infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2278.
36. Rodrigues EHG, Brito MEF, Mendonça MG, ve ark. Evaluation of PCR for diagnosis of American cutaneous leishmaniasis in an area of endemicity in northeastern Brazil. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3572-3576.
37. Kalter DC. Laboratory tests for the diagnosis and evaluation of leishmaniasis. *Dermatol Clin*. 1994; 12: 37-50.
38. Rodriguez N, Guzman B, Rodas A, Takiff H, Bloom BR, Convit J. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis and species discrimination of parasites by PCR and hybridization. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2246-2252.
39. Al-Salem WS, Ferreira DM, Dyer NA, ve ark. Detection of high levels of anti-alpha-galactosyl antibodies in sera of patients with Old World cutaneous leishmaniasis: a possible tool for diagnosis and biomarker for cure in an elimination setting. *Parasitology* 2014; 141: 1898-1903.

## Dermatolojide Zorluklar-3

# Fotodermatozlarda Ayırıcı Tanı

**Rafet Koca**

## Giriş

Güneş dünyada canlı hayatın oluşumu ve devamı için zorunlu bir enerji kaynağıdır. Güneşten yayılan solar radyasyon geniş bir spektruma sahiptir. Dünyaya ulaşan güneş ışınlarının %2-3'ünü ultraviyole (UV), yaklaşık %32'sini görünür ışık ve %66'sını kızıl ötesi ışınlar oluşturmaktadır. İnfrared ışınlar sayesinde ısınıyoruz ve görünür ışık ile çevremizi görüyoruz. Görünür ışık fotosentezin temel bir parçasıdır. İnsanların beslenmesini için ve canlıların devamı için zorunlu bir kaynaktır. Bununla birlikte solar radyasyonun vücudumuza yaptığı zararlı etkiler de fazladır. Özellikle UV ışınları zararlı etkilerin en önemli nedenidir.<sup>1,2</sup> Fotodermatoz (FD)'lar UV'nin spesifik bir spektrumu veya görünür ışık ile oluşun veya şiddetlenen bir grup dermatozdur. Gerçek FD'ler başta UVA olmak üzere güneş ışığına anormal cevap veren hastalıklar olup tüm insanları etkilemez. Bu nedenle bu tür dermatozlar güneş yanığı gibi herkeste oluşabilecek diğer FD'lerden ayrılmalıdır. FD'ler tüm ırkları etkiler. Eskiden beyaz ırkta daha fazla görüldüğü kabul edilmiş olsa da, siyah ırkta da FD oluştuğu bilinmektedir. Yetişkin ve çocuk FD'ler dört gruba ayrılmaktadır (Tablo 1)<sup>3,4</sup>

İmmün aracılı (idiyopatik) FD

Eksojen veya endojen faktörlere bağlı FD

Işıklı şiddetlenen FD (Fotoagreve FD)

Fotogenodermatozlar

Bu bölümde immün aracılı veya idiyopatik FD'lerin kliniği ve ayırıcı tanısı ele alınacaktır.

İmmün aracılı FD'ler

Polimorf Işık döküntüsü (PID)

Solar ürtiker (SÜ)

Hidro vaksiniforme (HV)

Aktinik prurigo (AP)

Kronik aktinik dermatit (KAD)

---

Prof. Dr. Rafet Koca, *Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Zonguldak*  
E-Posta: rafkoca@yahoo.com



**Tablo 1.** Yaş Gruplarına Göre Görülen İdiyopatik Fotodermatozlar.

<b>ÇOCUK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•PIE-Juvenil Bahar Erüpsiyonu</li> <li>•Aktinik Prurigo</li> <li>•Hidroa Vaksiniforme</li> </ul>
<b>GENÇ YETİŞKİN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Polimorf Işık Erüpsiyonu</li> <li>•Solar Ürtiker</li> </ul>
<b>YETİŞKİN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Kronik Aktinik Dermatit</li> </ul>

olarak beş FD'den oluşur. Her bir FD'nin görülme yaşı ve ayırıcı özelliği vardır (Tablo 1 ve 2). Bu özellikler FD'lerin birbirinden ayrılmasını sağlar.<sup>5</sup>

### Polimorf Işık Döküntüsü (PID)

En sık görülen idiyopatik FD'dir. Halk arasında "güneş alerjisi" veya "güneş zehirlenmesi" olarak bilinir. Tüm dünyada yaygın olan hastalığın görülme sıklığı ülkeler arasında değişiklik göstermektedir. Orta Avrupa, İskandinav ülkelerinde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde prevalans %10-20 olarak bildirilmiştir. Sıklıkla ılıman iklimlerde gözlenen bir FD'dir. Yaşamın ilk 3 dekatında sık gözlenen hastalık kadınlarda erkeklerden dört kat daha fazla görülür. Açık tenli kişilerde daha sık gözlenmekle beraber koyu tenli kişilerde hastalıktan etkilenmektedir.<sup>5,6</sup>

Dermatoz tipik olarak ilkbahar ve yaz mevsiminin başlarında sıklıkla da Mart-Haziran aylarında ortaya çıkmaya başlar. Kışın oluşan lezyonlar solaryum veya ılıman iklimlerde tatil yapan kişilerde oluşur.<sup>7</sup> İlk lezyonlar sadece güneş gören alanlarda güneşe maruziyetten birkaç saat ve gün sonra ortaya çıkar. Lezyonlar kliniği polimorfiktir. Lezyonlar deri renginde papül, retiküler eritem, papülovezikül, plak, vezikül ve eritema multiforme benzeri lezyonlara kadar değişen bir spektrumda olabilir. En sık papüle ve papüloveziküler tip görülür. Fakat hastalarda genelde tek bir lezyon tipi baskınlığı vardır. Sulantı, kurut ya da skar gelişimi olağan klinik tablo içerisinde yer almaz. Lezyonlara şiddetli kaşıntı eşlik eder ve güneş ışınlarından uzak durulduğundan spontan olarak 1-2 hafta içinde skar bırak-

**Tablo 2.** İdiyopatik Fotodermatozlarda Ayırıcı Özellikler

IFD	Ayırıcı özellik	Yaş grubu
PID	Zamanlama ve kaşıntı	Yetişkin
AP	Burun dorsumu tutulumu	Çocukluk
SÜ	Lezyon oluşum süresi ve gerileme	Genç yetişkin
HV	Skar oluşumu	Çocukluk
KAD	Kronik yüz dermamtiti, HP: atipik lenfosit	İleri yaş

madan iyileşir.<sup>8</sup> Yüzün malar kısımları, çene ucu, boyun yan kısmı, kol üst dış kısımları, göğüs üst kısmı, el ve ayak sırtları en sık etkilenen alanlardır. Fakat el ve yüz gibi kışında da güneş gören alanlar genellikle daha az etkilenir. Yazı ortasında lezyonlar şiddetini yitirir ve oluşumunda azalma görülür. Bunu nedeni desensitizasyon ya da "hardening" olarak tanımlanmaktadır. Devamlı ışık gören bölgelerde PIE lezyonlarının görülmemesi de bu mekanizmayla açıklanmaktadır.<sup>9</sup> Lezyonlar her yıl oluşma eğilimindedir. Şiddetli seyreden olgularda nadiren kapalı güneşe görmeyen kapalı alanlarda da lezyonlar oluşabilir. Fakat ilerleyen dönemlerde bir miktar iyileşme gösterse de hastalık kronik seyirlidir.<sup>6</sup>

Polimorf ışık döküntüsünün çocukluk çağı formu olarak kabul edilen "Juvenil Bahar Döküntüsü" çocuklarda yüzde malar alanlarda ve özellikle kulak kepçelerinde kaşıntılı ve ekskoriye papüller ile karakterize bir FD'dir. Yetişkinlerden farklı olarak daha çok vezikül, bül ve krut oluşturma eğilimindedir.<sup>5</sup>

Tanı anamnez ve klinik muayene ile konur. Histopatoloji genellikle yardımcı olmaz. Hastalığa tanısıl bir laboratuvar değişikliği de eşlik etmemektedir. İmmünfloresan ve fotoyama test negatiftir Lezyonlar UV ışınları ile provoke edilebilir. PIE hastalarında hem hastalığın tanısının konulması hem de hastalığa neden olan spektrumun belirlenmesi amacıyla fototest yapılmalıdır. Hem UVA hemde UVB ile test yapılmalıdır.<sup>6</sup>

Hastalığın ayırıcı tanısı giren hastalıklar arasında başta diğer immünoftodermatozlar girer. Ayırıcı tanıya giren hastalıklar arasında; aktinik prurigo, solar ürtiker, hidroa vaksininforme, atopik dermatit, fotoallerjik dermatit, Jessner'in lenfositik infiltratı, eritropoietik protoporfirin, eritema multiforme ve lupus eritematozus yer alır.<sup>8</sup>

En önemli ayırıcı tanı lupus eritematozis ile yapılmalıdır. Bu kollajen doku hastalığında lezyonlar güneşe maruziyetten 1-3 hafta sonra oluşur ve daha geç iyileşir. Laboratuvar testlerinde ANA, dsDNA pozitifliği, histopatoloji ve immünfloresan boyama ayırıcı tanı yapmayı sağlar.<sup>8,9</sup>

Aktinik prurigo daha çok çocukluk çağının FD'dir. Hastaların cheilit ve konjunktivit önemli bulgudur. Lezyonlar daha şiddetli ve tüm yaz ve kışında şikayetler devam edebilir.

Solar ürtikerde lezyonlar dakikalar içinde oluşup 24 saat içinde kaybolur. Ayrıca erken okunan (20 dakika sonra) fotoyama testi bu olgularda pozitifdir.

Hidroa vaksininforme çocukluk çağının bir FD olup, lezyonlar skar bırakarak iyileşir. PID'de skar kalmaz.

Atopik dermatit lezyonları UV ile aktive olabilir. Fakat bu hastalardaki keserozis, ekzema bulguları ve histopatoloji tanıda yardımcı olur.

Jessner'in lenfositik infiltratı yüzde görülmesi ile PID ile karışabilir. En önemli ayırım yöntemi histopatolojik inceleme yapmaktır.

Eritropoietik protoporfiride plazmada porfirin düzeyi bakılması tanıyı kolaylaştırır. Ayrıca lezyonları iyileşirken skar bırakması ve aile hikayesi olması da tipiktir.

## Aktinik Prurigo

Aktinik prurigo, Hutchinson'ın yaz prurigosu, ailesel veya herediter PID veya hydroa aestivale olarak da bilinen çocukluk çağıının bir FD'dir. Eskiden PID'nin bir varyantı olarak kabul edilirdi. Ailevi olgularda yapılan HLA çalışmalarında olguların %60'ında HLA-DRB1\*0407 birlikteliği saptanmıştır.<sup>10</sup> Devamlı, inatçı bir kaşıntı kural olarak her zaman vardır. Lezyonlar UV'ye maruziyetten birkaç saat veya birkaç gün sonra ortaya çıkar. Lezyonlar ilkbahar ve yaz aylarında güneş gören alanlarda eritemli makül ve papüller şeklinde başlar. Şiddetli kaşıntıya bağlı olarak önce ekskoryasyonlar ve ardından likenifiye lezyonlar oluşur. Yüzde başlayan lezyonlar, burun dorsumu, malar bölgeler, dudaklar, boyun V'si, el sırtı ve ön kol gibi güneş gören bölgelerde simetrik olarak yerleşir. Hastalığın karakteristik bulgusu olarak kabul edilen eksudatif keilit genellikle alt dudakta etkileyen önemli bir bulgudur. Ayrıca olguların yarısında başta konjonktivit olmak üzere göz bulguları görülür. Hastalığın kronik inatçı bir seyri vardır. Yetişkin döneme kadar devam edebilir.<sup>11,12</sup>

Tanı klinik ve anamnez ile konur. Olguların çocuk olması, genetik yatkınlığın bulunması, histopatolojik bulgular, immünfloresan ve fotoyama testinin negatif olması tanıyı kolaylaştırır. Ayırıcı tanı atopik dermatit, PIE, kronik aktinik dermatit, lupus eritematozis, solar ürtiker, hidroa vaksiniforme, eritropoietik protoporfiri, Jessner'in lenfositik infiltratı ve ilaca bağlı fotosensitivite düşünülmelidir.<sup>1,2</sup>

Atopik dermatitte kserozis bulunması, güneş görmeyen alanlarda lezyon olması önemli bir klinik farktır. PIE en çok karışa idiyopatik FD'dir. Tablo 3'de iki FD arasındaki farklar sıralanmıştır.<sup>13</sup> Kronik aktinik dermatit 50 yaş üstü erkeklerde gözlenen bir FD'dir. Bu tabloda histopatoloji en önemli ayırıcı tanı yöntemidir. Lezyonlardaki psödolenfomatöz infiltrasyon görülür. Lupus eritematozis laboratuvar testlerinde ANA, dsDNA pozitifliği, histopatoloji ve immünfloresan boyama ayırıcı tanı yapmayı sağlar. Solar ürtiker lezyonları çok hızlı oluşup hızlı kaybolma özelliğine sahiptir. Bu hastalıkta fotoyama testi pozitifdir. Hidroa vaksiniforme da çocukluk çağında gözlenen bir FD'dir. Fakat alt dudakta oluşan keilitis, burun dorsumunun tutulumu ve lezyonların skar bırakması önemli bir klinik özelliktir. Eritropoietik protoporfiride plazma porfirin düzeyleri, aile hikayesi ve lezyonların skar bırakması ayırım yapılmasını sağlar. Jessner'in lenfositik infiltratında histopatoloji önemli bir tanı kriteridir.<sup>14,15</sup>

## Solar Ürtiker (SÜ)

Ürtikerin nadir formlarından biridir. Fiziksel uyaranlarla oluşan ürtiker grubunda yer alır. Ürtikerli olguların %0.08'ini oluşturur.<sup>16</sup> SÜ genç kadınlarda daha sık görülür. UV'nin değişik spektrumları ve görünür ışık lezyonların oluşumuna neden olur. Güneş temasından birkaç dakika veya bazı olgularda birkaç saat sonra lezyonlar oluşur. Eritemli zeminde ürtikeryan papül ve plaklarla karakterize lezyonlar oluşur. Lezyonlar güneş gören alanlar olan boynun V bölgesi, kollar ve bacaklarda ortaya çıkar. Yüz ve eller gibi devamlı güneş alan bölgelere ise genellikle daha az etkilenirler. Kıyafetlerin sınırlandığı alanlarda hat şeklinde lezyon olmayışı tipiktir. Fakat ince kıyafet giyen olgularda, lezyonların kapalı alanlarda da oluştuğu gözlenmiştir.<sup>17</sup> En önemli şikayet kaşıntı ve yanmadır. Işık teması kesildikten sonra lezyonlar skar bırakmadan iyileşir. Şiddetli olgularda mukoza tutulumu, baş ağrısı, bulantı, senkop ve hatta anaflaktik şok oluşabilir. Lezyonlar genellikle yarım saat içinde nadiren daha uzun bir sürede spontan kaybolur.<sup>18</sup>

**Tablo 3.** Aktinik Prurigo ve Polimorf Işık Döküntüsü Arasındaki Farklar

	<b>Aktinik prurigo</b>	<b>PID</b>
Başlangıç	Çocukluk <10 y	Yetişkin 20-30 y
Lezyon süresi	>4 hf	1-2 hf
Skar oluşumu	Sık	Yok
Kapalı alanların tutulumu	Bazen	Yok
Cheilitis	sık	yok
Burun tutulumu	sık	yok
Konjunktivit	Bazen	yok
HLA birlikteliği	HLA-DRB1*0407	yok

Tanı genellikle anamnez ve klinik ile konulur. Bazen hikaye ve klinik tanı için yeterli olmayabilir. Bu durumda farklı dalga boyları ile yapılan fototest ve fotoprovokasyon testleri ile hastalığın tanısı konulabilir. Fototest hem UV hem de görünür ışık ile yapılmalıdır. SÜ'de uygulamadan hemen sonra değerlendirme yapılmalıdır. Altı ve 24 saat sonra okuma tekrarlanmalıdır.<sup>6</sup>

PID, ürtikeryal fototoksik reaksiyon, eritropoietik protoporfiri ve diğer fiziksel ürtikerler düşünülmelidir. PID lezyonlar güneş maruz kaldıktan sonra daha geç başlar ve lezyonlar daha geç geriler (Tablo 4). Ürtikeryal fototoksik reaksiyonda ise anamnezde ilaç sorgulanmalıdır. Bu reaksiyonlarda lezyonlar daha geç iyileşir. Eritropoietik protoporfiri de aile öyküsünün bulunması, plazmada porfirin düzeyinin yüksek olması, kaşıntı yerine ağrının ön planda olması ve skar kalma riski olması SÜ'den ayırımında önemli özelliklerdir.<sup>16,17</sup>

### **Hidro Vaksiniforme (HV)**

Çocukluk çağını nadir görüle bir FD'dir. Erkeklerde iki kat daha fazla görülen hastalığın prevalansı 0.34/100.000'dir.<sup>19</sup> Güneş gören alanlarda atrofik skatris ile iyileşen veziküler lezyonlar ile karakterizedir. Hastalık 1-15 (ortalama 8 yaş) grubu çocukları etkiler. Hastalık

ilkbahar veya yaz aylarında başlar.<sup>20</sup> Lezyonlar ışığa maruziyetten 8-12 saat sonra belirlemeye başlarlar. Klinik burun, yanak ve el sırtında eritemli papül ve plaklarla başlar. Bu lezyonlar hemorajik vezikül ve büllere dönüşür. Kurutla kaplanan lezyonlar yerlerinde atrofik skarlar bırakarak iyileşir. Hastalık adolesan veya genç erişkinlikte gerileme eğilimindedir.

Tanıda anamnez ve klinik önemlidir. Histopatoloji tanısal olmamakla beraber şiddetli olgularda intraepidermal veya subepidermal büller de görülebilir.<sup>5</sup>

Ayırıcı tanıda eritropoietik protoporfiri, konjenital eritropoietik porfiri, PID, aktinik prurigo, büllöz lupus eritematozis ve tekrarlayan herpes simpleks enfeksiyonları düşünülmelidir.<sup>21</sup>

**Tablo 4.** Solar Ürtiker ile Polimorf Işık Döküntüsü Arasındaki Farklar

	<b>Solar ürtiker</b>	<b>PID</b>
Başlangıç	Genç yetişkin	Genç yetişkin
Prevelans	Nadir	Sık
Lezyon başlama süresi	Dakikalar	Saatler
Lezyon süresi	Saatler	Günler-1 hf
Işık spektrumu	Görünür ışık> UVA, UVB	UVA>UVB
Desensitizasyon	UVA sık	UVB sık
Kapalı alan tutulumu	Bazen	Asla

Porifilerde skarla iyileştiğinden bu olgularda plazma, idrar ve gaitada porfirin düzeylerinin ölçülmesi tanıyı kolaylaştırır. PID el ve yüz tutulumu genellikle azdır ve lezyonlar skarla iyileşmez. Aktinik prurigo çocukluk çağında gözlenirse de skar ile iyileşmez. Bullöz lupus eritematosizde laboratuvar testlerinde ANA, dsDNA pozitifliği, histopatoloji ve immünfloresan boyama ayırıcı tanı yapmayı sağlar. Herpes enfeksiyonları skarsız iyileşir.

### **Kronik Aktinik Dermatit (KAD)**

Kronik seyirli, egzematöz reaksiyonlarla karakterize idiyopatik bir FD'dir. Fotosensitif egzema, kronik fotosensitif dermatit, aktinik retiküloid ve persistan ışık reaksiyonu olarak bilinen dermatozlar KAD başlığı altında toplanmıştır. Geniş bir ışık spektrumuna karşı yüksek ölçüde duyarlılık vardır. Hatalık daha çok 50 yaş üstü erkeklerde daha sık görülmektedir.<sup>22</sup> Olguların yaklaşık %70'inde allerjik kontakt dermatit veya fotoallerjik kontakt dermatit eşlik eder. Atopik dermatit eşlik eden diğer bir dermatozdur. Hastalarda fotokontakt allerji sık rastlanır.<sup>23</sup> Klinik olarak güneş gören alanlarda subakut veya kronik ekzematöz yamalar şeklinde başlayan lezyonlar şiddetli kaşıntıya sekonder olarak likenifiye olur. Zamanla eritemli veya egzematize alanlar üzerinde parlak eritemli infiltrate psödolenfomatöz papül ve plaklar oluşmaya başlar. Kıyafetlerin kapattığı alan ile lezyon arasında keskin bir sınırlanma vardır.<sup>24</sup> En çok etkilenen bölgeler yüz, saçlı deri, sırt, boyun yanları, göğüs üst kısmı, kolların dorsal kısımları ve el sırtlarıdır. Şiddetli yüz tutulumu bağlı olarak aslan yüzü görünümü oluşur. Nazolabial sulkuslar, submental bölge, üst göz kapakları, parmak araları, kulak arkası ve deri kıvrımları gibi bölgeler güneş görmediği için etkilenmez. Diğer FD'lerden farklı olarak KAD'de palmo-plantar alanlarda tutulabilir. Hastalık genellikle yaz aylarında başlar. Fakat hastalığın kronik seyri nedeni ile kış aylarında da devam eder.<sup>2</sup>

Tanı anamnez ve klinik muayene ile konur. Hastalığın kronik seyri ve ekzematöz tutulum önemli bir ipucudur. İlerleyen olgularda psödolenfomatöz infiltrasyon tanı koymayı kolaylaştırır. Bu nedenle histopatoloji önemli bir yöntemdir. İmmünfloresan negatiftir. Yama testi ve fotoyama testi olguların çoğunda pozitif olabilir. Fototest hastalığın geniş ışık spektrumunu tespit etmek için yapılmalıdır.<sup>1,5</sup>

Ayırıcı tabıda başta allerjik ve fotoallerjik kontakt dermatit düşünülmelidir. Fakat her iki hastalığın KAD'ye eşlik edebileceği unutulmamalıdır. Akut ve subakut lupus eritematozis laboratuvar testlerinde ANA, dsDNA pozitifliği, histopatoloji ve immünfloresan boyama ayırıcı tanı yapmayı sağlar. Atopik dermatit KAD'ye eşlik edebilen diğer bir dermatozdur. Fakat

atopik dermatit lezyonları ve deri kuruluğu önemli bulgulardır. Mikozis fungoides ayırıcı tanı da sıkıntı yaratabilecek önemli bir hastalıktır. Aktinik retiküloid olarak adlandırılan olgularda klinik ve histopatolojik ayırım yapmak bazen çok zor olabilir. Histopatolojide atipik T lenfositlerin varlığı, TCR ve immünohistokimyasal boyamalar ayırıcı tanıda yardımcı yöntemleridir.<sup>22,25</sup>

## Kaynaklar

1. M. Bylaite, J. Grigaitiene, G.S. Lapinskaite . Photodermatoses: classification, evaluation and management Br J Dermatol 2009; 16: 61-68.
2. Yashar SS, Lim HW. Classification and evaluation of photodermatoses Dermatol Ther 2003; 16: 1-7.
3. De Argila D, Aguilera J, Sánchez J, García-Díez A. Study of Idiopathic, Exogenous Photodermatoses. Part 1: Pathophysiology and Technical Aspects of Photobiologic Studies. Actas Dermosifiliogr 2014; 105: 112-121.
4. De Argila D, Aguilera J, Sánchez J, García-Díez A. Study of Idiopathic, Exogenous Photodermatoses, Part II: Photobiologic Testing Actas. Dermosifiliogr 2014; 105: 233-242.
5. Bylaite M, Grigaitiene J, Lapinskaite GS. Photodermatoses: classification, evaluation and management. Br J Dermatol 2009; 161: 61-68.
6. Lecha M. Idiopathic photodermatoses: clinical, diagnostic and Blackwell Science Ltd therapeutic aspects. JEADV 2001; 15: 499-505.
7. Hönigsmann H. Polymorphous light eruption. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2008; 24: 155.
8. Gruber-Wackernagel A, Byrne SN, Wolf P. Polymorphous light eruption: clinic aspects and pathogenesis. Dermatol Clin 2014; 32: 315-34.
9. Boonstra HE, van Weelden H, Toonstra J, van Vloten WA. Polymorphous light eruption: A clinical, photobiologic, and follow-up study of 110 patients. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 199.
10. Rodríguez-Carreón AA, Rodríguez-Lobato E, Rodríguez-Gutiérrez G, ve ark.. Actinic Prurigo. Skinmed 2015; 13: 287-295.
11. Ross G, Foley P, Baker C. Actinic prurigo. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2008; 24: 272-275.
12. Neumann NJ, Hölzle E, Lehmann P; Subkommission physikalische Therapie in der Dermatologie. Actinic prurigo. J Dtsch Dermatol Ges 2004; 2: 373-375.
13. María-Teresa Hojyo-Tomoka Mt, Vega-Memije Me, Cortes-Francor, Domínguez-Soto L. Diagnosis and treatment of actinic prurigo. Dermatol Ther 2003; 16: 40-44.
14. Valbuena MC, Muvdi S, Lim HW. Actinic prurigo. Dermatol Clin 2014; 32: 335.

15. Ferguson J. Diagnosis and treatment of the common idiopathic photodermatoses. *Australas J Dermatol* 2003; 44: 90.
16. Goetze S, Elsner P. Solar urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 1250-1253.
17. Botto NC, Warshaw EM. Solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 909-920.
18. Roelandts R. Diagnosis and treatment of solar urticaria. *Dermatol Ther* 2003; 16: 52-56.
19. Lehmann P, Schwarz T. Photodermatoses: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 135-141.
20. Nitiyarom R, Wongpraparut C. Hydroa vacciniforme and solar urticaria. *Dermatol Clin* 2014; 32: 345-353.
21. Aubin F, Manteaux A, Blanc D, Courtot F, Humbert P, Agache P. Bazin's hydroa vacciniforme. General review of 2 cases. *Pediatric* 1990; 45: 775-780.
22. Dawe RS, Ferguson J. Diagnosis and treatment of chronic actinic dermatitis. *Dermatol Ther* 2003; 16: 45-51.
23. Paek SY, Lim HW. Chronic actinic dermatitis. *Dermatol Clin* 2014; 32: 355-361.
24. Russell SC, Dawe RS, Collins P, ve ark. The photosensitivity dermatitis and actinic reticuloid syndrome (chronic actinic dermatitis) occurring in seven young atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 1998; 138: 496.
25. Dawe RS, Ferguson J. Diagnosis and treatment of chronic actinic dermatitis. *Dermatol Ther* 2003; 16: 45.

## Dermatolojide Zorluklar-3

### Yaşlı Tırnağı

Nilgün Solak

#### Giriş

DSÖ yaşlılığı; “yaşamsal fonksiyonların sürekli azalması, tüm organizmanın verimliliğinde görülen azalma, çevresel faktörlere uyum sağlayabilme yeteneğinin azalması” olarak tanımlanmıştır. Yaşlılığın sınırı olarak 65 yaş kabul edilmektedir. 65-74 yaş: Genç yaşlılık, 75-84 yaş: İleri yaşlılık, ≥85 yaş: Çok ileri yaşlılık olarak adlandırılmaktadır. Dünyada 60 yaş ve üstü nüfus 600 milyon civarındayken bu rakamın 2050’de <sup>1,2</sup> milyar olacağı tahmin edilmektedir. Önümüzdeki 25 yılda 65+ yaşlı nüfusun %88 artacağı, çalışan nüfustaki artışın %45 olacağı tahmin edilmektedir. <sup>1,2</sup> Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre; yaşlı nüfus (65 ve daha yukarı yaş) 2012 yılında 5 milyon 682 bin 3 kişi iken, son beş yılda %17,1 artarak 2016 yılında 6 milyon 651 bin 503 kişi olmuştur. Yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı ise 2012 yılında %7,5 iken, 2016 yılında %8,3’e yükselmiştir. <sup>3</sup>

Yaşlı insanların tırnaklarında hem yaşlanmanın getirdiği normal değişimler hem de bu özel popülasyonu etkileyen hastalıkların belirtileri sık olarak görülür. Ekstremitelerde distallerinin arteriyoskleroz veya venöz yetmezlik yüzünden bozulmuş dolaşımı, bozulmuş biyomekanik, ultraviyole, enfeksiyonlar, neoplazmlar, tırnak değişimini de içeren deri ve sistemik hastalıklar patolojik tırnak değişimleri için önemli kolaylaştırıcılardır. Bu faktörler primer olarak tırnak plağını etkileyebilir veya tırnak plağında sekonder değişikliklerle birlikte matriks, tırnak yatağı, hiponisiyum, ve tırnak kıvrımları gibi tırnak ünitesinin diğer bileşenlerini tutabilir. <sup>4,5</sup>

Bu tırnak değişiklikleri yaşlı popülasyonda zaten kısıtlanmış olan günlük aktiviteleri bozarak ciddi semptomlara yol açabilir veya negatif psikolojik etkilere öncülük eden anlamlı kozmetik problemlerle ilişkili olabilir. <sup>5</sup>

#### Yaş İlişkili Tırnak Değişimleri

Artan yaşla tırnağın büyüme hızında ve tırnak plağının morfolojisinde karakteristik değişiklikler meydana gelir. Bu değişimlerin altında yatan nedenler hala tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Ekstremitelerde distallerindeki disfonksiyonel kan dolaşımı, ultraviyole, eşlik eden sistemik hastalıklar, tırnağın mantar hastalıkları, yetersiz tırnak bakımı öngörülen sebeplerdir. <sup>6</sup>

#### Lineer Büyümedeki Değişiklikler

Tırnak büyüme hızı normalde el tırnağında 3 mm/ay, ayak tırnağında 1 mm/aydır. 25 yaşlarından başlayarak artan yaşla beraber bu hız, yılda yaklaşık % 0.5 azalma eğilimindedir. <sup>4,7</sup>

---

Prof. Dr. Nilgün Solak, *Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Zonguldak*  
E-Posta: nilgunstekin@yahoo.com



## Tırnak Renginde Değişiklikler

Sarıdan griye renk değişikliği; mat, soluk, opak görünüm, lunula kaybı, lökonişi, friksiyonel longitudinal melanonişi görülebilir.<sup>4-8</sup>

### Neapolitan tırnağı

>70 yaş popülasyonun 1/5'inde görülür. Lunula yoktur, tırnak 3 bant şeklindedir; beyaz (proksimal), pembe (orta) ve opak (distal).<sup>5</sup>

### Terry Tırnağı

Tırnak proksimali beyaz renkte olup, distalde 0.5-3 mm eninde pembe renkte bir bant bulunur. Bu tablo siroz, konjestif kalp yetmezliği, adult diyabet ve malnutrisyonda görülebileceği gibi yaşlanmış tırnakta da görülen bir değişikliktir.<sup>9</sup>

### Yarım ve Yarım Tırnak

Tırnağın proksimalinde donuk beyaz renk ve %20-60 distal bölümünde kahverengimsi görünüm ile karakterizedir. Üremik hastalarda rastlanır.<sup>10</sup>

### Muehrcke Çizgileri

Lunulaya paralel transvers kalıcı çift beyaz bantlardır. Hipoalbuminemi, nefrotik sendrom, glomerulonefrit, malnutrisyon, ve kemoterapi nedenli oluşabilir.<sup>11</sup>

## Tırnak Şeklinde Değişiklikler

Tırnaklarda yaşlanma ile transvers kavis azalır, longitudinal kavis artar. En sık platonişi (tırnaklarda düzleşme), koilonişi (kaşık tırnak) ve pincer nail (kerpeten tırnak) görülür. Saat camı tırnak veya Clubbing kronik pulmoner hastalıkta siktir.<sup>4,8</sup>

## Tırnakta Yüzey Değişiklikleri

Yaşlanma ile tırnağın kırılabilirliği artar; fissürlenme, longitudinal çizilenmeler en sık görülen değişikliklerdir.<sup>5</sup>

## Tırnak Kalınlığında ve Kıvamında Değişiklikler

El tırnakları yumuşak ve frajildir. Longitudinal fissürleşme ve ayrılmalara yatkındır. Ayak tırnakları kalın ve serttir.<sup>6</sup>

## Kimyasal Yapısındaki Değişiklikler

Normal tırnakta keratinler yüksek sülfür ve glisin/trozin proteinlerinden oluşan bir matris içinde bulunur. Su içeriği %18 ve lipid oranı % 0.1-5 dir. Yapısında eser elementler kalsiyum, çinko ve magnezyum bulunur. Yaşlanma ile tırnaklarda karbon ve kalsiyum miktarının arttığı, nitrojen, su, demir ve kolesterol sülfat oranlarının azaldığı tespit edilmiştir.<sup>8</sup>

## Tırnağın Histolojisindeki Değişiklikler

Tırnak plağı keratinositlerinin büyüklüğü artar. Tırnak plağında çok sayıda “pertinax bodies” olarak adlandırılan keratinosit nukleus kalıntıları birikir. Elastik fibrillerde dejenerasyon ve kan damarlarında arteriyoskleroz nedeniyle tırnak yatağı dermisi kalınlaşır.<sup>4,8</sup>

## Yaşla İlişkili Tırnak Hastalıkları

- Kırılğan tırnak
- Trakionişi
- Pakionişi
- Onikogrifozis
- Onikolizis
- İnfeksiyonlar
- İnfestasyonlar
- Splinter hemorajiler
- Subungual hematom
- Subungual egzozitoz
- Maligniteler

tırnağın yaşla ilişkili hastalıklarıdır.<sup>12-15</sup>

## Gevrek Tırnak Sendromu: Onikoşizi

Distal tırnak plağı parçası ve serbest kenarının transvers ve lameller ayrılmasıdır. Oniko-reksis; Tırnak plağında dikey sırtlanma veya oluklanmadır. Tekrarlayan ıslanma ve kurutma döngüsü, travma, kozmetik, sistemik ve dermatolojik hastalıklar sebep olabilir.<sup>4</sup>

## Onikoksis

Tırnak plağının lokal hipertrofisidir. Tırnak plağı saydamlığının kaybı, renk değişikliği ve subungual hiperkeratozla karakterizedir. Diffüz veya lokalize olabilir. Onikogrifozis olarak isimlendirilen istiridyе kabuğu veya koç boynuzu şeklinde tırnak görünümüne sebep olan bir özel formu vardır.<sup>4,5</sup>

## Oniklavus

Subungual nasırdır. Genellikle ayak başparmağı distal tırnak plağının altında hassas koyu alan şeklinde görülür. Kronik minor travmalar ve kemik tümörleri subungual nasırın sebebi olabilir.<sup>6</sup>

## Onikomikoz

Distal lateral subungual tip, yüzeysel beyaz tip, proksimal subungual tip veya total distrofik onikomikoz şeklinde görülebilir. Genel popülasyonda %10 oranında olan onikomikoz sıklığı, 60 yaş üstünde %20, 70 yaş üstünde %50 oranlarındadır.<sup>8</sup>

## Paronişi

Hem akut hem de kronik paronişi görülebilir. Akut paronişinin etkeni *Staphylococcus aureus* dur, tırnak foldu hassas ve eritemlidir. Kronik paronişiden *Candida* veya Gram negatif bakteriler sorumludur. Eritemli ödemli tırnak foldu, kütikül kaybı ve sekonder tırnak plağı değişiklikleri görülür.<sup>5</sup>

## Tırnak Batması (Onikokriptozis)

Ingrown toenail olarak da isimlendirilir. Tırnak plağının bitişik kenara girmesine bağlı olarak lateral tırnak kıvrımının ve/veya distal yumuşak dokunun inflamasyonu sonucu ortaya çıkar. Granulasyon dokusu gelişimi veya sekonder enfeksiyon gelişebilir. Yaşlılarda uygunsuz ayakkabı giyilmesinden kaynaklanan basınç ve kötü tırnak kesimi en önemli etyolojik nedenlerdir. Kemik anomalileri eşlik edebilir. Arteriyel dolaşım problemi olan yaşlılarda gangrene de sebep olabilir.<sup>8</sup>

## Subungual Hematom

Tırnak distaline doğru ilerleyen, ağrısız kırmızı- mavimsi renk değişimi şeklinde görülür. Travma sebebiyle oluşur. Melanom ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir.<sup>5</sup>

## Splinter Hemoraji

Tırnak yatağında kapiller noktasal kanama veya çizgi şeklinde kanama olarak görülür. Yaşlılarda tırnak ucunda normalde olmaktadır. Fizyolojik ve idyopatik olanları sıklıkla sol elde ve başparmakta olmaktadır. Fiziksel travmalara bağlı kanamalar tırnağın orta veya distal 1/3 kısmında görülür. Sistemik hastalıklarda kanamalar proksimal 1/3 kısmındadır. İlaçlar, deri hastalıkları, bakteriyel endokardit, antifosfolipid sendromu, arteriyel emboli, trombositopeni, vaskülit ve trişinoz gibi pek çok sebebe bağlı olarak oluşabilir.<sup>8,9</sup>

## İlaç İlişkili Değişiklikler

20 tırnakta olabildiği gibi sıklıkla el tırnakları etkilenir. ilaç kesilmiş olsa bile ilacın tırnak etkisi haftalar aylar sürebilmektedir. Beau's lines, tırnakta kırılmalar ve incelmeler, lökonişi, onikomadezis ve renk değişiklikleri görülebilir. Tetrasiklin foto-onikolizis yapar. Foto-onikolizis antibiyotikler dışında hipertansiyonda kullanılan angiotensin converting enzim inhibitörleri, merkezi sinir sistemi tedavilerinde kullanılan ilaçlar, NSAİ ve psöralen kullanımında da görülmektedir. Akciğer kanser tedavisinde kullanılan docetaxel (Taxotere) ilacına bağlı gelişen lökonişya ve Beau line bildirilmiştir.<sup>12-15</sup>

## Tırnak İlişkili Tümörler

### Glomus Tümörü

Benign tümördür. % 90'ından fazlası kadındır. Ortalama yaş 45 dir. Vücudun herhangi bir yerinde gelişebilirken, %75'inden fazlası elde ve özellikle parmaklarda görülür. İki farklı klinikle görülür:

(1) tırnak plağında görülebilen küçük bir kırmızı veya mavi makül

(2) tırnak plağında longitudinal eritronişi ve bir oluk ile distal çentiklenme Triadı; ağrı, noktasal hassasiyet ve sıcaklık (özellikle soğuk) hassasiyetidir.<sup>8</sup>

### Müköz/ Miksoid Kist

En sık yaşlılarda görülür. Sıklıkla ilk 3 parmakta, distal interfalangeal eklem distalinde, cilt renginde, pürüzsüz, yarı şeffaf, kubbe şeklinde papül olarak görülür. Genellikle asemptomatiktir. %80'inden fazlası DIP eklemi ile bağlantılıdır. Tırnak matrix hasarı ile distrofiye neden olabilir.<sup>8-11</sup>

### Skvamöz Hücreli Kanser

Tırnağın en sık görülen malign tümörüdür. 50-69 yaş arasında ve erkeklerde sıktır. Risk faktörleri; travma, iyonize radyasyon, arsenik maruziyeti, diskeratosis kongenita ve HPV dir. Subungual tutulum en yaygın olmakla birlikte, paronişiyal epitelyumda da ortaya çıkabilir. Klasik olarak ağrısız, yavaş büyüyen, hiperkeratotik veya verrüköz papüller şeklindedir. Tümör ülserleşebilir. Onkolizis yapabilir.<sup>9</sup>

### Bowen Hastalığı

Insitu kanserdir. Bowen en sık el parmaklarında ve başparmakta yerleşir. Genellikle tırnak kıvrım epitelinden köken aldığından başlangıç belirtileri ağrı, şişlik ve inflamasyon olabilir. Travma, arsenik, x-ışını maruziyeti, kronik paronişi ve HPV (16, 34 ve 35) etyolojide suçlanmaktadır. Periungual veya subungual ülsere hiperkeratotik plak, onkolizis, nadiren de melanonişi veya eritronişi şeklinde görülebilir. İnvazyon %20'den azdır.<sup>10-12</sup>

### Melanom

Tüm melanomların % 1,4-3'ünü oluşturur. Pik insidans 60 yaş civarındadır. Kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülür. Çoğu tırnak matrisinden gelişir. En sık başparmaklarda görülür. % 76 longitudinal melanonişi, % 20 amelanotik görülür. Tek tırnakta onkolizis ve onikoreksis olduğunda melanom açısından dikkat edilmelidir. Hutchinson belirtisi pigmentin tırnak yatağı ve matriksten çevre dokulara genişlemesidir. Melanomun radyal yayılımının göstergesidir.<sup>12-15</sup>

### Kaynaklar

1. World report on ageing and health. World Health Organization. 2015, ISBN: 9789241565042.

2. Multisectoral action for a life course approach to healthy ageing: draft global strategy and plan of action on ageing and health. World Health Organization. 69. World Health Assembly <http://www.who.int/ageing/global-strategy/en/>
3. İstatistiklerle Yaşlılar, 2016. Türkiye istatistik Kurumu. [http://www.tuik.gov.tr/Pre-HaberBultenleri do?id=24644](http://www.tuik.gov.tr/Pre-HaberBultenleri.do?id=24644).
4. Singh G, Haneef NS, Uday A. Nail changes and disorders among the elderly. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 7: 386-392.
5. Abdullah L, Abbas O. Common nail changes and disorders in older people: Diagnosis and management. *Can Fam Physician* 2011; 57: 173-181.
6. Yost JM. Aged-Related Changes in the Nails. *Advances in Geriatric Dermatology* DOI 10.1007/978-3-319-18380-0-3.
7. Nobuhiko H. Aging of the Nail. *Anti-Aging Medicine* 2012; 9: 192-195.
8. Rubeiz N, Abbas O, Kibbi AG. Changes in Nail in the Aged. In: M.A. Farage et al. (eds.) *Textbook of Aging Skin*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017; 255-263. DOI 10.1007/978-3-662-47398-6\_23.
9. Witkowska AB, Jasterzbski TJ, Schwartz RA. Terry's Nails: A Sign of Systemic Disease. *Indian J Dermatol* 2017; 62: 309-311.
10. Singal A, Arora R. Nail as a window of systemic diseases. *Indian Dermatol Online J* 2015; 6: 67-74.
11. Sharma V, Kumar V. Muehrcke lines. *CMAJ* 2013; 185: E239. doi: 10.1503/cmaj.120269.
12. Baran R. The nail in the elderly. *Clinics in Dermatology* 2011; 29: 54-60.
13. Murdan S. Nail disorders in older people, and aspects of their pharmaceutical treatment. *Int J Pharm* 2016; 512: 405-411.
14. Yazıcı AC. Yaşlanmaya bağlı saç ve tırnak değişiklikleri. *Türkiye Klinikleri J Cosm Dermatol-Special Topics* 2012; 5: 57-63.
15. Aktaş A, Geçer E. Yaşlılarda tırnak değişiklikleri. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2009; 2: 69-71.

## Atopik Dermatit ve Ürtiker

# Atopik Dermatitte Hasta Yönetimi

**Nilgün ŞENTÜRK**

### Giriş

Atopik dermatit (AD) hastanın fiziksel ve emosyonel durumunun yanısıra sosyal yaşamını da olumsuz etkileyen kronik bir hastalıktır. Bu nedenle tedavi perspektifi, etkinlik, güvenlik ve hasta uyumu ve beklentileri göz önüne alınarak planlanmalıdır. Hastalığın medikal tedavisinin yanı sıra hastaların ve ailenin hastalık hakkında bilgilendirilmesi, yaşam tarzının hastalığın özelliklerine göre düzenlenmesi gerekir. Lezyonların şiddetine göre bazen topikal tedavi yeterli olurken, bunların yeterli olmadığı zamanlarda veya orta-şiddetli AD varlığında fototerapi, sistemik immunsupresif tedavi, antibiyotikler veya immun modülatör ajanlar tedaviye eklenebilmektedir. Nadiren bu geleneksel uygulamalar yetersiz kalmakta veya istenmeyen yan etkileri ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle daha etkili ve güvenli yeni ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Genel Yaklaşım

AD tedavisinde hasta ile iletişim çok önemlidir. Hastalığın genel özellikleri mutlaka anlatılmalıdır. Hastanın ihtiyacına göre yaşam tarzı düzenlenmelidir.

### Hasta / Ebeveyn Eğitimi

Atopik dermatitte etkili hasta yönetimi için tedavi hasta / ebeveyn eğitimi ile başlamalıdır. Burada hastalara veya yakınlarına hastalığın kronisitesi, uzun süreli idame tedavisinin önemi, atak olduğu zamanlarda atakların hızla baskılanması gerektiği anlatılmalı ve mümkünse hastalara yazılı broşürler verilmelidir.

AD hastaları hastalıklarının kronik olduğunu öğrenince umutsuzluğa kapılırlar. Hastalara deri kuruluğu ve çevresel uyaranlara karşı hipersensitivite ile tedavisi mümkün olan akut egzema arasındaki farkı anlatmak gerekir. Özellikle genç, internete bağımlı bu hasta grubunun şarlatanlardan korunması gerekir. Bu hastalara kanıta dayalı bilgilendirme yapılmalı, hastalıkları, hastalığın yönetimi, karşılaşılabilecek problemler ve çözüm yolları ile ilgili bilgilendirme yapılmalıdır. Meslek seçiminde de rehberlik edilmeli, cilde zarar veren ortamlarda bulunmak, güçlü duyarlandırıcı ajanlarla temas etmek gereken işlerden kaçınmaları gerektiği anlatılmalıdır.<sup>1-4</sup>

### Alevlendirici Faktörlerden Kaçınılması

Atopik bireyler pruritik uyarılara kolaylıkla yanıt verme eğiliminde olduklarından kaşıntıyı indükleyebilecek her türlü uyarıdan kaçınmaları gerekir. Ayrıca kişisel sesifik veya nonsesifik provokasyon faktörlerinin belirlenmesi önemlidir. Nonsesifik-birçok faktör AD de

---

Prof. Dr. Nilgün Şentürk, *Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Samsun*  
E-Posta: nilsenturk@yahoo.com

hassas olan deriyi irrite edip egzema ataklarını ortaya çıkarabilir. Bunlar fiziksel (mekanik yün gibi), kimyasal (asit, ağartıcı, solvent, su) veya biyolojik ajanlar olabilir. Aşırı banyo, ortam neminin düşük olması, emosyonel stres, kserozis, aşırı ısı, solvent ve deterjanlara maruz kalmak zaten bozuk olan epidermal bariyerin daha da bozulmasına neden olur. Bu faktörlerden kaçınılması hem akut atakların önlenmesinde hem de uzun dönem hastalık kontrolünde oldukça faydalıdır. Hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir. Ayrıca hastaya hijyen prosedürleri (temizlenme ve giyinme) anlatılmalı, hava kirliliği, sigara dumanı, uçucu organik bileşikler ve egzoz gazının negatif etkileri de açıklanmalıdır. Bazı yiyecek katkı maddeleri de alkol veya vazoaktif aminler, egzemayı alevlendirebilmektedir.<sup>5,6</sup>

Spesifik faktörlerden, aeroallerjenler egzematöz deri lezyonlarını tetikleyebilmektedir. Bunların en sık rastlanılanı ev tozu akarlarından Dermatophagoides pteronyssinus ve Dermatophagoides farinae'dir. Bunlar insanların olduğu ortamlarda, yatak ve örtülerde yaşar, nemli ortamlar yaşamalarını kolaylaştırır. Polenler de AD ataklarına neden olabilmektedir. Dış ortamda polenlerden korunmak mümkün olmasa da iç mekanlar için polen filtreleri kullanılabilir. Yüksek rakımlarda hem akarlar hem de polenler daha az olduğu için AD için daha uygundur. Hayvanlarla temas etmek bir çok hastada lezyonları şiddetlendirmekle birlikte (özellikle kedi epiteli), hayvanlardan kaçınmanın primer profilaksinde bir etkisi olduğu konusunda yeterli veri yoktur. Kıyafet seçimi AD için oldukça önemlidir. Yumuşak ve iritan olmayan kıyafetler giymeli, çok sıkı, sürtünme yaratan kıyafetler tercih edilmemelidir.<sup>7-9</sup>

## Gıda Alerjisi

Yiyecek allerjenleri arasında inek sütü, tavuk yumurtası, buğday, soya, fındık ve fıstık, küçük çocuklarda egzema alevlenmesinden en çok sorumlu olan yiyeceklerdir. Yiyeceklerle karşı farklı tipte reaksiyonlar olabilir. Erken reaksiyon; ürtiker ve GIS alerjisi şeklinde, ilk 120 dakika içinde ortaya çıkar. Geçikmiş reaksiyon ise 2-48 saat sonra ve egzemada alevlenme şeklinde ortaya çıkar. Oral challenge sonrasında yiyeceklerle karşı ani reaksiyon gösterenlerin sadece %15 inde egzemada şiddetlenme olmaktadır. Kişisel öykü yiyeceklerle karşı geç reaksiyonu saptamada çok yeterli değildir.<sup>10</sup>

Yiyeceklerle karşı duyarlılık in vitro "skin prick test" ve in vivo spesifik IgE seviyeleri ile değerlendirilebilir. Ayrıca yama testi de yiyeceklerle karşı gecikmiş reaksiyonları değerlendirmede kullanılabilir. Atopi yama testi kendi kullandığı yiyecek materyelleri ile yapılabilir ama standardize değildir. Yiyecek alerjisini saptamada çift kör plasebo kontrollü "food challenge" altın standarttır. Eliminasyon diyetlerinin uygulanması zordur, hastaların takibi bırakma oranı oldukça yüksektir. Süt veya yumurtasız diyetlerin faydalı olduğuna dair yeterli veri yoktur.

## Banyo ve Deri Bakımı

AD' de banyo yada duş sıklığı ile ilgili çelişkiler vardır. Bir çok otör, nemlendirici benyo sonrası nemlendirici uygulamasını önermekle birlikte, bazıları kısa süreli duşu tercih etmektedir. Temizlik için iritan ve alerjik olmayan formulasyonlar kullanılmalıdır (sindet yada sıvı temizleyiciler). Emolyentler defektif epidermal bariyerin düzeltilmesinde önemli rol oynarlar, banyo yada duştan hemen sonra mutlaka emolyent kullanımı önerilmelidir. Banyo suyuna sodyum hipoklorid eklenmesi-bakteri kolonizasyonunu azaltması açısından önemlidir. AD hastalarına mutlaka önerilmelidir.<sup>11,12</sup>

## Nemlendirme

Derinin nemlendirilmesi AD yönetiminin kilit noktasını oluşturmaktadır. Emolyent nemlendiricilerin çoğu petrolatum lanolin mineral yağı ve silikon gibi fizyolojik olmayan lipidler içermektedir. Emolyentler-hem krem hem de merhemler- stratum korneuma su ve lipid sağlayarak bariyer fonksiyonunu arttırmaları.

Losyonların su içerikleri yağa göre daha fazladır, bunlar buharlaşma yolu ile kuruluğu arttırmaları. Aksine kalın kremlerin su içerikleri daha azdır. Merhemler ise (petrolatum, vazelin,) hiç su içermezler. Bu nedenle kserozize karşı daha etkilidirler. Ama bunlar uygulamada yağlı bir his verirler.<sup>13,14</sup>

Epidermal bariyerin patofizyolojisi ve bunun AD patogenezindeki kritik rolünün anlaşılması nedeni ile bariyer fonksiyonunu restore eden tedaviler konusundaki ilgi giderek artmaktadır. Aslında emolyentler transepidermal su kaybını (TEWL) azaltarak epidermal hidrasyonu artırır ve bariyer fonksiyonunu düzenlerler. Ama fizyolojik lipid kökenli ürünlerin içerikleri nonfizyolojik olanlardan farklıdır. Lipidler keratinositler tarafından alınır, lamellar cisimler içinde paketlenir, ve lamellar tabakayı oluşturmak için yeniden ortama salınır. Seramid, kolesterol ve serbest yağ asidi (1;1;1 oranında) içeren ürünlerin akut hasar modelinde bariyer iyileşmesini sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca bariyer tamiri konusunda yapılan çalışmalarda lipid replasman tedavilerinin inflamasyonu azalttığı, ve epidermal fonksiyonu topikal flutikasonla karşılaştırılabilir düzeyde arttırdığı gösterilmiştir. AD de bozuk olan epidermal bariyerin tedavi edilmesi, bu epidermal defektlerden çevresel tetikleyici ajanların girmesine neden olduğu için önemlidir. Diğer taraftan bariyer replasman tedavileri biokimyasal lipid anomalilerini düzelterek patojen S.aureusun kolonizasyonunu engellemektedir. Üre; iyi bilinen bir humektandır, yakın zamanda bunun bariyer fonksiyonunu normalize ettiği, ve fare modellerinde AMP (LL37 ve  $\beta$  defensin) arttırdığı gösterilmiştir. Bunun dışında hiyaluronik asit, glycyrrhetic asit, seramid, kolesterol ve yağ asidi karışımları, N-palmitoyletanolamin gibi maddelerde bariyer tamiri için kullanılmaktadır. Bu ajanlar “tıbbi cihaz” kategorisindedir, geri ödemeleri yoktur. Çok miktarda kullanıldıkları için karşılanması zor olabilir. Bunların emolyentlere üstünlüğü ile ilgili bilimsel çalışmalar yeterli değildir, AD de uzun dönem etkinlik ve güvenilirliklerinin gösterilmesi için çalışmalara ihtiyaç var.

## Antiinflamatuvar Tedavi

İnflamasyonun yoğun olduğu durumlarda tedavide topikal ve sistemik antiinflamatuvar ajanlar kullanılmaktadır

## Topikal Tedavi

Etkili bir topikal tedavi 3 faktöre bağlıdır. Yeterli güçte, yeterli dozda ve doğru şekilde uygulanmalıdır. Topikal tedavi mutlaka nemli deriye yapılmalıdır. Emolyent eğer kremse antiinflamatuvar topikal ajandan 15 dakika önce, eğer pomadsa 15 dakika sonra uygulanmalıdır. Akut sulantılı sızıntılı lezyonları olanlar ve özellikle çocuklar standart topikal uygulamayı tolere edemezler ve sızıntıyı durdurmak için öncelikle ıslak pansumanla bu sızıntının kurutulması gerekmektedir. Bu uygulama akut egzemada oldukça etkilidir ve toleransı arttırmaktadır. Islak pansumanın dilue topikal steroidlerle 14 gün kadar kullanılması (yada en azından 3 gün) oldukça güvenli kriz tedavi metodudur.<sup>1</sup>



## Topikal Kortikosteroidler (TS)

TS'ler AD tedavisinde inflamasyonun bir çok basamağını baskılayabilirler, bu nedenle özellikle akut ataklarda tedavinin temelini oluşturmaktadır. Farklı formülasyonlarda çok sayıda steroid preparatı bulunmaktadır. Günde bir veya daha fazla kullanılabilirlikle birlikte birden fazla kullanmanın daha etkili olduğu gösterilmemiştir. Potent kullanılacaksa hızlı bir yanıt elde ettikten sonra daha düşük potent steroidlere geçilmelidir. Akut ataklar sırasında TS yeterli doz ve güçte kullanılmalıdır. Hafif vakalarda haftada 2 veya 3 kez TS ve emolyentlerin kullanımı ile hastalık şiddeti belirgin oranda azaltılabilmektedir. Bu şekilde kullanıldığında potent steroidler bile yan etki oluşturmaz.<sup>1,15</sup> Çok potent olan steroidlerin kullanımına bağlı adrenal supresyon riski olmakla birlikte deri bariyerinin yeniden oluşması ile sistemik emilimleri de azalmaktadır. Kaşıntının azalması tedaviye verilen yanıtın en önemli göstergesidir, kaşıntı azalmadan doz azaltılmamalıdır. İdamede ya günlük daha az potent TS, yada potent olanların uygulama sıklığı azaltılabilir.

## Topikal Kalsinörin İnhibitörleri (TCI)

Tacrolimus ve pimekrolimus antiinflamatuvar etkileri ile AD de ikinci basamak tedavi seçeneğidir. TCI etkileri sadece immunolojik hücrelere sınırlı olduğundan TS ile görülen atrofi, telenjektazi gibi yan etkiler izlenmez. Ayrıca epiderminin ince olduğu, göz kapağı-genital bölge gibi alanlarda atrofi ve sistemik emilim riski olmadan güvenle kullanılabilir. TCI; FDA tarafından 2 yaş üstü çocuklarda kullanımı onaylanmıştır. TCI genel olarak düşük potent TS lerle aynı etkiye sahip ve ikinci basamak tedavi olarak düşünülmelidir. Karşılaştırmalı çalışmalarda takrolimus %0.1 pimekrolimustan daha etkilidir. Ama pimekrolimus daha kolay tolere edilebilmektedir.<sup>16,17</sup> En sık yan etkisi tedavinin ilk günlerinde ortaya çıkan geçici yanma hissidir, uygulamadan 5 dakika sonra başlar, yaklaşık 1 saat sürer, yoğunluğu ve süresi yaklaşık bir haftada azalarak biter. Egzema herpetikum ve egzema molluscatum gibi generalize viral enfeksiyonlar görülebilir. Sistemik emilim riski pimekrolimus ile daha azdır. Lenfoma gelişimi TCI'nin yan etkisi olarak gündeme gelse de kullanımda olduğu süre içinde lenfoma yada deri kanseri riskinde artış olduğu gösterilmemiştir.<sup>18,19</sup>

## Proaktif Yaklaşım

AD hastalarında nonlezyoner deri klinik olarak normal görünse de subklinik inflamasyonun bir çok bulgusunu taşımaktadır. Proaktif tedavi tüm lezyonlar iyileşene kadar yoğun topikal antiinflamatuvar tedavi ile başlar. Ama akabinde etkilenmiş bölgelere uzun dönem düşük doz intermitan antiinflamatuvar tedavi verilirken, etkilenmeyen bölgelere de günlük nemlendiriciler uygulanır. Proaktif tedavi TS ve TCI ile sürekli tedaviye cevap veren adölesan ve yetişkin hastalarda alevlenmelerin önlenmesi için önerilmektedir. Hem TCI hemde TS ler proaktif tedavi için uygundur. İndüksiyon sağlandıktan sonra orta-yüksek potent TS ile yapılabilir, Steroidler daha önce etkilenen bölgelere günde 1 kez-haftada 2 ardışık gün 16 hafataya kadar uygulanabilir. Bu arada aktivasyon olursa hastanın fayda gördüğü ajana göre TS veya TCI ile sürekli tedaviye geçilebilir. Bebek veya küçük çocuklarda orta ve şiddetli AD varsa sık atak oluyorsa proaktif tedavi için düşük potent TS kullanılabilir.<sup>20</sup>

## Sistemik Tedaviler

### Fototerapi

AD tedavisinde fototerapi yaygın olarak kullanılmaktadır. Farklı UV tedavileri; PUVA, geniş band UVA, geniş band UVB, kombine UVA ve UVB, DB- UVB veya UVA-1 AD de başarılı bulunmakla birlikte en iyi sonuçlar UVA1 (340-400 nm) geniş band UV (UVA+UVB 290-400nm) ve DB- UVB ile alınmaktadır. UV tedavisinin TCI veya siklosporin ile kombinasyonu malignite riski nedeni ile tercih edilmez. Genellikle UV tedavisi yetişkin hastalarda ve ikinci basamak tedavi seçeneği olarak tercih edilmez ve 12 yaş altı çocuklarda önerilmez. Fototerapi pahalı-külfetli bir tedavi ve uzun dönemde melanoma ve NMSC riski taşımaktadır. Bu nedenle bu yöntem ciddi vakalarda tercih edilmelidir. Genelde kronik, likeifiye kaşıntılı formlarda kullanılır, sadece UVA1 akut ataklarda etkilidir, güneş ışınlarına maruz kalma ile lezyonları şiddetlenenlere önerilmemelidir. DB- UVB kronik orta şiddetli formlarda endikedir. Yüksek doz UVA1 ise daha ciddi evrelerde tercih edilmelidir. Orta doz UVA1 nin etkinliği DBUVB ye eşittir. Topikal steroidler ve emolyentler fototerapinin başında olası artışları engellemek için tedaviye eklenmelidir.<sup>21</sup> Fotoferez ciddi dirençli vakalarda, 308 nm monokromatik excimer lazer lokalize tedaviye dirençli lezyonlarda kullanılabilir. Fototerapi AD lezyonlarında tam iyileşme sağlayabilir, bakteriyel kolonizasyonu azaltır, ihtiyaç duyulan antiinflamatuvar ajan dozunu azaltır, ama faydalanma oranı hastadan hastaya değişmektedir.

### Sistemik Steroidler

Steroidlerin etkinliği genel olarak bilinmekle birlikte olası yan etkileri nedeni ile kısa dönem kullanılması önerilmektedir. Adölesan ve yetişkinlerde kronik AD in akut atakları kısa süreli sistemik steroidlerle kontrol altına alınabilir (40-60 mg/gün 3-4 gün, sonra 20-30 mg gün 3-4 gün şeklinde) ama bu uygulama infantlarda önerilmez. Fayda/zarar oranı nedeni ile uzun dönem kullanımı tercih edilmez. Çocuklarda yetişkinlerden daha dikkatli olunmalı, doz kiloya göre ayarlanmalıdır.<sup>1,22</sup>

### Siklosporin

Siklosporin şiddetli AD tedavisi için onaylıdır, çocuklarda da iyi tolere edilmektedir. Genellikle AD in sistemik tedavisinde ilk seçenek olarak tercih edilmektedir. Tedaviye 3-5 mg/kg şeklinde başlanır, doz ayarlaması klinik etkinliğe göre yapılmalı, uzun dönemde etkili en düşük doz kullanılmaya çalışılmalıdır. Yüksek dozlarda (>5mg) renal hasar riski daha yüksektir. Kan basıncı ve serum kreatinin düzeyleri yakın takip edilmelidir. Herhangi birindeki yükseklik dozun düşülmesi yada kesilmesini gerektirir.<sup>22</sup>

### Azatiopürin

AD de kullanımı endikasyon dışıdır (1-3 mg/kg). Eğer siklosporin etkili değil yada kontrendike ise kullanılmalıdır. Pürün nükleotid sentezini etkileyerek antiproliferatif ve anti-enflamatuvar etki gösterir. İn vitro şartlarda Langerhans hücreleri üzerinde doz bağımlı immunsupresif ve sitotoksik etkisi gösterilmiştir. AD de uzun dönem etkileri konusunda az sayıda kontrolü çalışma vardır. Etkili olmakla birlikte yan etki profili yüksektir. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları ve kan sayımı düzenli olarak yapılmalıdır. Öncesinde TPNMT düzeyi bakılması önerilmektedir.<sup>23</sup>

## Mikofenolat Mofetil

İnozin monofosfat dehidrojenazı inhibe eden diğer bir pürin analogudur. Antiproliferatif etkileri vardır ve AZT den daha iyi tolere edilmektedir. Küçük olgu serilerinde etkinliği ve oldukça az yan etkileri olduğu gösterilmiştir. MMF, yetişkinlerde 2gr/gün dozda, CYC etkili değilse kullanılması önerilmektedir. Çocuk ve adolesanlarda etkinliği konusunda çalışma verileri yoktur.<sup>24</sup>

## Metotreksat

Metotreksat tedavisi ucuzdur ve siklosporine yanıt vermeyen olgularda tercih edilmektedir. Çocuklarda ve adolesanlarda etkinliği konusunda çalışma yoktur.<sup>25</sup>

## Biyolojik Ajanlar

Bir çok biyolojik ajan ciddi AD tedavisinde küçük olgu serilerinde denemiş, ama elde edilen sonuçlar yeterli değildir. Hiçbirisinin AD için onayı yoktur ve rehberlerde henüz önerilmemektedir. 1 Omalizumab, IgE reseptör blokörü, astım ve ürtiker için onaylı, eş zamanlı AD olanlarda da etkili bulunmuş. AD de Omalizumab dozu ürtiklerden daha yüksek, sonuçlar tutarsız ve genel olarak etkisi düşüktür.<sup>26</sup> Rituximab, anti CD20 monoklonal antikorudur. Komplete B hücre azalmasına yol açar. Yakın zamanda yapılan olgu serisinde AD lezyonlarında iyileşme ve T hücrelerinde azalma bildirilmiştir.<sup>27</sup> İnfliksımab ile tedavinin indüksiyon döneminde kaşıntı da belirgin iyileşme gözlenirken idame tedavisi sırasında bu iyileşme sadece 9 hastanın 2 sinde devam etmiştir. Bununla birlikte anti TNF alan hastalarda AD gelişimi de bildirilmiştir.<sup>28</sup>

## Dipilumab

İnsan kaynaklı IL-4 reseptör  $\alpha$  antagonistidir. Topikal tedaviye dirençli, orta-şiddetli AD olan yetişkin hastalarda, Mart 2017'de FDA tarafından onaylanmıştır. IL 4  $\alpha$  alt ünitesine bağlanarak, IL-4 ve IL-13 sinyalizasyonunu bozar ve TH2 tip sitokinlerin salınımını baskılar. Faz II ve III çalışmalarında dirençli AD de etkili olduğu gösterilmiştir. Haftada 300 mg, 16 hafta uygulandığında lezyonlarda tam temzilenme olmasa da hem egzema hem de uyku, kaşıntı gibi semptomlarda belirgin iyileşme gözlenmiştir.<sup>29,30</sup> Dipilumab dışında biyolojik ajanların hiç birisi AD de onaylı değildir bu nedenle eğer kullanılacaksa diğer tedavilere dirençli AD de tercih edilmelidir.

## Kaşıntının Kontrolü

AD de antipruritik tedavi; deri kuruluğu, inflamasyon ve beraberindeki ekskoryasyonların tedavisini içeren çok boyutlu bir yaklaşımdır. Bu nedenle başlangıçtaki genel yakaşımalar uygulanmalı, kısa süreli kaşıntı rahatlatılması için üre, kamfor veya mentol içeren preparatlar, ıslak pansumanlar, kısa ılık su duşları yapılmalıdır. Nemlendirici banyolar da deriyi nemlendirdiği ve serinlettiği için kaşıntıyı geçici olarak azaltabilir. Islak sarma veya pansuman deriyi sakınleştirir, kaşıntıyı azaltır, kızarıklığı azaltır, krutları uzaklaştırır ve deriyi mikroorganizma girişini sınırlar. Topikal steroidler antiinflamatuvar etkinliği nedeni ile antipruritik etki gösterirler. Bu etki sistemik steroidler için de geçerlidir. Ama bunların kaşıntıya etkinliği konusunda çalışma yoktur. Topikal anestetikler benzokain, lidokain, polidocanol ve prilokain, lidokain karışımları kısa dönem antipruritik etkileri olsa da rutin kullanımları önerilememektedir.

Antihistaminler; AD tedavisinde oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu konuda yapılmış kontrollü çalışma olmadığı için bunu destekleyen veriler oldukça zayıftır. Ama az sayıdaki çalışmada da etkileri yüksek bulunmamıştır. Bununla beraber, asıl etkileri sedasyon olsa da, sedatif antihistaminler bunlar arasında en etkili gibi görünmektedirler. Son yıllarda sedatif AH ile NSAH arasında etkinlik farkı olmadığı, yan etkileri nedeni ile NSAH lerin tercih edilmesi gerektiği fikri öne çıkmaktadır.<sup>31</sup>

## Enfeksiyonun Kontrolü

AD hastalarında Staf. Aureus kolonizasyonu sıktır. Bu hastalarda epidermal bariyerin bozuk olması ve AMP lerin (kathelisidin ve B defensin) azalmış olması bu kolonizasyonu kolaylaştırmaktadır. Kolonizasyonun yoğunluğu klinik şiddet ile koreledir, şiddetli dermatiti olanlar antimikrobial tedaviden fayda görmektedirler. Görünür enfeksiyon yada bakteri üremesi olmadan egzemanın antibiyotiklerle tedavi edilmesinin klinik iyileşme ve steroid ihtiyacını azaltıcı etkisi yoktur. Direnç gelişme riski nedeni ile topikal antibiyotiklerin kullanılması genellikle önerilmez. Bu nedenle topikal antiseptikler daha çok tercih edilmektedir. Bunlarda resistans genellikle sorun değildir ve kontak allerji nadirdir. Triklosan, klorhexidin glukonat, veya mikrosilver genellikle bu amaç için uygundur. Potasyum permanganat ve sodyum hipoklorid antiseptik banyo amaçlı kullanılabilir.

Antiseptik içerikli kumaşlar, örneğin gümüş kaplı tekstil veya AEGIS kaplı ipek kumaş günlük kullanım için oldukça uygun ürünlerdir. İpek kumaş kalıcı antimikrobial finish (AEGIS) stafilokok kolonizasyonunu ve egzema şiddetini azaltmaktadır.<sup>32,33</sup>

Klinik olarak lokalize enfeksiyonu olanlarda topikal mupirosin yeterlidir ama yaygın enfeksiyon varlığında sefalosporinler yada penisilinaz resistant penisilinler kullanılabilirler. Tedavi öncesi mutlaka kültür yapılmalı eğer MRSA üremişse, uygun antibiyotik seçilmelidir. Enfeksiyon olmadan da Staf. aureus kolonizasyonu AD de alevlendirici rol oynayabilir. Ama kolonizasyon için antimikrobial tedavilerin hastalığın ciddiyetini azaltmadaki etkinliği bilinmemektedir.<sup>34</sup>

Viral enfeksiyonlar bu hastalarda daha sık görülür ve yaygın olma eğilimindedir. HSV enfeksiyonunda oral antiviral tedavi verilmelidir, ciddi olgularda IV tedavi düşünülmelidir. Bu hastalarda yaygın molluskm enfeksiyonu da olabilir.

Fungal enfeksiyonlardan dermatofit enfeksiyonlarına daha sık rastlanmaktadır, standart rejimlerle tedavi edilebilir. Ayrıca malesesia furfur kolonizasyonu baş boyun yerleşimli AD lezyonlarında alevlendirici bir faktör olabilir. Antimikotikler baş boyun yerleşimli AD de önerilmektedir. Sistemik ketokonazol yada topikal sikloproksolamin 4 haftada egzema şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Daha güvenli olmaları nedeni ile son zamanlarda diğer azol türevleri tercih edilmektedir.<sup>35</sup>

## Sonuç

AD hastanın yaşamını olumsuz etkileyebilen kronik bir hastalıktır. Hastalar hastalığın özellikleri konusunda mutlaka bilgilendirilmeli, hastalığın seyrine uygun tedavi seçilerek hasta ile işbirliği içinde tedavi planı yürütülmelidir.

Kaynaklar

1. A. Wollenberg, A. Oranje, M. Deleuran, ve ark. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 729-747
2. Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL, Ellis CN, Eichenfield LF. Improving the patient-clinician and parent-clinician partnership in atopic dermatitis management. *Semin Cutan Med Surg* 2012; 31: S23-S28.
3. van Os-Medendorp H, Koffijberg H, Eland-de Kok PC ve ark. E-health in caring for patients with atopic dermatitis: a randomized controlled cost-effectiveness study of internet-guided monitoring and online selfmanagement training. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1060-1068.
4. Kupfer J, Gieler U, Diepgen TL ve ark. Structured education program improves the coping with atopic dermatitis in children and their parents-a multicenter, randomized controlled trial. *J Psychosom Res* 2010; 68: 353-358.
5. Langan SM, Williams HC. What causes worsening of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol* 2006; 155: 504.
6. Langan SM, Bourke JF, Silcocks P, Williams HC. An exploratory prospective observational study of environmental factors exacerbating atopic eczema in children. *Br J Dermatol* 2006; 154: 979.
7. Darsow U, Laifauoui J, Kerschenlohr K, ve ark. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 2004; 59: 1318.
8. Fu T, Keiser E, Linos E, ve ark. Eczema and sensitization to common allergens in the United States: a multiethnic, population-based study. *Pediatr Dermatol* 2014; 31:21.
9. Garritsen FM, ter Haar NM, Spuls PI. House dust mite reduction in the management of atopic dermatitis. A critically appraised topic. *Br J Dermatol* 2013; 168: 688.
10. Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC. Dietary exclusions for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; :CD005203.
11. Blume-Peytavi U, Cork MJ, Faergemann J, Szczapa J, Vanaclocha F, Gelmetti C. Bathing and cleansing in newborns from day 1 to first year of life: recommendations from a European round table meeting. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 751-759.
12. Koutroulis I, Pyle T, Kopylov D, Little A, Gaughan J, Kratimenos P. The Association Between Bathing Habits and Severity of Atopic Dermatitis in Children. *Clin Pediatr (Phila)* 2016; 55: 176-181.
13. Akerstrom U, Reitamo S, Langeland T, ve ark. Comparison of Moisturizing Creams for the Prevention of Atopic Dermatitis Relapse. a Randomized Double-blind Controlled Multicentre Clinical Trial. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 587-592.
14. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, ve ark. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 818-823.

15. Williams HC. Established corticosteroid creams should be applied only once daily in patients with atopic eczema. *BMJ* 2007; 334: 1272.
16. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, ve ark. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 330: 516.
17. Rikkers SM, Holland GN, Drayton GE, ve ark.. Topical tacrolimus treatment of atopic eyelid disease. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 297.
18. Berger TG, Duvic M, Van Voorhees AS, ve ark. The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: safety concerns. Report of the American Academy of Dermatology Association Task Force. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 818.
19. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology* 2007; 214: 289.
20. Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, ve ark. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy* 2008; 63: 742-750.
21. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol* 2014; 170: 501.
22. Schmitt J, Schakel K, Folster-Holst R, ve ark. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebocontrolled multicentre trial. *Br J Dermatol* 2010; 162: 661-668.
23. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 839-846.
24. Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 1074-1084.
25. Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 353-359.
26. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course - a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 990-998.
27. Sediva A, Kayserova J, Vernerova E, ve ark. Anti-CD20 (rituximab) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1515-1516.
28. Ruiz-Villaverde R, Gal\_an-Gutierrez M. Exacerbation of atopic dermatitis in a patient treated with infliximab. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103: 743-746.

29. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, ve ark. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 2016; 387: 40.
30. Simpson EL, Gadhari A, Worm M, ve ark. Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs). A phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 506.
31. Sher LG, Chang J, Patel IB, ve ark. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 455.
32. Ricci G, Patrizi A, Mandrioli P ve ark. Evaluation of the antibacterial activity of a special silk textile in the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology* 2006; 213: 224–227.
33. Jaeger T, Rothmaier M, Zander H, Ring J, Gutermuth J, Anliker MD. Acid-coated textiles (pH 5.5-6.5) a new therapeutic strategy for atopic eczema? *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 659–663.
34. Huang JT, Abrams M, Tlougan B, ve ark. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009; 123: e808.
35. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 125.

# Atopik Dermatitte Beklenen Tedaviler

**Nida Kaçar**

### Giriş

Çoğu atopik dermatit (AD) hastası hafif-orta şiddette hastalığa sahiptir. Bununla birlikte bir kısım hastada şiddetli semptomlar söz konusudur. Tüm AD hastalarında derinin iyi nemlendirilmesi, serin-nemli ortam, Stafilokokus aureus ve herpes simpleks enfeksiyonları gibi deri enfeksiyonlarının tedavi edilmesi, kaşıntının kontrolü için antihistaminiklerin kullanımı ve stres faktörlerinden uzaklaşılması gereklidir. Topikal tedavi seçenekleri arasında steroidler ve kalsinörin inhibitörleri yer alır. Optimal topikal tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan dirençli hastalarda ikinci basamak tedavi seçenekleri olan fototerapi veya sistemik immünsüpresan tedavilere ihtiyaç duyulabilir. Bununla birlikte birçok ikinci basamak tedavi istenmeyen multisistemik yan etkilere sahiptir ve tedaviye alınan yanıtlar sınırlıdır. Bu sıkıntılar hedefe yönelik tedavi arayışlarına yol açmaktadır.<sup>1</sup>

Atopik dermatitte Th2 yanıt dominansı söz konusudur. Bununla birlikte Th22, Th17/23 ve Th1 sitokin yolları da patogeneze rol oynamaktadır. Akut lezyonlar Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 ve CCL18) ve Th22 (IL-22 ve S100 proteinleri) yanıtında artış ile karakterizedir. Kronik AD lezyonlarında Th2 ve Th22 yanıtları Th1 eksenine paralel olarak şiddetlenmiştir. Th17 ile ilişkili moleküller hem akut hem kronik AD'de artmıştır. Patogeneze fosfodiesteraz 4 (PDE4) inflamatuvar sitokinlerin üretiminde anahtar düzenleyici molekül; IL-4 ve IL-13 kilit role sahip Th2 mediyatörleridir. Bu mediyatörlerin terminal başkalaşım genleri ve claudin gibi sıkı birleşim ürünlerinde azaltıcı yönde düzenleyici etki göstererek deri bariyer defektine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Deri bariyerinde bozulma bakteri penetrasyonu ve allerjenlerin girişini kolaylaştırarak Stafilokokus aureus enfeksiyonlarına yatkınlığa yol açar. Sonuç olarak sensitizasyon, deri inflamasyonunda artış ve enfeksiyon gelişir.<sup>1-3</sup> Patogeneze diğer bir önemli yolak Janus kinaz (JAK)/Sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) yolağıdır. JAK1,3 ve STAT6 Th2 diferansiyonu için önemlidir. IL-4'ün deri bariyer proteinleri olan filagrin, involucrin ve lorikrin üzerine azaltıcı etkisi bu yolak aracılığı ile olmaktadır. B hücrelerinde yüksek JAK 3 fosforilasyonu ile aşırı IgE üretimi ilişkilendirilmektedir. Fare modelinde histaminin yine bu yolak aracılığı ile IL-13 üretimini uyardığı gösterilmiştir.<sup>4</sup> Kaşıntı ile ilişkili esas mediyatör IL-31'dir. Esas olarak T hücreleri, eozinofiller, dendritik hücreler ve makrofajlardan salınır. Deride ise esas kaynak Th2 lenfositlerdir. IL-31R keratinosit, eozinofil ve küçük çaplı dorsal kök ganglion/trigeminal sinir nöronları yüzeyinde eksprese edilir. AD'li insan derisinde IL-31 ve IL-31Ra artmış bulunmuştur. IL-31 keratinositlerde diferansiyasyonu bozar, transepidermal su kaybını artırır, deriye dendritik hücre ve ek eozinofil toplanmasını indükler, Th2 yanıtını artırır.<sup>5</sup> AD patogenezinde rol oynadığı saptanan tüm bu moleküller yeni tedaviler için hedef teşkil etmektedirler.

---

Doç. Dr. Nida Kaçar, *Pamukkale Üniversitesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Denizli*  
E-Posta: nidak@pau.edu.tr



## Hedef: IL-4 ve IL-13

### Ajan: Anti-IL4Rα Monoklonal Ab.u > Dupilumab

Anti-IL4Rα hematopoietik hücrelerde γ-zincir res.ü ile Tip 1 heterodimer res. kompleksini, IL-13Rα1 ve α2 ile Tip 2 heterodimer res. kompleksini oluşturur. Dupilumab Anti-IL4Rα hedefleyerek IL-4 ve IL-13'ü bloke eder. Dolayısı ile Th2 ile ilişkili moleküllerde ve Th17 ile Th22 yanıtında azalmaya yol açar. <sup>2</sup> İlk olarak 2014'de randomize, çift-kör, plöso kontrolü bir çalışmada dört haftalık tedavi sonunda ekzema aktivite şiddet indeksi (EASİ), değerlendirici global aktivite (PGA) skorları, kaşıntı şiddeti ve vücut yüzey alanı (VYA) tutulum yüzdesinde anlamlı düzelme sağlanmış ve tedavinin 12 haftaya kadar devam ettirilmesi ile hastaların %85'inde düzelmede artış olduğu gözlenmiştir. Dupilumab tedavisinin topikal steroid ile kombine edilmesi de başarılı bulunmuştur. Bu çalışmada nazofarenjit, başağrısı, enjeksiyon yeri reaksiyonu gibi ılımlı yan etkiler kaydedilmiştir. <sup>5</sup> Bu ilk çalışmanın bulgularına benzer şekilde daha sonra yapılan randomize klinik çalışmalar da dupilumab tedavisini AD'te etkili ve güvenli bulmuştur. <sup>6</sup> Yeni yayınlanan identik 671 (SOLO1) ve 708 (SOLO2) hastanın dahil edildiği iki Faz 3 çalışma dupilumab tedavisi ile AD'te hem klinik bulgular hem de semptomlarda anlamlı düzeyde azalma rapor etmiştir <sup>7</sup> Tüm bu çalışmaların sonuçları doğrultusunda dupilumab Mart 2017'de topikal tedavilerle kontrol edilemeyen veya bu tedavilerin kullanılmadığı erişkin ılımlı-şiddetli AD hastalarının tedavisinde FDA onayı almıştır. Önerilen başlangıç dozu 600 mg ( farklı enjeksiyon bölgelerinde iki adet 300 mg enjeksiyon şeklinde), devam dozu iki haftada bir 300 mg.dır.<sup>8</sup>

## Hedef: IL-13

### Ajan: Anti-IL-13 Monoklonal Ab.ları > Tralokinumab ve Lebrikizumab

Faz 2 çalışmaları tamamlanmış; ancak sonuçları henüz açıklanmamıştır. Sonuçlarının IL-4 veya IL-13'den birinin blokajının AD tedavisi için yeterli mi yoksa iki sitokinin birbirini tamamlayıcı etkileri mi var sorusuna ışık tutması beklenmektedir.

## Hedef: Fosfodiesteraz 4

### Ajan: Fosfodiesteraz 4 İnhibitörleri > Crisaborole, Aprelimast, OPA-15406, E6005, Roplumilast

Crisaborole, AD'de bir tedavi seçeneği olarak literatürde ilk kez 2009 yılında bahsedilmiştir.<sup>9</sup> Takiben Faz 1 ve Faz 2 çalışmaları ile AD'te etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir <sup>10-</sup> <sup>16</sup> Yeni yayınlanan ≥ 2 yaş 759/763 hastalık iki idantik Faz 3 çalışmada günde iki kez 28 gün boyunca kullanılan topikal crisaborole tedavisinin anlamlı düzeyde tama takın/tam iyileşme, klinik bulgularda düzelme ve semptomlarda azalma sağladığı ortaya konmuş ve AD tedavisinde umut vaat eden topikal nonsteroid tedavi seçeneği olarak tanımlanmıştır <sup>16</sup> Aralık 2016'da FDA tarafından ≥ 2 yaş hafif-ılımlı şiddette hastalığı olan AD hastalarında kullanımı onaylanmıştır.

Aprelimast, oral PDE4 inhibitörüdür. Faz 2 çalışmasında 12 hafta boyunca günde iki kez 20 mg aprelimast tedavisinin AD'te etkisi minimal ve psoriazise kıyasla oldukça düşük olarak bulunmuştur. Başağrısı, halsizlik gibi ılımlı yan etkiler rapor edilmiştir.<sup>17</sup>

OPA-15406 topikal bir ajandır. On yaş ve üzeri 121 hastanın dahil edildiği randomize çift-kör, plösobo kontrollü Faz 2 çalışmada günde iki kez sekiz haftalık tedavi klinik bulgular ve semptomlarda anlamlı düzeyde azalma sağlamıştır. Etki birinci haftada başlayıp ikinci haftada daha da artmıştır ve etki sekizinci haftaya kadar korunmuş olarak devam etmiştir. Yüzde 1'lik formülasyon ile %0,03'e göre daha iyi yanıt kaydedilmiştir. Yan etkiler minimal olarak raporlanmıştır.<sup>18</sup> Henüz 10 yaş altı kullanımında etkinliği ve güvenliği ile ilgili veri bulunmamaktadır.

E6005 Faz 1-2 çalışmaları yapılmış diğer bir topikal ajandır. Çok merkezli, randomize, kontrollü  $\geq 2$  yaş 62 çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada %0,2'lik konsantrasyonu günde iki kez iki haftalık kullanımda etkili ve güvenli bulunmuştur.<sup>19</sup> Erişkin hastalarda da en etkili konsantrasyon %0,2 olarak kaydedilmiştir.<sup>20</sup>

### **Hedef: IL12/23p40**

#### **Ajan: Anti-p40 mAb > Ustekinumab**

Ustekinumab TH1 ve TH17/TH22 yanıtını azaltır. Literatürde kullanılan olgularda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.<sup>21-24</sup> Yeni sonuçları yayınlanan Faz 2 çalışmada 0. ve 4. Hafta uygulanan 45 mg ve 90 mg dozlarda anlamlı klinik iyileşme sağlamamıştır.<sup>25</sup>

### **Hedef: JAK/STAT sinyal yolağı**

#### **Ajan: JAK/STAT inh.leri > Tofacitinib, Baricitinib, PF-04965842**

Tofacitinib %2'lik merhem formülasyonunun plösoboya kıyasla günde iki kez 4 haftalık kullanımının EAŞİ, PGA skorları, kaşıntı şiddeti ve VYA tutulum yüzdesinde anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir. Etki birinci haftada başlamıştır. Bu Faz 2 çalışmanın sonuçları doğrultusunda topikal yolla JAK inhibisyonu AD için umut vaad eden töropatik ajan olarak tanımlanmıştır.<sup>26</sup> Konvansiyonel tedavilere yanıtı azaltı altı AD'li hastada 10 mg/g ve 5 mg/g dozda 8-29 hafta süre ile sistemik tofacitinib dermatit, pruritus, uyku kaybı ve yaşam kalitesinde anlamlı düzelme sağlamıştır.<sup>27</sup>

### **Hedef: IgE**

#### **Ajan: Anti-IgE Monoklonal Ab.ları > Omalizumab, QGE031 (Ligelizumab)**

Omalizumab ile randomize, plösobo kontrollü sekiz ve 20 hastanın dahil edildiği çalışmalarda, çalışmaların birinde Th2 sitokin düzeylerinde, diğerinde serum IgE, mononükleer hücre yüzey IgE ve FcRI ekspresyonunda ve atopi yama testi sonuçlarında düzeylerinde anlamlı azalma olmasına rağmen, sınırlı klinik yanıt kaydedilmiştir.<sup>28, 29</sup> Altmış-iki hastanın dahil edilmesi planlanan en geniş hasta serili Faz 4 çalışması devam etmektedir.<sup>30</sup>

**Tablo 1.** Atopik Dermatitte Hedeflenen Moleküller

Hedef	İlaç	Etken madde	Uygulama	Faz çalışması	FDA onayı
IL4Ra	Anti-IL4Ra mAb	Dupilumab	SK	Faz 3 yayınlandı	Mart 2017
PDE4	PDE4 inh.	Crisaborole Apremilast Roflumilast E6005 OPA-15406	Topikal Peroral Topikal Topikal Topikal	Faz 3 yayınlandı Faz 2 tamamlandı Faz 2 tamamlandı Faz 2 yayınlandı Faz 2 yayınlandı	Aralık 2016 - - - -
IL12/23 p40	Anti-p40 mAb	Ustekinumab	SK	Faz 2 yayınlandı	-
JAK inh.	JAK1/3 inh. JAK1/2 inh. JAK1/2 inh.	Tofacitinib Baricitinib PF-04965842	Topikal Peroral Peroral	Faz 2 yayınlandı Faz 2 devam ediyor Faz 2 devam ediyor	- - -
H4R	Histamin H4 res. inh.	JNJ-39758979 ZPL389	Peroral Peroral	Faz 2 yayınlandı Faz 2 tamamlandı	- -
IL-31ve 31R	Anti-IL31R mAb Anti-IL31 mAb	CIM331 (Nemolizumab) BMS-981164	SK SK	Faz 2 yayınlandı Faz 1 tamamlandı	- -
IL-13	Anti-IL13 mAb	Tralokinumab Lebrikizumab	SK SK	Faz 2 tamamlandı Faz 2 tamamlandı	- -
IgE	Anti-IgE mAb	Omalizumab QGE031 (Ligelizumab)	SK SK	Faz 4 devam ediyor Faz 2 tamamlandı	- -
IL-22	Anti-IL-22 mAb	ILV-094	SK	Faz 2 devam ediyor	-
IL-17	Anti-IL17 mAb	Secukinumab	SK	Faz 2 devam ediyor	-
OX40	Anti-OX40 mAb	GBR830	SK	Faz 2 devam ediyor	-
TSLP/TL SPR	Anti-TSLP mAb	AMG157 (Tezepelumab)	SK	Faz 1 tamamlandı	-
	Anti-TSLPR mAb	MK-8226	SK	Faz 1 devam ediyor	-

## Hedef: IL-31

### Ajan: Anti-IL-31R Monoklonal Ab > CIM331 (Nemolizumab)

#### Anti-IL31 mAb > BMS-981164

CIM331 (Nemolizumab) ile randomize, çift-kör, plösobo kontrollü Faz 1/1b çalışmada tek doz sonrası birinci haftada hastalık ve kaşıntı şiddetinde azalma sağlanmıştır. Bununla birlikte hastaların yarısında birinci ayda AD'te alevlenme görülmüştür; ancak bu durumun ilacın birinci ay sonunda serum konsantrasyonunun azalması kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.<sup>31</sup> On iki haftalık 264 AD hastasında kaşıntıda anlamlı düzeyde azalma bildirilmiştir.<sup>32</sup>

## Hedef: Histamin H4 Reseptörü

### Ajan: H4R Antagonisti > JNJ-39758979, ZPL389

JNJ-39758979 molekülü orta şiddette erişkin Japon AD hastalarında yürütülen randomize, çift-kör, plösobo kontrollü çalışmada anlamlı klinik ve semptomatik yanıt sağlamıştır.<sup>33</sup>

## Diğer Hedefler ve Ajanlar

IL-17A, hem IL-22'yi arttırır hem de filagrin azalmasına katkıda bulunur > Ajan: Anti-IL17 mAb (Secukinumab).<sup>2</sup>

IL-22 epidermal hiperplazideki anahtar mediyatör > Ajan: Anti-IL22 mAb (ILV094).<sup>2</sup>

Timik stromal lenfopietin (TSLP)/OX40; Lezyonlu deride keratinositler ve Langerhans hücrelerinden yüksek miktarda TSLP eksprese olur. TSLP dendritik hücrelerde OX40L ekspresyonunu tetikler. Aktive T hücrelerinde OX40 eksprese edilir. OX40-OX40L etkileşimi Th2 yanıtının başlamasında ve devamlılığında önemlidir. > Ajanlar: Anti-OX40 mAb (GBR830), Anti-TSLP mAb (AMG157/Tezepelumab), Anti-TSLPR mAb (MK-8226).<sup>2</sup>

Son zamanlarda hedefe yönelik tedavilerle yapılan birçok klinik çalışma söz konusudur (Tablo 1). Bu çalışmalar AD patogenezi anlamada önemli katkılar sağlamıştır. Yeni hedefler ve yeni ajanlarla ilgili çalışmalar da katkı sağlamaya devam edecektir. Psoriazise benzer şekilde AD tedavisinde de yeni bir kapı açılmış gibi gözükmektedir.

## Kaynaklar

1. <https://www.uptodate.com>
2. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: S65-S76.
3. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, ve ark. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 336-349.

4. Palanivel JA, Macbeth AE, Chetty NC, Levell NJ. An insight into JAK-STAT signalling in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39: 513-518.
5. Saleem MD, Oussedik E, D'Amber V, Feldman SR. Interleukin 31 pathway and its role in atopic dermatitis-a systematic review. *J Dermatolog Treat* 2017 Feb 1: 1-28.
6. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, ve ark. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014; 10: 130-139.
7. Han Y, Chen Y, Liu X, ve ark. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis-A metaanalysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 4: 30687-30705.
8. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, ve ark. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016; 15: 2335-2348.
9. Akama T, Baker SJ, Zhang YK, ve ark. Discovery and structure-activity study of a novel benzoxaborole anti-inflammatory agent (AN2728). *Bioorg Med Chem Lett* 2009 15; 19: 2129-2132.
10. Zane LT, Hughes MH, Shakib S. Tolerability of Crisaborole Ointment for Application on Sensitive Skin Areas: Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Study in Healthy Volunteers. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17: 519-526.
11. Zane LT, Chanda S, Jarnagin K, Nelson DB, Spelman L, Gold LS. Crisaborole and its potential role in treating atopic dermatitis: overview of early clinical studies. *Immunotherapy* 2016; 8: 853-866.
12. Zane LT, Kircik L, Call R, ve ark. Crisaborole Topical Ointment, 2% in Patients Ages 2 to 17 Years with Atopic Dermatitis: A Phase 1b, Open-Label, Maximal-Use Systemic Exposure Study. *Pediatr Dermatol* 2016; 33: 380-387.
13. Draelos ZD, Stein Gold LF, Murrell DF, Hughes MH, Zane LT. Post Hoc Analyses of the Effect of Crisaborole Topical Ointment, 2% on Atopic Dermatitis: Associated Pruritus from Phase 1 and 2 Clinical Studies. *J Drugs Dermatol* 2016; 15: 172-176.
14. Stein Gold LF, Spelman L, Spellman MC, Hughes MH, Zane LT. Phase 2, Randomized, Controlled, Dose-Ranging Study Evaluating Crisaborole Topical Ointment, 0.5% and 2% in Adolescents With Mild to Moderate Atopic Dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2015 Dec; 14: 1394-1399.
15. Murrell DF, Gebauer K, Spelman L, Zane LT. Crisaborole Topical Ointment, 2% in Adults With Atopic Dermatitis. A Phase 2a, Vehicle-Controlled, Proof-of-Concept Study. *J Drugs Dermatol* 2015; 14: 1108-1112.
16. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, ve ark. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4). *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 494-503
17. Volf EM, Au SC, Dumont N, Scheinman P, Gottlieb AB. A phase 2, open-label, investigator-initiated study to evaluate the safety and efficacy of apremilast in subjects with recalcitrant allergic contact or atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2012; 11: 341-346.

18. Hanifin JM, Ellis CN, Frieden IJ, ve ark. OPA-15406, a novel, topical, nonsteroidal, selective phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitör. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 297-305.
19. Nemoto O, Hayashi N, Kitahara Y, ve ark. Effect of topical phosphodiesterase 4 inhibitor E6005 on Japanese children with atopic dermatitis: Results from a randomized, vehicle-controlled exploratory trial. *J Dermatol* 2016; 43: 881-887.
20. Ohba F, Matsuki S, Imayama S, ve ark. Efficacy of a novel phosphodiesterase inhibitor, E6005, in patients with atopic dermatitis: An investigator-blinded, vehicle-controlled study. *J Dermatolog Treat* 2016; 27: 467-472.
21. Nic Dhonncha E, Clowry J, Dunphy M, Buckley C, Field S, Paul L. Treatment of severe atopic dermatitis with ustekinumab-a case series of 10 patients. *Br J Dermatol* 2016; 22: doi: 10.1111/bjd.15262.
22. Puya R, Alvarez-López M, Velez A, Casas Asuncion E, Moreno JC. Treatment of severe refractory adult atopic dermatitis with ustekinumab. *Int J Dermatol* 2012; 51: 115-116.
23. Samorano LP, Hanifin JM, Simpson EL, Leshem YA. Inadequate response to ustekinumab in atopic dermatitis – a report of two patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 522-523.
24. Weiss D, Schaschinger M, Ristl R, ve ark. Ustekinumab treatment in severe atopic dermatitis : Down-regulation of T-helper 2/22 expression. *J Am Acad Dermatol* 2017 ;76: 91-97.e3.
25. Saeki H, Kabashima K, Tokura Y, ve ark. Efficacy and Safety of Ustekinumab in Japanese Patients with Severe Atopic Dermatitis. *Br J Dermatol* 2017; 24: doi: 10.1111/bjd.15493.
26. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, ve ark. Topical tofacitinib for atopic dermatitis-a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol* 2016; 175: 902-911.
27. Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 395-399.
28. Iyengar SR, Hoyte EG, Loza A, ve ark. Immunologic Effects of Omalizumab in Children with Severe refractory atopic dermatitis: randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 162: 89-93.
29. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis : depletion of IgE does not improve the clinical course - a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 990-998.
30. Atopic dermatitis anti-IgE pediatric trial (ADAPT). The Role of Anti-IgE (Omalizumab) in the Management of Severe Recalcitrant Paediatric Atopic Egzema, Clinical Trials. gov Identifier. NCT02300701
31. Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, ve ark. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2016; 174: 296-304.

32. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, ve ark. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2017; 376: 826-835.
33. Murata Y, Song M, Kikuchi H, ve ark. Phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study of a H4 R-antagonist (JNJ-39758979) in Japanese adults with moderate atopic dermatitis. *J Dermatol* 2015; 42: 129-139.

# Kronik Ürtikerde Tedavi Rehberi

Zafer Türkoğlu, Yavuz Tezcan, Ceyda Gündüzoğlu

### Giriş

Günümüzde kronik ürtikerin takibinde hasta uyumunun sağlanması ve hastanın hastalıkla başetme probleminin ortadan kaldırılması gerekir. Bu da hastalık aktivite skorlarının ölçülerek hasta ile hekim arasında medikal empatinin kurulması gerekir. Takip altına alınan hastada kronik ürtikerde hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla ürtiker aktivite skorlama (UAS) sisteminin kullanılması önerilmektedir. UAS'da ürtikerin temel semptomları olan ürtikeryal kabarıklık ve pruritusu esas alarak hesaplanır. Hastadan son 7 gün içindeki ürtikeryal lezyonları ve kaşıntı şikayetini 0 ile 3 puan arasında puanlaması istenir. Kaşıntı ve kabarıklıklar için verilen puanlar toplanarak en düşük 0 en yüksek 42 olmak üzere haftalık ürtiker aktivite skoru (ÜAS7) hesaplanır (Tablo1).<sup>1</sup>

ÜAS7 skorlarına göre beş şiddet sınıfı tanımlanmıştır: Tam cevaplı -Hastaliksız (ÜAS7=0); iyi kontrol edilmiş ürtiker (ÜAS7=1-6); Hafif Şiddette Ürtiker (ÜAS7=7-15); Orta Şiddette Ürtiker (ÜAS7=16-27); Şiddetli Ürtiker (ÜAS7=28-42).<sup>2</sup>

Hastalığı takip etmede kullanılan bir diğer indeks de; Kronik Ürtiker Yaşam Kalitesi İndeksi [Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL)] (KÜYKİ)'dir. Kronik ürtikerde yaşam kalitesinin ölçülmesi amacıyla geliştirilmiştir. Kronik ürtikerli hastalara özgü, fonksiyonlar (iş, fiziksel aktiviteler, boş zaman, sosyal ilişkiler, spor, ilaç yan etkileri), uyku (uyku, uykuya dalma, uyanma, yorgunluk), kaşıntı/utanma (pruritus, kabarıklıklar, ürtikere bağlı belirtilerden rahatsızlık, halk içinde utanma), mental durum (konsantrasyon, sinirlilik, kötü duygu durum), şişlik/yemek (gözlerde şişlik, dudaklarda şişlik, yemek yeme, yiyecek seçiminde kısıtlanma) ve görünüşte kısıtlanma (kozmetik kullanımı, kıyafet seçiminde kısıtlanma) gibi özelliklerden yola çıkarak yaşam kalitesinin öl-

**Tablo1.** Ürtiker Aktivite Skoru

Skor	Kabarıklık	Kaşıntı
0	Yok	Yok
1	Hafif (<20 lezyon/24 sa)	Hafif (var ama rahatsız edici değil)
2	Orta (20-50 lezyon/24 sa)	Orta (rahatsız edici ama günlük aktivite ya da uykuyu bozmuyor)
3	Şiddetli (>50 lezyon/24 sa veya yaygın birleşen plaklar)	Şiddetli (günlük aktivite veya uykuyu bozuyor)

Doç. Dr. Zafer Türkoğlu, Uzm. Dr. Yavuz Tezcan Dr. Ceyda Gündüzoğlu SBÜ Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, İstanbul  
E-Posta: cemzalu@gmail.com



çümünde kullanılan 23 sorudan ve 6 farklı skaladan oluşan bir indekstir. Her soruya 0-4 arasında puan verilerek hesaplanan skor (Tüm hasta puanları)/(Maksimum olası puan:92)x100 şeklinde yüz puan üzerinden değerlendirilir.

Baiardini ve arkadaşları kronik ürtikerli hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde KÜYKİ'nin hastalığa spesifik bir ölçek olması dolayısıyla özellikle uzun dönem yaşam kalitesi takibinde diğer yaşam kalitesi ölçeklerine göre daha kullanışlı olacağını vurgulamış; KÜYKİ ile diğer yaşam kalitesi ölçekleri korele olduğunu belirtmiş; aynı zamanda hastalık aktivitesi arttıkça KÜYKİ skorunun da arttığını ortaya koymuşlardır.<sup>3</sup> Ülkemizden Kocatürk ve arkadaşları KÜYKİ indeksinin güvenilirliğini saptamışlardır.<sup>4</sup> Ürtikerde tedavi kontrolünde son yıllarda kullanılmaya başlanan "Ürtiker kontrol test" pratik, 4 sorudan oluşan toplamda maksimum 16 puan toplanabilen tedavi takip indeksidir. UKT'yi 12 ve üstü, hastaların tedavilerinde cevap alınmakta olduğunu göstermektedir. UKT 12'nin altı tedavideki cevapsızlığı gösterir.<sup>5</sup>

Tedavinin asıl hedefi semptomların giderilmesidir. Tedavi yaklaşımında öncelikle olası tetikleyici faktörler saptanarak ortadan kaldırılmalıdır.<sup>1</sup> Hastanın kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. ACE inhibitörlerinin, aspirin ve diğer NSAİ ilaçların yasaklanması önemlidir. Analjezik olarak asetaminofen önerilebilir.<sup>6</sup> Opiat ve alkol kullanımının da etyolojide rol oynayabileceği bildirilmektedir.<sup>7</sup> Psödoalerjenlerin ürtikeri tetikleyebileceği için diyetten çıkarılması önerilmektedir fakat bunu kanıtlayan net bir çalışma yoktur.<sup>8</sup>

## Kronik Ürtiker Tedavi Klavuzları

Kronik ürtiker tedavisinde farklı ülkelerin yaklaşımı benzerlik göstermektedir ve ilk basamağı nonsedatif antihistaminikler oluşturmaktadır. \* Antibiyotik: Sülfonamidlerden özellikle trimetoprim sülfometoksazol, kloramfenikol, makrolidler, penisilin, sefalosporin ve kinolonlar neden olur.

## Antihistaminikler

Ürtiker tedavisinde 1950'lerden beri kullanılmaktadır. Eski kuşak antihistaminiklerin (prometazine, difenhidramin, ketotifen, klorfeniramin, hidrokizin ve dozapin) antikolinergik ve santral sinir sistemi (SSS) yan etkileri nedeniyle kronik ürtikerin rutin tedavisinde kullanılmaları önerilmemektedir. Sadece modern ikinci jenerasyon ilaçların temin edilemediği bölgelerde birinci seçenek olarak verilmektedir.<sup>6</sup> İkinci kuşak antihistaminikler güvenli olduğu ve yüksek etkinlik gösterdikleri için tedavide ilk basamakta yer alırlar.<sup>9</sup>

İlk geliştirilen ikinci kuşak antihistaminikler genellikle sedatif antihistaminiklerin metabolitleri olan setirizin, lortidin ve feksafenadindir. Daha sonra akrivastin, azelastin, bepopastatin, bilastin, desloratidin, ebastin, epinastin, levosetrisin, mizolastin, olopatadin, rupatadin listeye eklenmiştir.<sup>9</sup> İkinci kuşak antihistaminikler genellikle iyi tolere edilir ve alımları kolaydır. Hastaların büyük çoğunluğu için günlük tek oral doz yeterlidir. İkinci kuşak antihistaminikler, daha az lipofilik olduklarından kan beyin bariyerinden çok az geçer ve öncelikli olarak periferik H1 reseptörlerine bağlanırlar. Buna bağlı olarak sedatif yan etkileri minimaldir.<sup>10</sup> İkinci kuşak H1 antihistaminiklerin kronik ürtiker tedavisinde ilk basamak olarak kullanılması, semptomların kontrol altına alınmaması durumunda dozun dört kata kadar artırılması önerilmektedir. Tedavinin düzenli kullanılması ve gerekli en düşük dozun verilmesi önemlidir. Tedavide birkaç antihistaminik kombinasyonundan ziyade tek antihistaminik kullanılması ve gerektiğinde doz arttı

rılması önerilmektedir. H2 antihistaminikler de güncellenmiş basamak tedavisinde önerilmemektedir. <sup>6</sup> H2 antihistaminiklerin H1 antihistaminikler ile kombine edildiğinde etkinliklerin daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu durum farmakolojik etkileri nedeniyle H1 antihistaminiklerin kandaki seviyelerini arttırmalarına bağlanmıştır.<sup>9,11</sup>

## Sistemik Kortikosteroidler

Kronik ürtikerde diğer tedavilerle başarı sağlanamadığında kısa süreli olarak (1-10 gün) hastalığı kontrol etmek için verilebilirler, ancak sistemik yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır.<sup>6,11</sup> Sistemik kortikosteroidlerin 20mg/gün-50mg/gün doz aralığında verilmesi önerilmektedir.<sup>11</sup>

## Lökotrien Reseptör Antagonistleri

İkinci kuşak antihistaminik tedavisine yanıt vermeyen kronik spontan ürtiker hastalarında kullanılmaktadır ve genellikle iyi tolere edilirler (<sup>11</sup>). Genel olarak etkinliklerinin antihistaminiklerden düşük bulunduğu, ancak aralarında en etkilisinin montelukast olduğu bildirilmektedir. <sup>7</sup> Basamak tedavisinde 3. basamakta ikinci kuşak H1 antihistaminiklere eklenebileceği belirtilmiştir.<sup>6</sup>

Siklosporin A'nın, tedavi algoritmasında H1 antihistaminiklere cevapsız vakalarda üçüncü basamak tedaviye eklenebileceği bildirilmektedir.<sup>6</sup> Siklosporin, mast hücre mediatörlerinin serbest bırakılması üzerinde direk bir etkiye sahiptir. Siklosporinin H1 antihistaminiklerle kombinasyon tedavisinin etkinliği plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir, ancak yan etkileri dolayısıyla ilk basamakta verilmesi önerilmemektedir.<sup>6,12,13</sup> Yan etkileri arasında renal toksisite, gastrointestinal semptomlar, nörolojik semptomlar, soğuk duyarlılığı, insomnia, hipertrikozis ve gingival hiperplazi bulunmaktadır. Antihistaminik dirençli KÜ'de 3-5 mg/kg doz aralığında, yaklaşık 3 ay önerilmektedir. Bu hastalarda kan basıncı, renal fonksiyonlar, serum ilaç seviyesi ve diğer metabolik faktörler monitörize edilmelidir.<sup>11</sup>

Antiinflatuar tedavi olan Dapsonun nötrofil ağırlıklı ürtiker vakalarında etkinliği varken kanıta dayalı çalışmalar literatürde bu konuda azdır.

## Azotiopürin, Metotreksat, Mikofenalat Mofetil

KÜ'de etkili olan diğer immünsüpresif tedavilerdir.<sup>14</sup> Antiinflatuar özelliği bulunan dapson ve sulfasalazinin kronik ürtikerdeki etkinlikleri sınırlıdır.<sup>15</sup> Fototerapi ve intravenöz immunglobulin tedavilerinin kronik ürtikerde etkili kullanımıyla ilgili bildiriler mevcuttur.<sup>16,17</sup>

Ürtiker tedavilerinde son tedaviler ile birlikte bir algoritmik tedavi şematizasyonu oluşmuştur. Dünya kongresinde Uluslararası Ürtiker ve Anjioödem konsensüsü oluşturulmuştur (Şekil 1).<sup>18</sup> Basamak tedavisine göre ilk başta 2 kuşak antihistaminikler devredeyken 2013 revize kr ürtiker tedavi konsensusunda 3. basamaktaki Lökotrien antagonist ve 4.basamaktaki dapson ve H2 antihistaminik önerileri devre dışı kalmıştır. 4. basamaktaki Omalizumabın revize tedavi konsensusunda 3.basamağa gelmesi önemli bir durumdur (Şekil 2).<sup>1</sup> Bernstein ve ark. 2014 yılındaki çalışması ile Amerikan Dermatoloji Akademisi'nde (AAD) uyarıların tespiti ve engellenmesi ifadesinin, monoterapi dışı H2 antagonist, diğer 2.kuşak antihistaminiklerin ek tedavisi, lökotrien antagonisti, 1.jene-

rasyon antihistaminler tabloya eklenmiştir. Potent antihistaminlerin ( hidrokizin ve doksepin) 3. basamakta bahsedilmesi AAD kriterleri açısından önemlidir. 4. basamakta siklosporin ve omalizumab rehberlere girmiş standart tedavilerdir (Tablo 2).<sup>9</sup>

Kaplan kronik spontan ürtiker tedavisi için birinci basamakta ikinci ve üçüncü kuşak antihistaminleri gerekirse başlangıçta 4 kata kadar yüksek doz alımıyla hastalığı kontrol etmeyi planlamıştır. Daha sonra doz semptomlardaki kontrol ile düşülür. Cevap alınmıyorsa ikinci aşamada Omalizumab 300mg/ ay kullanılır. 2 uygulamalık enjeksiyonla cevap yoksa 3. basamakta siklosporin 200-300 mg/gün dozunda planlanır. 1-3. aşamalar tedavide yetersiz kalırsa; dapson, metotreksat, sülfasalazin, hidrokliklorokin, intravenöz globulin veya plazmaferez gibi seçenekler devreye girer. Literatürde 1. aşamaya %45 hasta 2 aşamaya %65 hasta, aşamaya %81 hasta, 3. aşamaya %65 hasta cevap verirken; 16263 aşamaya %92 hasta cevap vermiştir.<sup>19</sup>

Güney Amerika'da (Meksika-Venezuela-Brezilya, Arjantin) ürtiker klavuzunda 3. aşamada lökotrien antagonist kullanımı, 4. aşamada siklosporin, H2 antihistamin, dapson ve omalizumab kullanımını önerilmektedir (Şekil 3).<sup>20</sup>

Güney Kore'de benzer şekilde bu klavuzu önerilirken steroid 2 haftalık kullanımını etkili, yan etkisi önemsiz sayılacak kadar az ve maliyeti cüzi olarak değerlendirmişlerdir. 3. aşamada 4 kata kadar nonsedatif antihistamine (nsAH) cevap vermeyen olgularda iki haftalık sistemik steroid tedavisi önermişlerdir (Şekil 4).<sup>21</sup>

### Japonya'da Hide ve Ark. Tedavileri:

1. Acil geçici tedavi
2. Primer kısa dönem tedavi
3. Uzun ileri derece tedavi

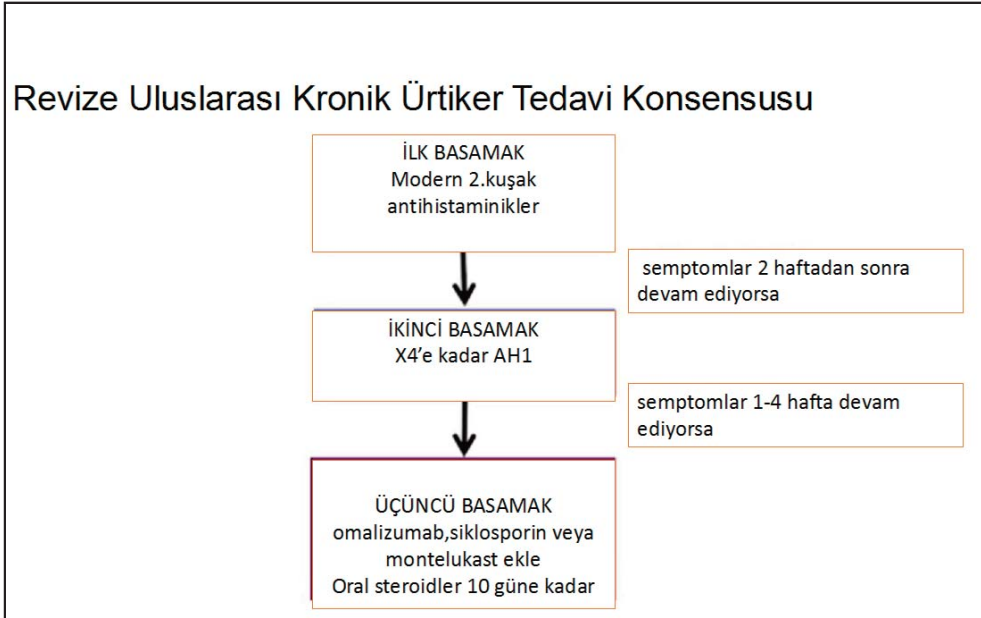
şeklinde değerlendirmektedir. Japonya tedavi algoritmasında antihistaminler, destek tedavileri, oral steroid tedavisi, deneysel tedaviler olmak üzere 4 aşama olarak planlanmaktadır.<sup>22</sup>

Kanada'da Sussman ve ark. ikinci aşamada montelukastı dört kat nsAH'e eklemeyi (Desloratadin 20 mg/gün; setrizin 40mg/gün, montelukast 10 mg/gün maksimum doz) planlamaktadır. 3. aşamada hastanın ikinci basamak tedasına omalizumab veya siklosporin eklenmesi ve de dermatolog, alergolog tarafından takibi önerilmektedir.<sup>23</sup> Hindistan'da Godse ve ark 2013 güncellenmiş revize Uluslararası Konsensus Klavuzunu kullanarak H2 antihistamin, dapson kullanımını klavuzdan çıkarırken; omalizumab ve siklosporini 3. aşamaya getirmişlerdir.<sup>24</sup>

İngiltere'de kronik ürtikerde İngiltere Allerji ve Klinik İmmunoloji Derneği ( BSACI 2015) tetikleyicilerin tespiti, eğitimle bu tetikleyicilerin engellenmesine önem vermiştir. İkinci aşamada ek bir antihistamin kullanımı, antilökotrien veya anjiödem varsa traneksamik asidi önermektedirler. 4. aşamada immunomodülatuar olarak (omalizumab, siklosporin) klavuzda girmiştir (Şekil 5).<sup>25</sup> Grattan ise benzer mekanizmaya anjiödem için 0.5 mg/kg pulse steroid 3 gün ile araya girmeyi; otoimmün ürtiker saptanırsa siklosporin, mikofenolat mofetil veya metotreksatı önermektedir. Şiddetli kronik spontan ürtiker de ise direkt omalizumab tedavide ön planda düşünülmektedir. Traneksamik asit tedavisinin ürtiker



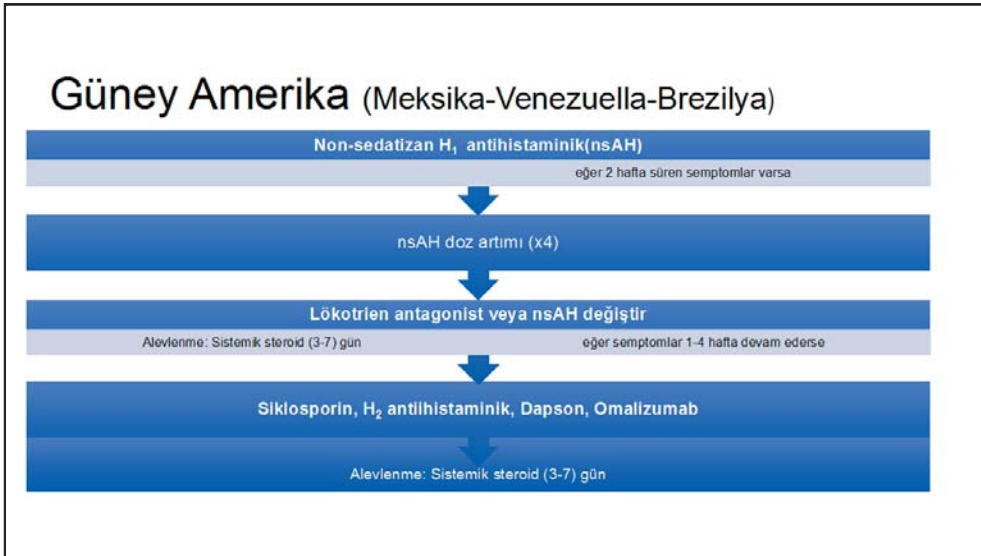
Şekil 1. Uluslararası ürtiker ve anjioödem konsensusu/Dünya görüşü



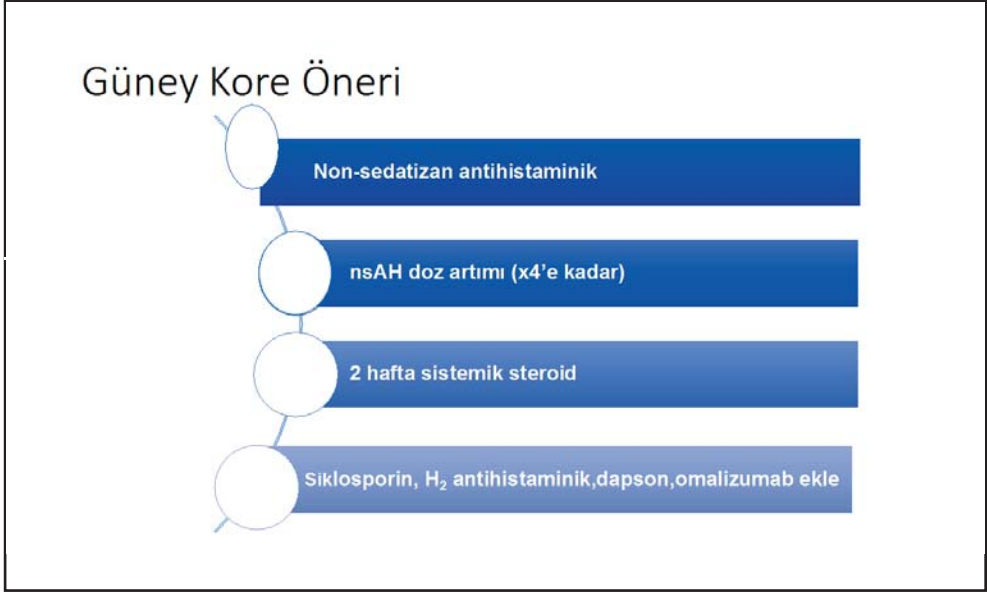
Şekil 2. Revize uluslararası kronik ürtiker konsensusu

**Tablo 2.** Amerikan Dermatoloji Akademisi Ürtiker Tedavi Klavuzu

<b>BASAMAK-4: Alternatif bir ajan ekle</b>
•Omalizumab veya siklosporin
•Diğer antiinflamatuvar, immunsupresanlar veya biyolojikler
<b>BASAMAK-3</b>
Potent antihistaminlerin dozunun artırılması. (hidroksizin veya doksepin gibi)
<b>BASAMAK-2: Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası</b>
•Basamak birde kullanılan ikinci kuşak antihistaminlerin doz artımı
•Diğer ikinci kuşak antihistaminleri ekleme
•H <sub>2</sub> antagonistleri ekleme
•Lökotrien antagonistleri ekleme
•Birinci kuşak antihistaminlerin (sedatif) gece eklenmesi
<b>BASAMAK-1</b>
•İkinci kuşak antihistaminlerle monoterapi
•Uyaranların (NSAİ gibi) ve eğer fiziksel ürtiker/anjioödem mevcutsa ilişkili fiziksel faktörlerin engellenmesi.
•Tedaviye hastanın, hastalık şiddetine göre ve daha önceki tedavi öyküsüne göre olan basamaktan başla.
•Her seviye basamak yaklaşımında ilaçların tolerans ve etkisi değerlendirilecek.
•Tedavide basamak düşmek, hastanın ürtiker/anjioödem kontrolü sağlanırsa uygundur.



**Şekil 3.** Güney Amerika (Meksika, Venezuela, Brezilya, Arjantin) ürtiker tedavi klavuzu



**Şekil 4.** Güney Kore ürtiker tedavi klavuzu

plağı olmayan reküran anjioödemli olan hastalarda tedavide düşünülmesi önerilmektedir.<sup>26</sup>

Avrupa'da Almanya başta olmak üzere 2013 EAACI/ GA2LEN /EDF/ WAO ürtiker tavsiyesinde dapson ve H2 antihistaminler kalkmış; omalizumab 3. basamak tedavide yer bulmuştur (Şekil 6).<sup>1</sup> 2016 güncel klavuzda 3. aşamada antihistaminige omalizumab ekleme şeklinde tedavi planlanırken montelukast klavuzdan çıkarılmıştır (Şekil 7).<sup>26</sup>

Türkiye'de Kocatürk ve ark.'nın hazırladığı 2016 klavuzunda ikinci bir yüksek doz antihistamin ilaç kullanımını, gerekirse lökotrien antagonisti ekleme tedavisi ise ilk iki aşamada önerilmektedir. 3 aşamada cevapsız olgularda omalizumabı, 4. aşamada ise 4 ay sonra kontrol sağlanamayan vakalarda omalizumab doz artımı, siklosporine geçiş ve mevcut tedaviye siklosporin ekleme önerilmiştir (Şekil 8).<sup>27</sup>

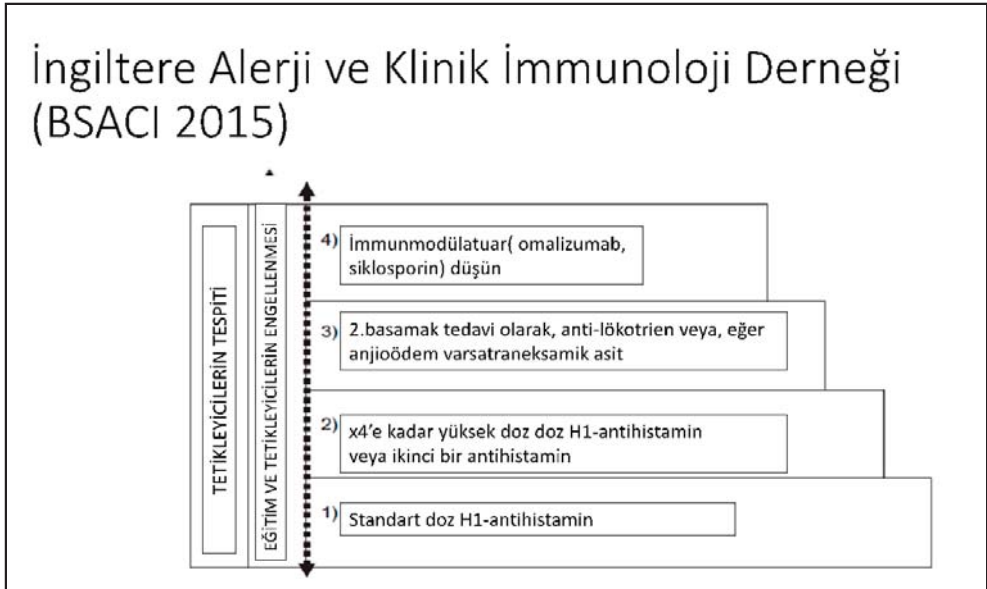
NICE çalışmasında omalizumabın 12 yaş üstü kronik spontan ürtiker hastalarında tedaviye ek olarak UAS7>28 ise ve nsAH ve lökotrienler ile cevap alınmamışsa başlanması gerektiği vurgulanmıştır. Omalizumabın 4. dozdam önce UAS7 16 ise ya da 6 dozdan sonra cevap alınmamışsa sonlandırılması önerilmiştir. Omalizumabın tekrar başlama kriteri UAS7>16 skorlu hastalardır.<sup>28</sup>

Kronik ürtikerde klavuz dışı da birçok tedavi yöntemi bulunmaktadır.<sup>26</sup>

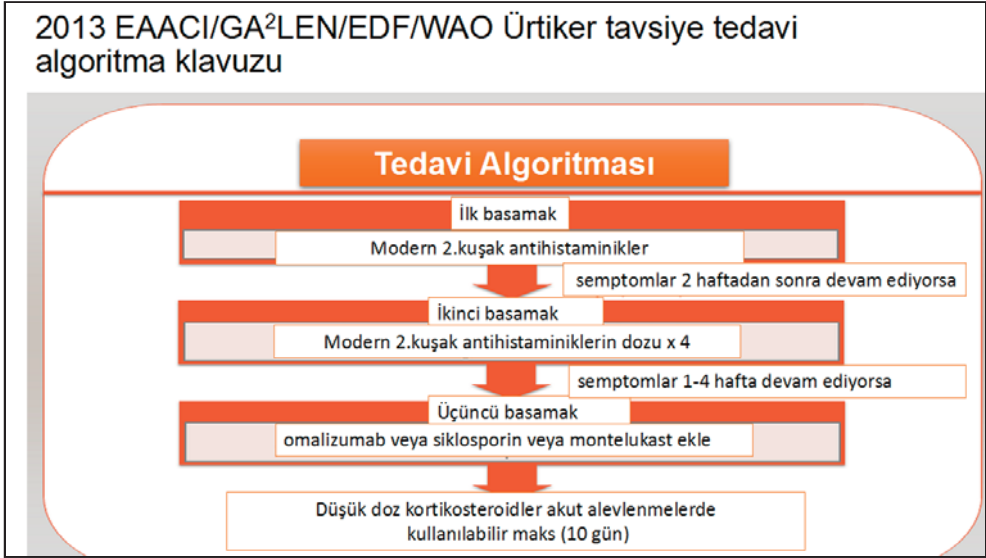
Tedavide yeni geliştirilen ilaç molekülleri yakın gelecekte cevapsız olgularda seçenek olacaktır.

## Kaynaklar

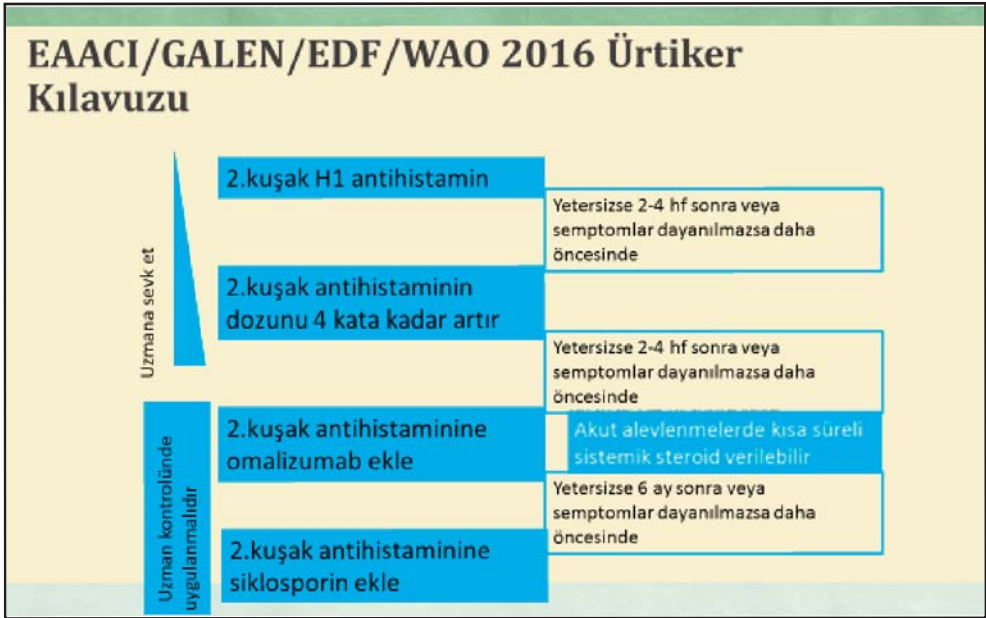
1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, ve ark. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy 2014; 69: 868-887.
2. Stull DE, McBride D, Gimenez-Arnau A, ve ark. Categorical Health States In Chronic Spontaneous Urticaria (Csu) Based On The Weekly Urticaria ActivityScore (Uas7): Are They Distinct, Discriminative, And Reproducible? Value Health 2014; 17: A611.
3. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, ve ark. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). Allergy 2005; 60: 1073-1078.
4. Kocaturk E, Weller K, Martus P, ve ark. Turkish version of the chronic urticaria quality of life questionnaire: cultural adaptation, assessment of reliability and validity. Acta Derm Venereol 2012; 92: 419-425
5. Weller, K., Groffik, A., Church, M. K.ve ark.(2014). Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. J Allergy Clin Immunol 133, 1365-1372.
6. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 645-657



Şekil 5. İngiltere Alerji ve İmmunoloji Derneği ürtiker klavuzu (BSACI 2015)

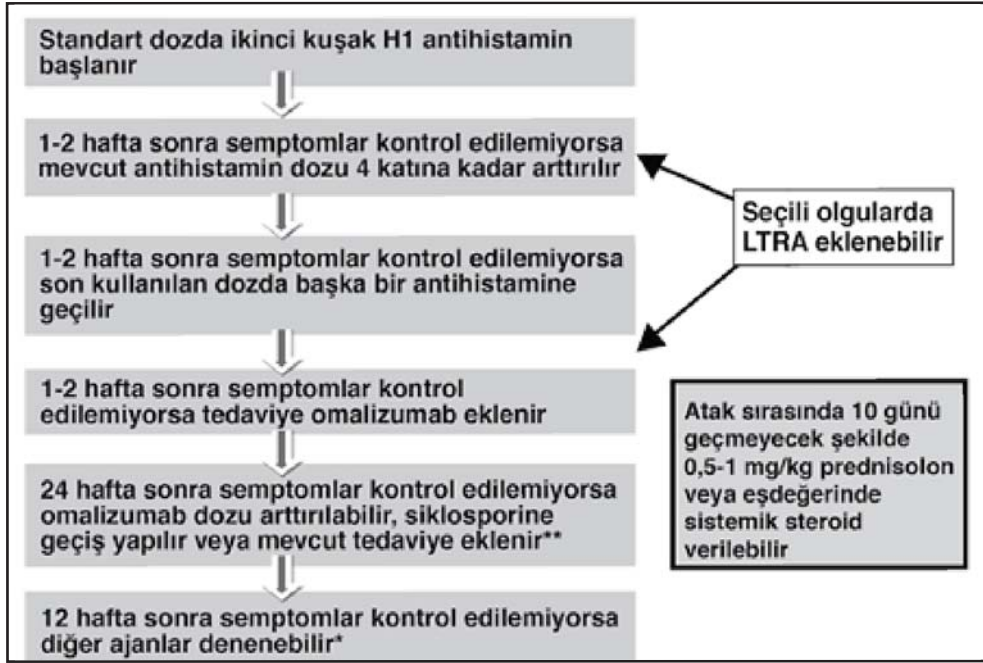


Şekil 6. (EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO klavuzu tedavi algoritması )



Şekil 7. EAACI/GALEN/EDF/WAO 2016 ürtiker klavuzu





**Şekil 8.** Türkiye ürtiker tanı ve tedavi kılavuzu-2016

7. Taşkın B, Eriş Eken Z, Alper S: Kronik spontan ürtikerde tanı ve tedavi yaklaşımları. T Klin J Dermatol-Special Topics 2015; 8: 20-25.
8. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 465-474.
9. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, ve ark. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. J Allergy Clin Immunol 2014 May; 133: 1270-1277.
10. Grattan C, Black AK. Dermatology. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, SchafferJV. Urticaria and angioedema. 3. Baskı. Elsevier Publishing. 2012: 261-276.
11. Charlesworth EN. Urticaria and anjioedema: a clinical spectrum. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 76: 484-489.
12. Grattan CEH, O'Donnell BF, Francis DM, ve ark. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. Br J Dermatol 2000; 143: 365-372.
13. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P, Neo ISG. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol 2006; 55: 705-709

14. Sanchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, et al: Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012; 5: 125-147.
15. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;3 4: 105-116.
16. Berroeta L, Clark C, Ibbotson SH, Ferguson J, Dawe RS. Narrow-band (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 97-98.
17. Pereira C, Tavares B, Carra G, ve ark. Lowdose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39: 237-242.
18. Zuberbier, Torsten. "A Summary of the New International EAACI/GA 2 LEN/EDF/WAO Guidelines in Urticaria." *World Allergy Organization Journal* 5.1 (2012); S1.
19. A.P.Kaplan. Therapy of chronic urticaria: a simple, modern approach. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 419-425.
20. Maspero, J, Cabrera, H, Arduoso, L, ve ark. Guia Asociacion Argentina de Alergia e Inmunologia Clinica (AAAeIC); Sociedad Argentina de Dermatologia 2014; 74: 1-53.
21. Choi, S.; Baek, H.: Approaches to the diagnosis and management of chronic urticaria in children. *Korean J Pediatr* 2015; 58: 159-164.
22. Hide M, Hiragun T. Japanese guidelines for diagnosis and treatment of urticarial in comparison with other countries. *Allergol Int* 2012; 61: 517-527.
23. Sussman G, Hebert J, Gulliver W, ve ark. Insights and advances in chronic urticaria: a Canadian perspective. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015; 11: 7.
24. Godse K, Rajagopalan M, Girdhar M ve ark. *Indian Dermatol Online J* 2016; 7: 6-11.
25. Powell RJ, Leech SC, Till S, ve ark. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 547-565.
26. Grattan CEH. The ins and outs of urticaria management. Presented at: Global Urticaria Forum December 2016; Berlin.
27. Kocatürk EG, Aktan S, Atakan N, ve ark. The Turkish Guideline for the Diagnosis and Management of Urticaria-2016. *TURKDERM* 2016; 50: 82-98.
28. NICE. (National Institute for Health and Care excellence) 2015 nice.org.uk/guidance/ta 339.



## Atopik Dermatit ve Ürtiker

# Kronik Ürtikerde Omalizumab: Klinik Etkinlik ve Güvenilirlik

Selda Pelin Kartal

### Giriş

Omalizumab, IgE'ya karşı Ig G yapısında humanize monoklonal antikordur (Anti IgE). Kronik Spontan Ürtikerde lisans alan ilk biyolojik tedavi ajanıdır. IgE ağır zincirine bağlanır. Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş bir biyoteknoloji ürünüdür. % 95 insan, % 5 sıçan (antijeni bağlama yeri) kökenlidir bu nedenle de immün yanıtı tetiklemediği düşünülmektedir.<sup>1-5</sup>

Serbest IgE'nin Cε3 bölümüne bağlanarak IgE'nin mast hücre ve bazofillerde bulunan yüksek afiniteli IgE reseptörlerine (FcεRI) bağlanmasını engeller. Böylelikle bu reseptörlerde down regülasyon olur. Bu reseptörlerde down regülasyon olması mast hücre ve bazofillerde stabilizasyona neden olur ve mast hücre degranülasyonu azalır ya da durur. Kronik spontan ürtikerde lisans alan ilk biyolojik tedavi ajanıdır.

Omalizumab parenteral uygulanır. Subkutan enjeksiyonundan 6-8 gün sonra tepe serum konsantrasyonuna ulaşır ve ve RES hücrelerince endositoz ve intrasellüler parçalanma ile elimine edilir. Serbest IgE'de maksimum baskılanma enjeksiyondan 3 gün sonra görülür. 4 haftada bir yapıldığında tedavi boyunca IgE seviyeleri baskılanmış kalır. Tedavinin sonlandırılmasından sonraki 16 hafta içinde serbest IgE seviyeleri tedavi öncesi değerlere yükselir. Total IgE seviyeleri, omalizumab+IgE immün komplekslerinin oluşumu nedeniyle artar. 16 haftalık tedavisiz takip döneminde eski değerine döner.<sup>6-11</sup>

Omalizumabın ürtikerdeki etki mekanizmasının astımdaki etkisinden daha farklı olduğu düşünülmektedir. Omalizumabın kronik ürtikerdeki etkilerinin sadece serbest Ig E düzeyini düşürmek olmadığı, aynı zamanda mast hücre, bazofil ve dendritik hücre down regülasyonu yaptığı, sitokin salınımını azalttığı, TPO gibi otolog antijenlere karşı gelişmiş antikörler için bir kapan görevi yaptığı, deride antinflatuar etki gösterdiği ve vazopermeabiliteyi azalttığı düşünülmüştür.<sup>9-15</sup>

Omalizumab kronik ürtikerde kullanılmadan önce astımda onaylı idi ve kullanımına ait çoğu tecrübe astım hastalarındaki kullanımından kaynaklanmaktadır. Omalizumab, 2003 yılında ABD'de orta/şiddetli astımı olan 12 yaş üzeri çocukta, 2005 yılında Avrupa'da şiddetli alerjik astımda 6 yaş üzeri hastalarda onay aldı. Türkiye'de astımda 2006'da onay aldı, 2008'de de geri ödemeye girdi. Astımda dozu Ig E düzeyi ve vücut ağırlığına göre hesaplanmaktadır.

Omalizumabın Kronik İdiyopatik Ürtiker'de başarılı kullanımı ile ilgili ilk yayınlar 2006 yılında olgu bildirimleri şeklindedir. Araştırmacının başlattığı "Yüksek afiniteli anti-IgE

---

Doç. Dr. Selda Pelin Kartal, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi,  
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Ankara  
E-Posta: pelin@dr.com

monoklonal antikor geliştirme programı'nın farmakoloji ve otoimmünite çalışmaları 2007'de tamamlandı. Amerika ve Avrupa Sağlık Otoritelerinin (FDA ve EMA) bilimsel değerlendirmeleri 2009 ve 2010'da tamamlandı. Faz II çalışmaları (MYSTIQUE4 ve X-CUI-SITE5) olumlu sonuçlandı. Faz III çalışmaları (ASTERIA I6-ASTERIA II7-GLACIAL8) 2013'te tamamlandı.<sup>1-5</sup>

2014 yılında FDA ve EMA tarafından ABD ve Avrupa'da antihistaminik tedavisine dirençli kronik spontan ürtikerli 12 yaş üzeri hastalar için onay aldı. Lisanslı dozu Avrupa'da 4 haftada bir 300mg, ABD'de 4 haftada bir 150 veya 300mg'dır. 30 Ağustos 2014 tarihli SUT tebliğinde geri ödeme listesine alındı. Buna göre;

Daha önce en az 6 ay süreyle antihistaminik tedavisine yanıt alınamamış hastalara,

Üniversite ve eğitim araştırma hastanelerinde dermatoloji/allerji/immünoloji bölümlerinden en az birinin bulunduğu 3 hekimlik Sağlık Kurulu Raporu ile verilir.

Rapor süresi 3 ayı geçemez, ikinci 3 aylık tedavi verilebilir ve toplam 6 aylık bir tedavi planlanır. Nüks durumunda tekrar 6 ay aynı koşullarda tedavi tekrarlanabilir.

Reçeteler de dermatoloji/allerji/immünoloji hekimleri tarafından yazılır.

SUT'e göre tedavi dozu Ig E düzeyi ve hasta kilosundan bağımsız olarak 4 haftada 1, 300 mg (1x2 flakon)'dur. Daha yüksek dozlar endikasyon dışı onayı ile verilmektedir.

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO kılavuzu önerisi ile 7 günlük ürtiker aktivite skoru ile değerlendirilir (UAS7) (Tablo 1). Buna göre kabarıklık ve kaşıntı için şiddetine göre 0-3 arasında ayrı ayrı puan verilir ve iki değer toplanır. Bir günde maksimum 6 puan alınır. 7 günde de maksimum 42 puan alınır. Tablo 2'de puana göre klinik şiddet değerlendirmesi gösterilmiştir.<sup>1</sup>

**Tablo 1.** UAS7 Skorunun Değerlendirilmesi

Kabartı (Şişlik) (Her 24 saatte)				Kaşıntı			
Yok	Hafif (<20)	Orta (20-50)	Ağır (>50 veya geniş birleşmiş kabartı alanları)	Yok	Hafif (var ama rahatsız etmiyor ya da sıkıntı yaratmıyor)	Orta (sıkıntı yaratıyor ama günlük aktivite ya da uykuyu etkilemiyor)	Ağır (normal günlük aktivite ya da uykuyu bozacak kadar şiddetli kaşıntı)

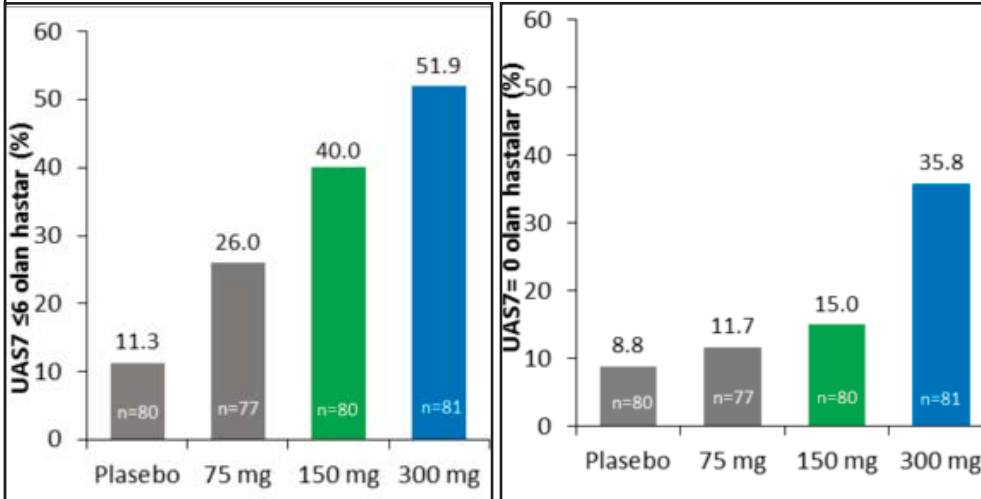
**Tablo 2.** UAS Skorlaması ve Skorlara Göre Klinik Şiddetinin Belirlenmesi

Skor	Kabarıklık	Kaşıntı
0	Yok	Yok
1	Hafif (<20)	Hafif
2	Orta (20-50)	Orta
3	Şiddetli (>50)	Şiddetli

Hastanın Adı Soyadı: _____									
Alınan Ürtiker Tedavisi (mevcut ise): _____									
Gün	Tarih (Gün-Ay-Yıl)	Kabartı (Şişlik) (Her 24 saatte)				Kaşıntı			
		Yok	Hafif (<20)	Orta (20-50)	Ağır (>50 veya geniş birleşmiş kabartı alanları)	Yok	Hafif (var ama rahatsız etmiyor ya da sıkıntı yaratmıyor)	Orta (sıkıntı yaratıyor ama günlük aktivite ya da uykuyu etkilemiyor)	Ağır (normal günlük aktivite ya da uykuyu bozacak kadar şiddetli kaşıntı)
1	____/____/____	0	↓	2	3	0	1	2	3
2	____/____/____	0			3	0			3
3	____/____/____	0			3	0			3
4	____/____/____	0			3	0			3
5	____/____/____	0			3	0			3
6	____/____/____	0			3	0			3
7	____/____/____	0			3	0			3
Skor hekiminiz tarafından hesaplanmaktadır		Toplam kabartı şiddet skoru (0-21):				Toplam kaşıntı şiddet skoru (0-21):			
		21				12			
UAS7 (0-42): 42									

Şekil 1. Doldurulmuş bir UAS7 örneği gösterilmiştir

Klinik etkinliği Faz III çalışmalarda gösterilmiştir. UAS7'de 6'dan küçük skor "hastalığın kontrol altında" olduğunu ifade ederken, 0 değeri semptomsuzluğu göstermektedir (Şekil 1 ve 2).



Şekil 2. Asteria 1 çalışması. Doza göre semptomsuz hasta yüzdesi

**Tablo 3.** Faz III Çalışmaları Özet Tablo.

	<b>ASTERIA I</b>	<b>ASTERIA II</b>	<b>GLACIAL</b>
<b>Hasta Sayısı</b>	318	322	335
<b>Tedavi Süresi (Hafta)</b>	24	12	24
<b>Tedavi Sonrası Takip</b>	16	16	16
<b>Doz (mg/ 4 hafta)</b>	75-150-300	75-150-300	300

Faz III çalışmaları sonuçları 2. hafta cevaplarına göre değerlendirilmiştir (Tablo 3). Buna göre;

- Enjeksiyondan sonraki ilk günlerden itibaren UAS'ta belirgin ↓
- Etkinlik doza bağlı ve en etkili doz 300 mg'dır.
- 300mg anjiödem de kontrol altına alan dozdur
- Tedavi süresince devam eden bir etkinlik vardır
- Plaseboya benzer minimal yan etki gözlenmiştir (Tablo 4).

Ürtiker faz çalışmalarında bildirilen anaflaksi olmaması, anaflaksi görülen hastaların da şiddetli allerjik astımı olan hastalar olması nedeniyle (insidansı % 0.2), enjeksiyondan sonra literatürde önerilen hasta gözlem süresi ilk 3 enjeksiyonda 2 saat, sonrakilerde 30 dakikadır.<sup>12-18</sup>

Omalizumab tedavisinde tedaviyi sonlandırma kriterleri yoktur. Klinik çalışmalar genellikle 6 aylık tedavi sonuçlarıdır. Spontan remisyon da göz ardı edilemediğinden, 6 ay sonra tedavi sonlandırılıp tekrar değerlendirme önerilir. Hastalık 300 mg ile kontrol altına alınmaz ise 450 ya da 600mg dozu uygulanabilir. Hastalık kontrol altına alındıktan sonra doz araları açılarak ya da doz düşülerek hastalık kontrol altına alınabilir. Tam remisyondan sonra relaps genellikle 2-10. Haftalarda görülmektedir. Relaps durumunda tedaviye cevap verilen dozda tekrar başlamanın etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>19-21</sup>

**Tablo 4.** Omalizumab Yan Etkiler

	<b>Omalizumab</b>	<b>Plasebo</b>
<b>Sinüzit</b>	%4.9	%2.1
<b>Viral Üsye</b>	%0.5	%0
<b>Artralji</b>	%2.9	%0.4
<b>Başağrısı</b>	%6.1	%2.9
<b>Öksürük</b>	%2.2	%1.2

2003-2011 yılları arasında astım hastalarında omalizumab ile ilgili yapılan 67 çalışmaya göre;

4254 hastada 14 kanser vakası, plaseboda da 11 kanser vakası tespit edilmiş olup anlamlı bir fark olmadığından, EXCELS14 çalışmasında da tedavi alan grupta kanser oranı benzer olduğundan omalizumabın kanser riskini artırmadığı görüşü vardır. Gebelik kategorisi B'dir. Süte geçtiği için emzirme döneminde önerilmez.<sup>14-21</sup>

## Kaynaklar

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, ve ark. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868-887.
2. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci* 2014; 73: 57-62.
3. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, ve ark. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 101-109.
4. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, ve ark. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368: 924.
5. Lowe PJ, Tannenbaum S, Gautier A, Jimenez P. Relationship between omalizumab pharmacokinetics, IgE pharmacodynamics and symptoms in patients with severe persistent allergic (IgE-mediated) asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 61-76.
6. Zhao, Z., Ji, C., Yu, W., ve ark. and Maurer, M. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1742-1750.
7. Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients. *Br J Dermatol* 2016; 175: 404-406.
8. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 337-342.
9. Saini SS, MacGlashan DW, Sterbinsky SA, ve ark. Down-regulation of human basophil IgE and FcεR1 alpha surface densities and mediator release by anti-IgE infusions is reversible in vitro and in vivo. *J Immunol* 1999; 162: 5624-5630.
10. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, ve ark. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 567-573.e1.
11. Maurer M, Church MK, Marsland AM, ve ark. Questions and answers in chronic urticaria: where do we stand and where do we go? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 7-15.



12. Kupryś-Lipińska I, Tworek D, Kuna P. Omalizumab in pregnant women treated due to severe asthma: two case reports of good outcomes of pregnancies. *Postepy Dermatol Alergol* 2014; 31: 104.
13. Hirashima J, Hojo M, Iikura M, ve ark. [A case of an asthma patient receiving omalizumab during pregnancy]. *Alerugi* 2012; 61: 1683.
14. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, ve ark. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 407.
15. Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, Schwartz LB, Simons FE, Wallace DV; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1373-1377.
16. Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, ve ark. Clinical practice guideline for diagnosis and management of urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016; 34: 190-200.
17. Metz, M., Ohanyan, T., Church, M. K., and Maurer, M.: Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Derm* 2014; 150; 288-290
18. Price KS, Hamilton RG. Anaphylactic reactions in two patients after omalizumab administration after successful long-term therapy. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 313-319.
19. Kim HL, Leigh R, Becker A. Omalizumab: Practical considerations regarding the risk of anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 32.
20. Giménez-Arnau AM. Omalizumab for Treating Chronic Spontaneous Urticaria: an Expert Review on Efficacy and Safety. *Expert Opin Biol Ther* 2017 Jan 26. doi:10.1080/14712598.2017.1285903.
21. Giménez-Arnau AM, Toubi E, Marsland AM, Maurer M. Clinical management of urticarial using omalizumab: the first licensed biological therapy available for chronic spontaneous urticarial. *J Eur Acad Derm Venereol* 2016; 30: 25-32.

## Büllü Hastalıklar

# Pemfigusda Klasik Tedavi

**Mukaddes Kavala**

## Giriş

Pemfigus tedavisinde temel amaç önce hastalığı kontrol altına almak, büllöz deri ve mukozal lezyonlarını iyileştirerek bunlara bağlı fonksiyonel bozuklukları en aza indirmek, ardından uzun vadede nüksleri önlemek ve hastaları kortikosteroid ve immünsüpresif ilaçlara bağlı gelişen yan etkilerden korumaktır.<sup>1</sup> Pemfiguslu hastalar tedaviyi zorlaştıracak farklılıklar gösterir. Pemfigusda hastalığın şiddeti ve tedaviye yanıt değişkendir. Hastalar hafif formdan orta şiddetli veya şiddetli forma doğru kayabilir veya her hastada standart tedavi ile aynı yanıt alınmayabilir. Ayrıca komplikasyonların varlığı yapılacak tedaviyi sınırlandırabilir. Bu nedenle pemfiguslu hastalarda tedavi öncesi bu risk faktörleri ve potansiyel komorbiditelerin araştırılması ve tedavinin hastanın yaşı ve durumu göz önüne alınarak 'hastaya özgü' olacak şekilde düzenlenmesi gerekir. Bütün pemfigus formlarında altta yatan patogenez epidermal keratinositler üzerinde bulunan desmozal proteinlere karşı gelişen otoantikörler olduğu için tedavi primer olarak antikör üretiminin baskılanmasında dayanır.<sup>2</sup> Tedavide amaç önce yüksek dozlarla hastalıkta remisyon sağlamaktır; bunu sistemik tedavinin kademeli olarak azaltılarak devam ettiği idame tedavisi takip eder.<sup>1</sup> Pemfigusun klasik tedavisinde sistemik kortikosteroidler ile immünsüpresif ve antiinflamatuvar etki gösteren adjuvan ilaçlar kullanılır.<sup>1</sup>

## Sistemik Kortikosteroid Tedavisi

Kortikosteroidler otoantikör seviyelerini azaltan en etkili ilaçlardan biri olduğu için pemfigus tedavisinde ilk seçenektir. Kortikosteroidler proinflamatuvar ve immünsüpresif etki gösterirler. Dolaşımdaki T lenfositleri azaltarak, T lenfositlerin antijenlere karşı cevabını azaltırlar, aynı zamanda antikör üretiminde de azalma sağlarlar. Bu ilaçların uzun süreli ve yüksek doz kullanılmaları başta osteoporoz, osteonekroz, hiperglisemi ve hipertrigliseridemi olmak üzere çeşitli ciddi yan etkilere neden olur. Pemfigusda tedaviye prednisolon ile başlanması önerilmektedir.<sup>1</sup> Tedavide sorun düşük ya da yüksek dozla başlayıp başlamamaktır. Geçmişte başlangıç dozu olarak günde 120-180 mg prednisolon gibi morbidite ve mortaliteyi artırıcı yüksek dozlar kullanılmıştır.<sup>3</sup> Ancak randomize kontrollü çalışmaların değerlendirildiği sistemik bir derlemede günde 60 mg başlangıç dozu ile 120 mg prednisolon arasında remisyon ve nüks açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>4</sup> 2015 yılında Avrupa dermatoloji Formu ve Avrupa Dermatoloji ve Veneroloji Akademisi'nin ortak yayımladıkları yönetmeliğe göre pemfigusda prednisolon başlangıç dozu 0,5-1,5 mg/kg/gün olarak önerilmiştir. Hastalık 2 haftada kontrol altına alınmazsa doz 2mg/kg'a yükseltilebilir. Tedavide remisyon sağlandığında ve idame tedavisi ile lezyonların çoğu iyileştiğinde doz %25 azaltılabilir. Bu %25'lik doz azaltımı 2 haftada bir yapılabilir ve günlük doz 20 mg'ın altına ulaştığında doz azaltımının daha yavaş.<sup>4</sup> haftada bir 5 mg gibi yapılması gerekir. Hastalık kontrol altına alındıktan sonra kortikosteroid dozu düşülürken has-

---

Prof. Dr. Mukaddes Kavala, *Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Kars*

E-Posta: mukaddeskavala@yahoo.com

tada 3'den az yeni lezyon çıkarsa bir önceki doza, 3'den fazla lezyon oluşursa iki önceki doza geri dönülür ve lezyonlar iyileşene kadar bu dozla tedaviye devam edilir; sonra tekrar doz azaltımına başlanır. Eğer hastalık kontrol edilemezse başlangıç dozuna geri dönülür.<sup>1</sup> Hastalarda günde 100 mg'dan fazla prednisolona ihtiyaç varsa pulse kortikosteroid tedavisi yapılabilir.

### Pulse Kortikosteroid Tedavisi

Pulse tedavi yüksek doz kortikosteroidlerin oral veya IV infüzyon yolla kısa süreli kullanımıdır. Hastalığı hızla kontrol altına almak ve ilaçların yan etkilerinden korunmak amacıyla uygulanan bu tedavi kortikosteroidlere ek olarak verilir. Genellikle 2-3 haftada bir, 3 gün üst üste, 100mg IV deksametazon olarak uygulanır.<sup>5</sup> Geçmişte daha sık kullanılan bu tedavi ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Pemfigus vulgarisli hastalarda yüksek doz oral prednisolon ile oral prednisolon ve IV betametazon kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, pulse protokol ile hastalarda daha kısa sürede remisyon sağlandığı ve oral steroid monoterapisine göre yan etkilerin daha az olduğu bildirilmiştir.<sup>6</sup> Yeni tanımlı pemfigus vulgarisli hastalarla yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ise oral prednisolon, azotiopürin ve IV pulse deksametazon kombinasyonunun, oral prednisolon ve immünsüpresif ajanla yapılan konvansiyonel tedaviden üstün olmadığı bildirilmiştir.<sup>7</sup> Pulse tedavi genellikle dirençli pemfigusda başka seçenek yoksa denenebilir.<sup>1</sup>

### Adjuvan Tedaviler

Adjuvan tedaviler pemfigusda hastalığın şiddetine göre tedavinin başında veya kortikosteroidlerin kontrindike olduğu durumlarda tedaviye eklenir.<sup>1</sup> Her ne kadar kortikosteroid ve adjuvan birlikteliğinin steroid monoterapisinden üstün olduğu tartışmalı olsa da, araştırmaların çoğu steroid koruyucu etkilerinin olduğunu göstermektedir.<sup>8,9</sup> Pemfigusda adjuvan olarak kullanılan azotiopürin ve mikofenolat mofetil ilk seçilecek ajanlar iken, siklofosamid, dapson ve metotreksat ikinci sırada yer alırlar.<sup>1</sup> Son yıllarda pemfigusda adjuvan tedavinin rolünün araştırıldığı sistematik bir derleme ve meta-analizde, azotiopürin, mikofenolat mofetil, siklofosamid, siklosporin, intravenöz immünglobülin, plazma değişimi ve infliximab gibi adjuvanların remisyon sağlamada yararlı olmadığı ancak nüks riskini %29 azalttığı sonucuna varılmıştır.<sup>10</sup>

### Azotiopürin

Bir pürin analogu olan azotiopürin DNA replikasyonunu bloke ederek immünsüpresif etki gösterir. İlacın metabolize olmasını sağlayan tiopürinmetil transferaz (TPMT) enzim aktivitesine göre günde 1-3mg/kg kullanılır. TPMT enzim düzeyi yüksek ise 2.5mg/kg/gün; orta veya düşük ise 0,5-1.5mg/kg/gün olarak önerilir. TPMT enzimi aktif olmayan hastalarda kullanılmaz. Tedaviye günde 50mg ile başlanmalı, idyosinkratik reaksiyon gelişmezse, 1 hafta sonra doz artırılmalıdır. Azotiopürine bağlı en sık görülen yan etkiler kemik iliği supresyonu, hepatotoksisite, bulantı, kusma, pankreatit ve artraljidir. Bir çalışmada oral prednisolona adjuvan olarak azotiopürin eklenmesinin steroid dozunu azaltmada plaseboya göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>11</sup> Pemfigus vulgarisde prednisolon, prednisolon ve azotiopürin, prednisolon ve mikofenolat mofetil ve prednisolon ile IV pulse siklofosamidin etkilerinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, prednisolonun etkisinin adjuvan kullanımı ile arttığı, azotiopürin ile daha düşük kümülatif steroid dozları ile remisyon sağlandığı ve en etkili adjuvanın azotiopürin olduğu bildirilmiştir.<sup>12</sup> Tek

başına kortikosteroid ile kortikosteroid ve adjuvan azotiopürinin yan etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmada adjuvan azotiopürin tedavisinin yan etkilerinin steroid monoterapisinden daha az olduğu gösterilmiştir.<sup>13</sup>

### Mikofenolat Mofetil

Pürin sentezini T ve B lenfositlerinde inhibe ettiğinden daha güvenilir bir immünsüpresif olarak kabul edilir ve azotiopürin kullanılmayan hastalarda adjuvan olarak tedaviye eklenir. Optimal doz 2gr/gündür. Gastrointestinal yan etkileri önlemek için doz haftada 500mg arttırılarak günlük doza ulaşılır. Dispepsi, bulantı, diyare, revesibel myelosupresyon gibi minimal yan etkiler görülür.<sup>1</sup> Etkinliği tartışmalıdır. Kortikosteroidler ile birlikte kullanıldığında steroid dozunu azaltıcı etki gösterdiği bildirilmiştir.<sup>1</sup> Hafif ve orta şiddetli pemfigus vulgarisli hastalarla yapılan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada ise kortikosteroide adjuvan olarak mikofenolat mofetil eklenmesinin kortikosteroid ve plaseboya kıyasla üstün olmadığı gösterilmiştir.<sup>14</sup> Tek başına kortikosteroid ile kortikosteroid ve mikofenolat mofetil birlikteliği karşılaştırıldığında, adjuvan mikofenolat tedavisi ile kümülatif steroid dozu ve etkinlik açısından bir fark bulunmamıştır.<sup>15</sup> Azotiopürin ve mikofenolat mofetilin karşılaştırıldığı prospektif kontrollü bir çalışmada, iki adjuvan arasında kümülatif steroid dozu, etkinlik ve yan etki açısından anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir.<sup>16</sup> Mikofenolat mofetilin prednisolonla birlikte daha çok nüks görülen veya önceki tedavilere cevap vermeyen dirençli hastalarda yararlı olabileceği bildirilmiştir.<sup>17</sup>

### Siklofosfamid

Alkileyici bir ajan olan siklofosfamid DNA'ya bağlanarak hücre siklusunu durdurur ve apoptozu artırır. 500mg IV infüzyon şeklinde veya 2mg/kg/gün oral olarak kullanılır. Hepatotoksisite, myelosupresyon, hemorajik sistit, infertilite ve mesane kanser riskinde artış gibi yan etkiler kullanımını sınırlandırmaktadır.<sup>1</sup> Yeni tanıli pemfigus vulgarisli hastalarda prednisolon monoterapisi ile prednisolon ve oral siklofosfamid ve prednisolon-siklosporin birlikteliğinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, üç grup arasında remisyon ve nüks açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>18</sup> Pulse tedavinin daha iyi etki ve daha uzun süreli remisyon sağladığı düşünülerek pulse IV deksametason-siklofosfamid ve oral siklofosfamid kombinasyonu ile pulse IV siklofosfamid ve oral prednisolon kombinasyonu karşılaştırıldığında, pulse siklofosfamid ve oral prednisolon kullananlarda daha erken remisyon görüldüğü ancak yan etki ve nüks açısından bir fark olmadığı bulunmuştur.<sup>19</sup> Bazı yazarlarca siklofosfamidin adjuvan etkisinin azotiopürin veya mikofenolat mofetilden daha üstün olduğu bildirilmiştir.<sup>20</sup> En son adjuvan azotiopürin ve siklofosfamid klinik ve serolojik cevap üzerine etkilerinin araştırıldığı prospektif bir çalışmada, klinik remisyonun siklofosfamid grubunda daha erken ( 3. ayda ) başlama-sına rağmen, iki ilaç arasında 6 aylık tedavi sonunda klinik ve immünolojik sonuçlar açısından bir fark olmadığı ve siklofosfamid grubunda 2 hastada septik myokardit ve kardiyak areste bağlı ölüm görülmesi nedeniyle etkileri eşdeğer olan bu ilaçlardan azotiopürinin daha güvenilir olduğu bildirilmiştir.<sup>21</sup>

### Metotreksat

Bir folat antagonisti olan metotreksatın etkinliği ile ilgili az sayıda kapsamlı çalışma bulunmaktadır. Metotreksat steroid koruyucu ajan olarak haftada 10-20mg dozlarda önerilmektedir ve tedavide en sık hepatotoksisite ve myelosupresyon gibi yan etkilere rastlanmaktadır<sup>1</sup>. Orta ve şiddetli pemfiguslu hastalarla yapılan retrospektif bir çalışmada,

haftada 15 mg adjuvan metotreksat kullanımı ile hastaların %84'ünde 6 ayda hastalık şiddetinin azaldığı, %76,6'sında ise steroid dozunun düşüldüğü görülmüş ve metotreksatın pemfigus vulgarisde yararlı ve güvenli bir adjuvan olduğu bildirilmiştir.<sup>22</sup>

## Dapson

Antiinflamatuvar etki gösteren dapson sulfon grubu bir antibiyotiktir. Adjuvan olarak günde 100mg veya < 1,5mg/kg/gün olarak kullanılır ve tedavi öncesi glikoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim düzeyine bakılması gerekir<sup>1</sup>. Sıklıkla hemoliz, methemoglobinemi, nöropati ve psikoz gibi yan etkileri olan dapsonun pemfigus vulgarisde antikor düzeyi üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir.<sup>23</sup> Dapsonun pemfigusda remisyon sağlamadığı, hastalığın aktif fazında değil, tedavinin idame fazında steroid dozunu düşürücü etkisinin olduğu bildirilmiştir.<sup>24</sup> Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada hastalar kortikosteroide ek olarak günde 125-150mg dapson veya plasebo olarak randomize edilmiş, dapson kullanan grupta steroid koruyucu etkinin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte plasebodan üstün olduğu ve steroid dozunun günde 7,5mg'ın altına düşülebildiği bildirilmiştir.<sup>25</sup>

## Kaynaklar

1. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S. ve ark. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment –guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology DOI: 10.1111/jdv.12772.
2. DiMarco C. Pemphigus: Pathogenesis to Treatment. R I Med J 2016; 99: 28-31.
3. Bystryn JC. Adjuvant Therapy of Pemphigus. Arch Dermatol 1984;120: 941-951.
4. Martin LK, Werth VP, Villaneuva EV ve ark. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. J Am Acad Dermatol 2011; 64: 903-908.
5. Fernandes NC, Menezes M. Pulse therapy in pemphigus: report of 11 cases. An Bras Dermatol 2013; 88: 672-675.
6. Femiano F, Gombos F, Scully C. Pemphigus vulgaris with oral involvement: evaluation of two different systemic corticosteroid therapeutic protocols. JEADV 2002; 16, 353-356.
7. Mentink LF, Mackenzie MW, Tóth GG, ve ark. Randomized controlled trial of adjuvant oral dexamethasone pulse therapy in pemphigus vulgaris: PEMPULS trial; Arch Dermatol 2006; 142: 570-576.
8. Olszewska M, Kolacinska-Strasz Z, Sulej J. ve ark. Efficacy and safety of cyclophosphamide, azathioprine, and cyclosporine (ciclosporin) as adjuvant drugs in pemphigus vulgaris. Am J Clin Dermatol 2007; 8: 85-92.
9. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, ve ark. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 2007; 57: 622-628.

10. Atzmony L, Hodak E, Leshem YA, ve ark. The role of adjuvant therapy in pemphigus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 264-271.
11. Chams-Davatchi C, Mortazavizadeh A, Daneshpazhooh M, ve ark. Randomized double blind trial of prednisolone and azathioprine, vs. prednisolone and placebo, in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 1285-1292.
12. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, ve ark. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 622-628.
13. Chaidemenos G, Apalla Z, Koussidou T, ve ark. High dose oral prednisone vs. prednisone plus azathioprine for the treatment of oral pemphigus: a retrospective, bi-centre, comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 206-210.
14. Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, ve ark. Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2041-2048.
15. Ioannides D, Apalla Z, Lazaridou E, ve ark. Evaluation of mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent in pemphigus: a randomized, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 855-860.
16. Beissert S, Werfel T, Frieling U, ve ark. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1447-1454.
17. Powell AM, Albert S, Al Fares S, ve ark. An Evaluation of the Usefulness of Mycophenolate Mofetil in Pemphigus. *Br J Dermatol* 149: 138-145. 7 2003.
18. Chrysomallis F, Ioannides D, Teknetzis A, ve ark. Treatment of oral pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 1994; 33: 803-807.
19. Sethy PK, Khandpur S, Sharma VK; Randomized open comparative trial of dexamethasone-cyclophosphamide pulse and daily oral cyclophosphamide versus cyclophosphamide pulse and daily oral prednisolone in pemphigus vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75: 476-482.
20. Olszewska M, Kolacinska-Strasz Z, Sulej J. ve ark.. Efficacy and safety of cyclophosphamide, azathioprine, and cyclosporine (ciclosporin) as adjuvant drugs in pemphigus vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 85-92.
21. Sardana K, Agarwal P, Bansal S, ve ark. A Comparative Effectiveness Research of Azathioprine and Cyclophosphamide on the Clinical and Serological Response in Pemphigus Vulgaris. *Indian J Dermatol* 2016; 61: 418-426.
22. Baum S, Greenberger S, Samuelov L, ve ark. Methotrexate is an effective and safe adjuvant therapy for pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol* 2012; 22: 83-87.
23. Hashimoto K, Singer K, Lazarus GS; The effect of corticosteroids, dapsone and gold upon plasminogen activator synthesis and secretion by human epidermal cells cultured with pemphigus antibody. *Br J Dermatol* 1984; 110: 293-297.

24. Heaphy MR, Albrecht J, Werth VP; Dapsone as a Glucocorticoid-Sparing Agent in Maintenance-Phase Pemphigus Vulgaris. Arch Dermatol 2005; 141: 699-702.
25. Werth VP, Fivenson D, Pandya AG, ve ark. 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.

## Büllü Hastlıklar

# Klinik ve Serolojik Açıdan Sıradışı Pemfigus Olgularının Yönetimi

Rıfkiye Küçükoğlu

## Giriş

Pemfigus, otoimmün büllü hastalıklar grubu içinde yer alan ve desmogleinlere karşı antikor yapımı ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Pemfigus hastalığının izleminde, ön planda klinik olmak üzere verilen ilaçların yan etkileri ve serolojik olarak saptanan antikor düzeyleri yer alır.

Serolojik olarak hastalık, indirekt immunfloresan (İİF) inceleme ile dolaşan antikor titrasyonu ve/veya ELİSA ile Desmoglein (Dsg) 1 ve 3 antikor düzeylerini saptama ile izlenir. Klinik seyir ile seroloji (İndirekt immunfloresan, Dsg düzeyleri) genellikle paralel gidişlidir. Desmogleinlere karşı yapılan antikorların hastalığın relaps döneminde arttığı, remisyon dönemlerinde azaldığı gösterilmiştir.<sup>1</sup>

Ancak sıradışı olgular da görülmektedir. Bunlar; a. Klinik seyir iyi gidişli olduğu halde serolojisi yüksek kalanlar,

b. Klinik seyir şiddetli olduğu halde serolojisi negatif olanlardır.

Hastalığın serolojik izleminde, IIF titrasyonlarının relapslarda yetersiz kaldığı, ELİSA ile daha iyi sonuç elde edildiği gösterilmiştir.<sup>2</sup> Ancak İİF titrasyonu negatif olan ve Dsg 3 düzeyi yüksek olan bir olgu da bildirilmiştir.<sup>3</sup>

## Klinik

Klinik seyrin iyi olup serolojinin yüksek kaldığı durumlar, genellikle Dsg 3 ile ilişkilidir. Dsg 1, relapslarda artış, remisyonlarda azalma göstermesine karşın, Dsg 3'ün bu seyre uymadığı ve klinik remisyonunda olan hastalarda hala yüksek düzeyde kaldığı bildirilmiştir.<sup>4</sup>

Bu durumu açıklar şekilde; ELİSA yönteminin patojenik ve nonpatojenik Dsg antikorlarını birlikte gösterdiği ve bu nedenle hasta remisyonunda olsa bile antikorların yüksek kalabileceği ortaya atılmıştır<sup>5</sup> Non- patojen Dsg antikorlarının aslında endoplazmik retikulumda yapılan Dsg3 'precursor'leri olduğu ve henüz 'mature' olmamış bu antikorların ELİSA ile sayılabileceği, bu nedenle yüksek Dsg 3 düzeyi bulunurken, İİF testin negatif kalabileceği öne sürülmüştür.<sup>6</sup> Gerçek patojen Dsg antikorlarını farklı yöntemlerle belirlemek için EDTA -ELİSA, İmmunblot, immunpresipitasyon, p38 MAPK inhibitör inceleme vb. gibi altı farklı laboratuvar yöntem ile çalışılması gerektiği, böylelikle pemfigusun patojen mekanizmasının açıklanabileceği bildirilmiştir.<sup>7</sup>

---

Prof. Dr. Rıfkiye Küçükoğlu, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, İstanbul  
E-Posta: rkucukoglu@yahoo.com



Klinik seyir iyi gidişli olduğu halde serolojisi yüksek kalan pemfigus hastalarının serolojik izlemi , bu zorluklara rağmen sürdürülebilir. Ancak klinik izlem, bu hastalarda her zaman öncelik taşıyacaktır.

Klinik seyrin şiddetli ancak serolojinin negatif olduğu hastalara bakıldığında , pemfigusta sorumlunun yalnızca desmogleinler mi olduğu sorusu akla gelmektedir.

Pemfigusun etyopatogenezinde, 1964'de Beutner ve Jordon'un pemfigus vulgarisli hasta serumlarında keratinosit yüzeyine karşı dolaşan antikorları göstermesi ile pemfigusun deri mukozaya özgü otoimmün bir hastalık olduğu kanıtlanmıştır.<sup>8</sup> 1970'lerde otoantikorların doku kültürü ve neonatal sıçanlarda bül oluşturması ile pemfigus otoantikorlarının patojen olduğu gösterilmiştir. 1980'de hedef antijenlerin immunokimyasal yöntemlerle belirlenmesi ve 1991'de Amagai ve arkadaşlarının antijen cDNA'sını izole etmesiyle pemfigusun bir anti-cadherin otoimmün hastalık olduğu gerçeğine varılmıştır.<sup>9</sup> Hücre yüzeylerinde yapışma proteini olan cadherinler, desmozomlarda 'desmozomal cadherin' adını alır ve bu proteinler aşağıdaki şekilde sınıflanırlar:

1- Transmembran glikoproteinleri

- Desmoglein (1,2,3,4)

- Desmocollin (1,2,3) (Dsc)

2- Nükleer ve junctional proteinler

- Plakoglobulin

- Plakofilin

- Beta-catenin

- Desmoplakin

Yapılan çalışmalar sonucunda pemfigusta antijenlerin, desmozomlarda desmozomal cadherin grubu içinde yer alan Desmoglein 1 ve 3 olduğu kabul edilmiştir.<sup>10</sup>

Ancak 2010 yılından sonra pemfigus herpetiformis, PNP, pemfigus foliaceus ve pemfigus vegetanslı bazı hastalarda, Dsg antikorları olmaksızın Desmocollin 3'e karşı antikor saptandığı bildirilmiştir <sup>11,12,13,14</sup> Pemfigus vulgariste her zaman oral lezyonlardan Dsg3 sorumlu tutulmasına karşın, oral mukoza tutulumu olan PNP ve pemfigus vegetanslı bu hastalarda Dsg3 antikorları negatif bulunmuş, anti Dsc 3 antikorlarının özellikle şiddetli oral mukoza lezyonları ile bağlantılı olabileceği belirtilmiştir.<sup>15,16</sup> Dsg3 antikorlarının negatif olduğu bu hastalarda oral mukozada Dsc3'ün aşırı ekspresyonu sorumlu olabilir. Desmokolinerlere karşı yapılan IgG tipi antikorlar ancak belirli araştırma laboratuvarlarında (Japonya) yapılan immunblot yöntemle saptanabilmektedir. Güvenilir ELİSA ölçümü için ise çalışmalar sürmektedir. 2015'de Japonya'dan Dsc antikorlarını yüksek derecede spesifik ve sensitif olarak saptayabilen yeni bir ELİSA tekniği bulunduğu bildirilmiş ve bu tekniğin tanıyı kolaylaştırması yanında pemfigusun fizyopatolojisini de açıklayabileceği öne sürülmüştür.<sup>15</sup>

Sıradışı pemfigus olgularının bildirilmesi ve yapılan deneysel çalışmaların ışığında, pemfigus vulgaris'de Dsg 3'e karşı otoimmunitenin saptanmasından sonra, geçen 25 yıl bo-

yunca pemfigusun monopatojen bir hastalık olarak düşünüldüğü, ancak yapılan son çalışmalarla aslında multipatojen bir hastalık olduğunun ortaya çıktığı ve patogenezin açıklanması için daha ileri çalışmaların gerektiği belirtilmiştir.<sup>17</sup>

PV' li hastalarda Dsg3'ün yanısıra muskarinik asetilkolin reseptörlerine karşı da IgG reaktivitesi saptanmış, ayrıca hastaların 1.ve 2. derece akrabalarında Dsg ve non-Dsg lere karşı oluşan otoantikörler gösterilmiştir.<sup>18,19,20</sup> Bunun üzerine çok sayıda otoantijenin mikrodizilimi 'multiplexed autoantigen microarrays' tekniği ile yapılan HLA çalışmasında non-Dsg otoantikörlerin da hastalığın patogenezinde rol aldığı ve PV'de hangi otoantikörlerin ön planda olacağına aslında HLA'nın kontrol ettiği kanıtlanmıştır.<sup>21</sup>

## Sonuç

Sonuç olarak klinik seyrin şiddetli ancak serolojinin negatif olduğu hastalarda, Dsg dışı bir otoantikörün bulunuyor olması son derece olasıdır. Ancak buna dair bir laboratuvar yönteminin henüz kullanımda olmaması hastalık izlemini kısıtlamaktadır. Non-patojen veya non-Dsg (Desmocollin? Muskarinik asetilkolin reseptörleri?) antikörleri saptayacak yeni yöntemler üzerine çalışılmaktadır. Bu durumda yine klinik izlem ön plana çıkmakta, tedaviyi hastanın klinik durumuna göre yönetmek gerekmektedir.

Yeni tedavi yöntemlerinden olan CAAR (Chimeric AutoAntibody Receptor) teknolojisi, pemfigus için yeni umutlar vadetmektedir. Bilindiği gibi, pemfigus'da kullanılan anti-CD20 ile B hücreleri hedef alan ve antikör yapımını durduran tedavi, kısa süreli olarak remisyon sağlamak ancak hastaların % 81'inde relaps veya fatal infeksiyonlara neden olmaktadır.

CAR (chimeric antigen receptor) teknolojisi yeni olarak kanser tedavisinde kullanılmış ve B hücrelerin spesifik ve kalıcı eliminasyonu sağlanarak lökemide kalıcı bir remisyon elde edilmiştir.

Aynı tedavi prensibinden yola çıkılarak,PV'de patojen otoimmün hücreleri yok etmek, ancak koruyucu immuniteye zarar vermemek tasarlanmıştır. PV 'de patojen memory B hücreleri anti-Dsg3 hücre reseptörleri oluşturmaktadır. Dsg3 CAAR- T hücreleri, sadece Dsg 3 reseptörleri olan bu B hücre grubunu hedef almakta ve sitotoksiste ile ortadan kaldırmaktadır. İn vitro olarak CAAR eksprese eden insan T hücreleri geliştirilmiş ve bu hücreler in vivo olarak Dsg3 reseptörü olan B hücrelere karşı spesifik bir sitotoksiste göstermişlerdir. Böylece koruyucu B hücreler zarar görmemiş ve genel bir immunsupresyon görülmemiştir.<sup>22</sup> Araştırmacılar bu biomühendislik tekniğinin bazı kısıtlamaları olsa da diğer otoimmün hastalıklarda da kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Dermatolojide gelişmeler açısından bakıldığında pemfigus, gelişmelere fazlasıyla açık bir hastalıktır. Yeni laboratuvar teknikleri ve yeni tedavi yöntemleri, belki de bildiğimiz pemfigus sınıflamasını değiştirecek , otoantikörlere özgü yeni klinik, izlem ve tedavi yöntemleri ortaya çıkacaktır.

## Kaynaklar

1. Anand V, Khandpur S, Sharma VK, Sharma A. Utility of desmoglein ELISA in the clinical correlation and disease monitoring of pemphigus vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26: 1377-1383.

2. Weiss D, Ristl R, Griss J, ve ark. Autoantibody Levels and Clinical Disease Severity in Patients with Pemphigus. Comparison of Aggregated Anti-desmoglein ELISA Values and Indirect Immunofluorescence Titres. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 559-564.
3. Nakahara T, Takagi A, Yamagami J, ve ark. High anti-desmoglein 3 antibody ELISA index and negative indirect immunofluorescence result in a patient with pemphigus vulgaris in remission. evaluation of the antibody profile by newly developed methods. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 1327-1330.
4. Bracke S, Speeckaert R, Van Geel N, De Bacquer D, Lambert J: Evaluation of commercially available ELISA assays as a tool for monitoring and managing pemphigus patients: a prospective study. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 33-39.
5. Barnadas MA, Rubiales MV, Gich I, Gelpi C. Usefulness of specific antidesmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunoassay and indirect immunofluorescence in the evaluation of pemphigus activity. *Int J Dermatol* 2015; 54: 1261-1268.
6. Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. What are the "true" pathogenic anti-desmoglein antibodies? *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 872-874.
7. Hashimoto T, Ishii N, Demitsu T. Response to the letter to the editor by Muro et al. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 873-874.
8. Beutner EH, Jordon RE. Demonstration of skin antibodies in sera of Pemphigus Vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964; 117: 505-510.
9. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991 29; 67: 869-877.
10. Amagai M. Adhesion molecules. I. Keratinocyte-keratinocyte interactions; cadherins and pemphigus. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 146-152.
11. Tateishi C, Tsuruta D, Nakanishi T, ve ark. Antidesmocollin-1 antibody-positive, antidesmoglein antibody-negative pemphigus herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 8-10.
12. Kamiya K, Aoyama Y, Wakashima C, ve ark. Atypical pemphigus with immunoglobulin G autoantibodies against desmoglein 3 and desmocollin 3. *J Dermatol* 2016; 43: 429-431.
13. Hong WJ, Hashimoto T, Kim SC. A case of pemphigus herpetiformis with only immunoglobulin G anti-desmocollin 3 antibodies. *Ann Dermatol* 2016; 2: 102-106.
14. Geller S, Gat A, Harel A, ve ark. Childhood pemphigus foliaceus with exclusive immunoglobulin G autoantibodies to desmocollins. *Pediatr Dermatol* 2016; 33: 10-13.
15. Mao X, Nagler AR, Farber SA, ve ark. Autoimmunity to desmocollin 3 in pemphigus vulgaris. *Am J Pathol* 2010; 177: 2724-2730.
16. Ishii N, Teye K, Fukuda S, ve ark. Anti-desmocollin autoantibodies in nonclassical pemphigus. *Br J Dermatol* 2015; 173: 59-68.

17. Grando SA, Pittelkow MR. Pseudo pemphigus phenotypes in mice with inactivated desmoglein 3: further insight to the complexity of pemphigus pathophysiology. *Am J Pathol* 2015; 185: 3125-3127.
18. Nguyen VT, Ndoye A, Shultz LD, Pittelkow MR, Grando SA. Antibodies against keratinocyte antigens other than desmogleins 1 and 3 can induce pemphigus vulgaris-like lesions. *J Clin Invest* 2000; 106: 1467-1479.
19. Chernyavsky AI, Arredondo J, Kitajima Y, Sato-Nagai M, Grando SA. Desmoglein versus non-desmoglein signaling in pemphigus acantholysis: characterization of novel signaling pathways downstream of pemphigus vulgaris antigens. *J Biol Chem* 2007; 282: 13804-13812.
20. Torzecka JD, Woźniak K, Kowalewski C, ve ark. Circulating pemphigus autoantibodies in healthy relatives of pemphigus patients: coincidental phenomenon with a risk of disease development? *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 239-243.
21. Sajda T, Hazelton J, Patel M, ve ark. Multiplexed autoantigen microarrays identify HLA as a key driver of anti-desmoglein and -non-desmoglein reactivities in pemphigus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113: 1859-1864.
22. Ellebrecht CT, Bhoj VG, Nace A, ve ark. Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease. *Science* 2016; 353: 179-184.



## Büllü Hastalıklar

# Pemfigusta Rituksimab Kullanımı

**M.Cem Mat**

## Giriş

Rituksimab (RTX) CD20 antijene karşı kimerik fare/insan monoklonal IgG1 kappa antikordur. Rituksimab'ın moleküler ağırlığı 145 kD dır. 10mg/ml konsantrasyonda kullanılır.<sup>1</sup>

CD20 pre B ve matür B lenfositlerin yüzeyinde eksprese edilen bir antikordur. CD20 molekülüne bağlandıktan sonra B hücrelerde lizis ortaya çıkar. B hücrelerde lizis kompleman aracılı sitotoksiste veya antikor bağımlı hücrel sitotoksiste yolu ile olur. Antikor aracılı apoptozise yol açar. B hücre kaynaklı antijen sunucu sinyalin engellenmesi otoreaktif T hücreleri azalmasına yol açar.<sup>1</sup>

Rituksimab ilk kez refrakter düşük grade folliküler B hücre lenfomalarında endikasyon almış, 2006 yılında Romatoid artritte TNF- $\alpha$  tedavilerine dirençli olgularda endikasyon almıştır.

Rituksimab non-Hodgkin lenfomalarda haftalık dozlar halinde uygulandığında dolanan CD19 pozitif B hücreler ilk 3 haftada ortadan kalkar ve hastaların %83 ünde azalma 6-9 hafta devam eder, B hücrelerin toparlanması 6 ayda başlar ve 12 ayda normale döner.

RTX Romatoid artrit dozunda uygulandığında iki hafta içinde hücre sayısı azalır ve hastaların çoğunda B hücre yıkımı 6 ay devam eder, hastaların küçük bir kısmında B hücrelerde azalma 3 yıla kadar devam eder. Total serum IgG ve IgM IgA ilk 6 ayda düşer ve en belirgin azalma IgM de gözlenir.<sup>1</sup>

## Rituksimab'ın Pemfigusta Kullanımı

Pemfigus tedavisinde rituksimab 2006 yılında kullanılmıştır. Günümüze kadar rituximab değişik dozlarda adjuvan tedavi olarak farklı hasta serilerinde kullanılmış oldukça etkili olan bu ilaç, birinci seçenek olarak kullanıldığında hastalığı kontrol etmede ve tedavisiz uzun süreli remisyon elde etmede oldukça başarılı bulunmuştur.<sup>1,2</sup>

Rituksimab farklı dozlarda pemfigus tedavisinde kullanılmaktadır. Bunlar lenfoma protokolu (375mg/kg 4 hafta) romatoid artritte kullanılan doz (1 ve 14 günde 1000mg) düşük doz 1 ve 14 gün 500mg şeklinde hastalık tedavisinde kullanılmaktadır. Halen bu dozlar konusunda tam bir konsensüs bulunmamaktadır.<sup>2,3</sup>

---

Prof. Dr. M.Cem Mat, (Serbest Hekim) Meşrutiyet Mah. Halaskargazi Cad. 146/4 Şişli İstanbul.

E-Posta: mcemmat@gmail.com

## Lenfoma Protokolu

RTX uzun süre sistemik steroid ve immunosüpresif tedavi alan hastalarda kullanılmış ve birbirinden bağımsız nonrandomize prospektif çalışmada ve 2 retrospektif çalışmada etkinliği kanıtlanmıştır.

İlk çalışmada Rituksimab dirençli pemfigus olgularında RTX 375 mg/m<sup>2</sup> haftada bir olmak üzere 3 hafta uygulanmış, dördüncü hafta intravenöz immunglobulin G(IVIG) yapılmış ve bu tedavi aylık RTX ve IVIG tedavisi ile 4 ay sürdürülmüş ve 11 hastanın 9 unda hızlı iyileşme elde edilmiş ve 22-37 ay remisyona devam etmiş bu hastalarda yan etki enfeksiyon gözlenmemiş. Bu olgular 10 yıllık gözlem döneminde 11 hastanın 10'unda hastalık nüksü görülmemiştir.<sup>4</sup> Bu hastalarda diğer otoimmün hastalık, kanser görülmediği yazar tarafından bildirilmiştir.<sup>5</sup>

Joly ve ark.<sup>6</sup> yaptığı çalışmada 1,5 mg/kg doz kortikosteroid tedavisine 8 haftada yanıt alınamayan hastalar ve kortikosteroidlere ciddi yan etki gösteren 21 hastaya RTX 375mg/m<sup>2</sup> dozda 4 hafta uygulanmış, 18 hastada 3 ay içinde tam remisyona elde edilmiş, ort 34 aylık izlemde 18 hasta(%86) remisyona devam ettiği yazar tarafından bildirilmiş, 8 hasta kortikosteroid almıyordu. RTX uygulamasından 12 ay sonra bir hastada pyelonefritis gelişmiş ve bir hastada septisemiden kaybedilmiş. Cianchini ve ark 12 hastaya lenfoma dozunda 4 hafta RTX vermişler uzun süreli remisyona elde edilmiş.<sup>7</sup>

## Romatoid Artrit(RA) Protokolu

RA protokolunun uygulandığı 92 hastaya 1000mg 1.ci ve 15 günlerde uygulanmış ve 5 ayda 500 mg dozda tedavi sürdürülmüş. Tam remisyona elde edilen hasta sayısı %89, 26 hastada kısmi remisyona elde edilmiş.<sup>8</sup> Nüksler genellikle 15 ay sonra ortaya çıkmış.

RA protokolunda 2x1000 mg dozda 2 hafta arayla uygulanır. Diğer uygulama ise 2x500 2 hafta ara ile uygulanmıştır buna ek olarak immunosüpresiyon ve IVIG kullanılmıştır.

Olgu bildirimleri ve hasta serileri inceleyen 2 derlemede; Rituksimab pemfigus tedavisinde etkili bir ilaç olduğu gözlenmiştir. 1 siklus RTX uygulandıktan sonra tam remisyona hastaların 76'sında sağlanmış, ortalama 5,8 ayda tam remisyona, tam remisyona süresi 14,5 ay, nüks oranı %40 olarak gözlenmiştir. 2000 mg ve daha yüksek dozlar ile düşük doza göre <1500mg daha uzun süreli remisyona sağlamaktadır. Lenfoma protokolunun RA protokoluna üstünlüğü yoktur.<sup>9,10,11</sup>

Yaş ile tedaviye alınan klinik yanıt arasında ilişki gözlenmemiştir. Kısmi yanıt alınan hastaların hastalık süresi tam remisyona giren hastaların hastalık süreleri karşılaştırıldığında kısmi yanıt alınanlarda hastalık süresi daha uzun bulunmuştur.<sup>9</sup>

Düşük doz RTX RA protokolü uygulanan hastalarda relapsız skor yüksek bulunmuştur. Düşük doz RA protokolü kullanılan hastalarda tam remisyona %47 hastada görülürken, yüksek doz RA da %85 saptanır. Lenfoma dozu uygulanan hastalarda uzun süreli remisyona elde edilirken, tam yanıt ulaşımda 2 protokol arasında fark gözlenmemiştir. Adjuvant medikasyonun kullanımı ile klinik iyileşme arasında ilişki gözlenmemiştir.<sup>9,10</sup>

## İlk Seçenek Olarak Rituksimab Kullanımı

Pemfigus hastalık alan şiddet indeksi 15-84 arasında olan 50-70 yaş 5 kadın hastaya kortikosteroid kontrendikasyonu nedeniyle RTX ve lokal kortikosteroid tedavisi başlanmış lezyonların iyileşmesi 15 haftada gerçekleşmiş 2 hastada 42 ve 48 ay periyotta relaps görülmemiştir. 3 hastada 2-4 nüks görülmüş ve RTX tekrarı ile remisyona sağlanmış. Bir hastaya lenfoma protokolü 4 hasta ise RA 1000mg 2 haftada bir uygulanmış 3-4 haftada remisyona girmiş 12-22 ay arasında relaps oluşmuş.<sup>11</sup>

İl seçenek olarak RTX (RA dozunda 1000mg 1 ve 14 gün, 500mg 12 ve 18 ay ile 0,5-1mg/kg 3-6 ayda doz azaltılarak kesilmiş) ile sadece prednisolon kullanan hastalar (hastalık şiddetine göre 1-1,5mg/kg dozda 12-18 ay azaltılarak tedaviye devam edilmiş ve olgular 3 yıl takip edilmiş. 2 grup karşılaştırıldığında RTX +prednisolon tedavisi gören hastalarda tam remisyona diğer gruba göre daha kısa sürede elde edilmiş ve tedavisiz tam remisyona elde edilen hasta sayısı prednisolon grubuna göre 7 misli daha fazla edilmiş. 24.ayda prednisolon grubunda RTX +prednisolon grubuna göre daha fazla relaps ortaya çıkmış. 24 ayda tam remisyona giren hastalar 36 ayda değerlendirildiğinde ise RTX grubunda olguların %2'sinde relaps, prednisolon grubunda ise %27 sinde gözlenmiştir. RTX grubunda total prednisolon dozu daha düşük bulunmuş, çalışma sırasında ölüm olmamış, steroidle ilgili yan etkiler /myopati, septik artrit, kalça osteonekrozu, kilo artışı, diyabet RTX grubunda daha az olarak görülmüştür. RTX'in ile kısa süreli prednisolon kullanımını orta derecede ve şiddetli oldukça etkili bulunmuştur daha az yan etkiye neden olduğu gözlenmiştir.<sup>12</sup>

Ritüksimab'ın ilk seçenek olarak kullanıldığı çalışmalarda RTX etkin bulunmuş ancak etkinin geç başlaması (22 hafta) ve ağız lezyonlarının daha dirençli olması nedeniyle sistemik steroid kullanım ihtiyacı şiddetli olgularda gerekliliği bildirilmektedir.<sup>13</sup>

## Profilaktik RTX Kullanımı

Yunanistan'da yapılan çalışmada 19 hastada 4 doz RTX 375mg/m<sup>2</sup> ile remisyona elde edilmiş, 9 hastaya 6 ayda profilaktik RTX enjeksiyonları yapılmış. 3-8 haftada hastalık kontrol altına girmiş hastalarda remisyona 7-42 ay devam etmiş, immunosupresif ilaçlar ve prednisolon 2-12 ayda kesilmiş profilaktik infüzyon alan 9 hastanın 5'inde, profilaktik tedavi almayan 10 hastanın 3'ünde nüks olmuş. hastalarda 6 ayda bir profilaktik RTX yarar sağlamamış.<sup>14</sup>

## RTX ve IVIG'in İlk Seçenek Olarak Kullanımı

Sistemik kortikosteroid tedavisinin kontrendike olduğu 10 hastaya RTX (375mg/m<sup>2</sup>) haftada 1 kez olmak üzere 8 hafta, daha sonra aylık RTX 6 ay aylık IVIG infüzyonları B hücre sayısı %15 ve üzerinde oluncaya kadar tedavi sürdürülmüş ve IVIG tedavisine 6, 8, 10,12,14,16 hafta ara devam edildiği çalışmada, toplam 33 ay IVIG uygulamış, tedaviye yanıt 2,3 haftada, remisyona 7,4 haftada elde edilmiş. 15 ayda yeni B hücre popülasyonu oluşmuş, Relaps ve enfeksiyon gibi nedenlerle hospitalizasyona gerek kalmadığı yazarlarca bildirilmektedir.<sup>15</sup>

Altı pemfigus vulgaris 3 pemfigus foliaceus tanılı hastaya rituximab 500mg dozda haftada bir kez olmak üzere 4 hafta enjekte edilmiş ve rituximab ile birlikte 1-2 mg/kg prednisolon uygulanan hastaların tümünde tam remisyona 16,5 haftada elde edilmiş, B hücrelerin tek-



rar çevre kanında ortaya çıkışı 35 haftada gerçekleşmiş, remisyona giren 8 hastada 27 hafta sonra nüks olduğu bildirilmiştir.<sup>16</sup>

### Lezyon İçi RTX Kullanımı

Az sayıda hastada pemfiguslu hastaların oral lezyonlarına 5mg/cm<sup>2</sup> dozda 1 ve 15 günlerde enjekte edilmiş klinik remisyona bir hastada 12 haftada 2 hastada 16 haftada gerçekleşmiş ancak bu hastalar ek olarak prednisolon ve azathioprin aldıkları için ve lezyon içi enjeksiyon sonrasında CD19 sayısı azalması, elde edilen iyileşmenin ilacın sistemik etkisi ile açıklanabilir.<sup>17</sup>

### Çocuklarda RTX Kullanımı

Pediyatrik pemfigus nadir görülmektedir. 4 yaşında çocuk hastada prednisolon azathioprin ve IVIG tedavisi ile remisyona elde edilemeyen çocuk hastada şiddetli hipertansiyon gelişimi ve Cushing sendromu geliştiği için RTX 1 ve 15 günlerde 375mg/m<sup>2</sup> dozda uygulanmış kısmi remisyona elde edilmiş ancak 3 ayda relaps geliştiği için 2.ci kez RTX uygulanmış remisyona elde edilmiş steroid 10.ayda ve Azathioprin 2 ayda kesilmiş 13 ay bu remisyona devam etmiş.<sup>18</sup> İran serisinde ise 10 yaşında 1 çocuk hastada tedavi sırasında kavernoöz sinüs trombozu gelişmiştir.<sup>19</sup>

### Hamilelikte Rituksimab Kullanımı

Ritüksimab hamilelikte kullanımı prematür doğuma ve spontan düşüklere yol açabilir. Kongenital anomali nadirdir.

Ritüksimabın vücuttan atılımı ilaç alındıktan 3 ila 6 ayda gerçekleşir. Hamilelikten 10-12 ay önce RTX tedavisi alan 3 kadın hastada hamilelikte komplikasyon gözlenmediği ve sağlıklı bebek sahibi olduğu bildirilmiştir. Hamilelikte kullanımı sırasında hematolojik yan etkileri minimize etmek için sakınılmalıdır.<sup>20,21</sup>

### RTX Dezavantajları

RTX genellikle iyi tolere edilir. Ciddi yan etkiler nadirdir. İnfüzyon sırasında anafaksi, hipotansiyon ateş, üşüme titreme, baş ağrısı, güçsüzlük, bulantı kusma, pruritus ve rash görülebilir, bu yakınmalar infüzyon hızı azaltılarak ve infüzyonun geçici olarak durdurulması ile iyileşir. Yada tedavi başında analjezik, antihistamin ve glukokortikoidler verilerek önlenilebilir. Grade 3-4 infüzyon reaksiyonları İlk enjeksiyon sırasında %10 olguda gözlenir. Diğer immunosüpresif ajanlar gibi RTX enfeksiyon riskini artırır. 356 hastalık RTX tedavisi uygulanan lenfomalı hasta havuzunda monoterapi olarak uygulanan RTX hastaların %30 unda enfeksiyon, bunun %19 u Bakteriyel, %10 viral enfeksiyon, %1 fungal enf. İdi. RTX ile siklofosfamid ve prednisolon birlikte kullanıldığı hastalarda hipotansiyon, sepsis, herpes zoster, fatal pnömosistitis carinii pnömoni gelişmiştir.<sup>1</sup>

Lenfoma dozunda RTX ve prednisolonun birlikte kullanıldığı 40 İranlı hastada dissemine herpes, akciğer absesi, sepsis, pnömoni, kavernoöz sinüs trombozu, deri abseleri, derin ven trombozu Stevens Johnson sendromu gibi ciddi yan etkiler gözlenmiştir.<sup>19</sup>

## Relaps ve Direnç

PV relaps ve direnç Joly ve ark çalışması<sup>6</sup> ile iyi dökümente edilmiştir, 21 hastanın 9'unda relaps olmuş yeni tedavi gereksinimi ortaya çıkmıştır. Dirençle ilgili hipotezler bellek ve germinal B hücrelerin dalak ve lenf nodlarında bulunması; Kemik iliğinde naive hücrelerden otoreaktif T hücrelerin ortaya çıkması, uzun süre yaşayan antikor üretimine devam eden otoreaktif plazma hücreleri, otoreaktif T hücreler (CD4) Th hücreler, RTX karşı otoantikor oluşumu ilacın reseptöre bağlanmasını engellemesi olarak belirlenmiştir. Anti Dsg3 B hücre klonlarının RTX direncine yol açtığı gösterilmiştir. Bu direnci kaldırmak için ek doz verilir veya otoantikor oluşumunu engelleyen ilaç verilir.

## Rituksimab Kullanımı

Rituksimab başlanmadan önce hastalardan hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testler, akciğer grafisi, PPD testi, viral enfeksiyon taraması (HbsAg, antiHbc, Anti HCV, HIV-1 ve HIV-2), EKG yapılmalıdır. Bazı yazarlar başlangıçta IgG ölçümü önermekle beraber aktif hastalığı olan hastalarda enfeksiyon riski az olduğu için gerekli görülmemektedir.

Rituksimab verilmeden önce hidrokortizon 100mg (IV), pheniramin maleate <sup>22</sup> 75 mg IV ve parasetamol oral yol ile 500 mg infuzyondan 30 dakika önce verilmelidir. İlk önce 50mg/h infuzyon hızı ile başlanır,yarım saatte bir 50 ml/h arttırılarak maksimum 400mg infuzyon hızına ulaşılmalıdır. Rituksimab 5-6 satte verilmelidir.

Sonuç olarak Rituksimab pemfigus tedavisinde etkili bir ilaç olmakla beraber ilacın etkisinin geç başlaması nedeniyle kortikosteroidler ile birlikte kullanımı remisyona girme süresini kısaltmakta, ilaçsız remisyon süresi sağlamada etkili bulunmuştur.

## Tip I (RTX, Ofatumumab, Vertuzumab, Ocrelizumab)

### TipII (Tosumumab, Obinutuzumab)

Tip I mAbs CD20 plazma membranlipid rafts bağlanır. Bu bağlanma kompleman sistemini aktive ederek sitotoksik etkinin ortaya çıkmasına yol açar. B hücreler Tip I ve Tip otoantikorlara bağlanabilir. Diğer taraftan Tip II Mab daha güçlü homotipik adezyon gösterir direkt hücre ölümüne yol açar ve CDC yanıt minimaldir. ADCC 2 tip arasında mukayese edildiğinde obinutuzumab immuneffektör hücrelerin FcγamaRIIIa reseptörlere yüksek afinite gösterir. Humanize antiCD20 ek avantajı fare kaynaklı protein içermemeleri immunojenik yanıtı tetiklememeleridir.

Günümüze kadar vertuzumumab refraktör PV tedavisinde ofatumumab PV klinik çalışmasında test edilmiştir.

## Vertuzumab

Tip ikinci kuşak humanize ikinci kuşak Anti Cd20 mAb bağlanma noktası RTX ile aynı olup sadece bir residue farklıdır. NHL 86 hastada kullanılmış infüzyon reaksiyonları daha düşük bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir. Bu ilacın en büyük avantajı ise subkutan küçük dozlarda enjekte edilebilmesidir. PV bir hastada denenmiş RTX ve diğer immunsüpresiv

ajanlara dirençli olguda denenmiş ilaçsız olarak 22 hafta sonra nüks olmuştur. İkinci uygulamadan sonra tam remisyon elde edilmiştir.

### Obinutuzumab

Üçüncü jenerasyon tip II humanize anti CD20 mAB 50 misli daha fazla Fcγama RIIIa efektör hücrelere afinitesi vardır.

### Ofatumumab

Tip I mAB PV faz III çalışması devam etmektedir.

### Kaynaklar

1. Rituxan web site Rituxan established dosing regimens for treatment settings in NHL and CLL. [http://www.rituxan.com/hem/hcp/nonhodgkins/rituxan\\_dosing](http://www.rituxan.com/hem/hcp/nonhodgkins/rituxan_dosing).
2. Huang A, Madan RK, Levitt J. Future therapies for pemphigus vulgaris: Rituximab and beyond. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 746-753.
3. Kasperlewicz M, Eming R, Behzad M, ve ark. Efficacy and safety of Rituximab in pemphigus: experience of German registry of Autoimmune disease. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10: 727-732.
4. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of Pemphigus Vulgaris with Rituximab and Intravenous Immune Globulin *N Engl J Med* 2006; 355: 1772-1779.
5. Ahmed AR, Kaveri S, Spigelman Z. Long-term remissions in recalcitrant pemphigus vulgaris. *N Engl J Dermatol* 2015. 373: 27; 2693-2694.
6. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, ve ark. A single cycle of rituximab fort he treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007; 357: 545-552.
7. Cianchini G, Corona R, Frezzolini A, ve ark. Treatment of severe pemphigus with rituximab:report of 12 cases and review of the literatüre. *Arch Dermatol* 2007; 43: 1033-1038.
8. Heelan K, Al-Mohammed F, Smith MJ. Durable remission of pemphigus with a fixed-dose rituximab *JAMA Dermatol* 2014; 150: 703-708.
9. Amber KT, Herti M. An assessment of treatment history and its association with clinical outcomes and relapse in 155 pemphigus patients with response to a single cycle of rituximab *JEADV* 2015, 29: 777-782.
10. Ahmed AR, Shetty S. A comprehensive analysis ot treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab *Autoimmunity reviews* 2015; 14: 323-331.
11. Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Cosnes A, ve ark. First-lineTreatment of Pemphigus Vulgaris With a Combination of Rituximab and High-Potency Topical Corticosteroids *JAMADermatol* 2015; 151: 200-203.

12. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, ve ark. First-line rituksimab combined with short –term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trials *Lancet* 2017 22: S0140-6736 30070-30073.
13. Bhattacharjee R, De D, Handa S, ve ark. Assessment of the effects of rituksimab monotherapy on different subsets of circulating T regulatory cells and clinical disease severity in severe pemphigus vulgaris. *Dermatology* 2016; 232: 572-577.
14. Gregoriou S, Giatrakou S, Theodoropoulos K, ve ark. Pilot study of 19 patients with severe pemphigus: Prophylactic treatment with rituksimab does not appear to be beneficial *Dermatology* 228 2014 158-165.
15. Ahmed AR, Nguyen T, Kaveri S, Spigelman ZS. First line treatment of pemphigus vulgaris with a novel protocol in patients with contraindications to systemic corticosteroids and immunosuppressive agents: Preliminary retrospective study with a seven year follow-up . *International Immunopharmacology* 2016; 34; 25-31.
16. De Sena, Mazhara N, Huizinga J, Jonkman MF. Rituksimab therapy in pemphigus foliaceus: reports of 12 cases and review of recent literature. *Br J Dermatol* 2015; 172; 1420-1423.
17. Vinay K, Kanwar AJ, Mittal A, ve ark. Intralesional Rituksimab in the treatment of refractory oral pemphigus vulgaris *JAMA Dermatol* 2015; 15: 878-882.
18. Kincaid L, Weinstein M. Rituksimab therapy for childhood pemphigus vulgaris. *Pediatric Dermatology* 2016; 33: 61-e64.
19. Kamran B, Maryam D, Somayeh K, ve ark. Adjuvant rituksimab in the treatment of pemphigus vulgaris: a phase II clinical trial *Int J Dermatol* 2013; 32: 862-867.
20. Tavalkolpour S, Mirsafaei HS, Delshad S. Management of pemphigus disease in pregnancy *Am J Reprod Immunol* 2017; 77: e12601.
21. Vassallo C, Grassi S, Tagliabue E, ve ark. Pregnancy outcome after rituksimab treatment before conception in patients affected by severe pemphigus vulgaris/superficialis. *JEADV* 2017; DOI: 10.1111/jdv.14119.
22. Kanwar AJ, Vinay K. Rituksimab in pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78: 671-676.



## Büllu Hastalıklar

# Pemfigus Tedavisinde İVİG'in Getirdikleri

### Savaş Yaylı

Pemfigus tedavisinde yıllardır süregelen konvansiyonal tedavi, kortikosteroidler ve immüno-supresifler ile genel bir immüno-supresyona dayanmaktaydı. Son yıllarda ise, hedefe dönük bir tedavi seçeneği olarak anti-CD20 monoklonal antikoru rituksimab, onu izleyeceği görölen yeni biyolojikler ile pemfigus tedavisinde yeni bir dönem başlatmıştır. Bu çerçevede, immüno-supresif olmayan bir tedavi seçeneği olarak intravenöz immüno-globülin (İVİG), başta pemfigus olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıklarda farklı bir tedavi seçeneği olarak yerini korumaktadır.

### Giriş

İVİG preparatları yaklaşık 3000-10000 gönüllüden sağlanan kanlardan oluşturulan plazma havuzundan elde edilir. Geniş donör havuzu ile ilişkili, başta viral infeksiyöz ajanlar olmak üzere bulaş riski ve ürünün biyolojik ve farmakolojik hazırlığı gibi hususlar global ve ulusal otoritelerce düzenlenmektedir.<sup>1</sup>

### Pemfigus Tedavisinde İVİG

#### Mekanizmalar

İVİG'in pemfigus veya toksik epidermal nekroliz gibi immün süreçlerdeki immünmodülasyon etkisinin farklı mekanizmalar ile gerçekleştiği öne sürölmektedir. Patolojik otoantikörlerin yıkımının arttırılması en ön plandaki işlev olarak görünmektedir. Bunun yanında, T hücre aktivasyonunun engellenmesi, kompleman aracılı hasarın bloke edilmesi, inflamatuvar sitokinlerin üretim ve salınımının engellenmesi, dendritik hücrelerin farklılaşması ve gelişiminin önlenmesi gibi mekanizmalar tanımlanmıştır.<sup>2,3</sup>

#### İVİG, Ne Zaman?

İVİG, başta pemfigus vulgaris olmak üzere, paraneoplastik pemfigus, IgA pemfigusu, pemfigus foliaceus gibi neredeyse tüm formlardaki dirençli olgularda tedavi seçeneklerinden birisi olabilir. Güncel Avrupa pemfigus kılavuzu sistemik kortikosteroidler tedavinin birinci sıra seçeneği olarak yer alırken, azatiopürin ve mikofenolat mofetil/mikofenolik asit tedavi seçeneği olarak ikinci sıradadır. Bu tedavilere dirençli, kortikosteroid dozunun "minimal terapi" olarak tanımlanan doza (prednizolon veya eşdeğeri  $\leq 10$  mg/g) inilemediği hastalarda, üçüncü sırada rituksimab, intravenöz immüno-globülin ve immüno-adsorbsiyon tedavileri sıralanmıştır.<sup>4</sup> Sıralama ve endikasyonlar bu şekilde olsa da, standart immüno-supresif tedavilerin kontrendike veya intolerabl olduğu izole olgularda immüno-supresif olmayan bir seçenek olarak İVİG değerli bir tedavi seçeneği olarak öne çıkabilir.

---

Doç. Dr. Savaş Yaylı, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Trabzon  
E-Posta: savasyayli@gmail.com

İVİG bir adjuvan tedavi olup, genellikle monoterapi olarak önerilmemekte, rituksimab dahil olmak üzere immünsüpresif tedaviler eşliğinde kullanılmaktadır.

## Etkinlik ve Güvenlik

Pemfigus tedavisinde İVİG kullanımı ile ilgili kanıt değeri yüksek en değerli çalışma Amagai ve ark. na aittir. Çok merkezli randomize kontrollü çift-kör desene sahip bu çalışmaya 40'ı pemfigus vulgaris hastası olmak üzere 61 pemfiguslu hasta alınmıştır. Üç grubun yer aldığı çalışmada, her grup beş ardaşık günde, 1.grup 400 mg/kg/g, 2.grup 200 mg/kg/g ve 3.grup ise 0 mg/kg/g (plasebo) İVİG tedavilerini tek kür olarak almıştır. Hastalar kortikosteroid tedavisine dirençli (prednizolon >20 mg/g) pemfigus hastalarıdır. İVİG 400 mg/kg/g grubu, hem hastalık aktivitesindeki azalma, hem de ELISA antikor titrelerinde azalma açısından diğ er gruplardan anlamlı ölçüde etkinlik göstermiştir. Ayrıca, yanıtızlık nedeniyle tedavi protokolünden çıkış olarak tanımlanan "protokolden çıkış süresi" açısından bu grup, anlamlı ölçüde daha uzun süre standart protokolda kalmıştır. Güvenlik açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.<sup>5</sup> Bu çalışma dışında, olgu sunumlarını bir kenara koyarsak, pemfigusta İVİG tedavisinin etkinlik ve güvenliğini bildiren sınırlı sayıda olgu serileri vardır.<sup>6,7</sup> Bunlarda ikisini anmak gerekirse, Bystryń ve ark. yüksek doz kortikosteroidlere dirençli altı pemfigus vulgaris hastasında siklofosamid eşliğinde, beş ardaşık günde, 400 mg/kg/g kullandıkları İVİG ile hızla hastalık aktivitesinin durduğunu ve lezyonların iyileşerek, kortikosteroid dozunda hızla azaltıma imkan sağlandığını bildirmiştir.<sup>6</sup> Seidling ve ark. ise 10'u pemfigus vulgaris olmak üzere 16 hastada 24 aya varan İVİG kullanımı ile klinik aktivite skorlarında anlamlı azalmanın yanında, kortikosteroid dozunda %75'e varan doz azaltımının sağlandığını bildirmektedir. Baş ağrısı ve halızlık en sık bildirilen yan etkiler olmuştur.<sup>7</sup>

Şiddetli ve dirençli pemfigus olgularının tedavisinde son yıllarda öne çıkan ve giderek, kortikosteroidler ile birlikte tedavinin bir numaralı seçeneği durumuna ilerleyen rituksimab ile İVİG kombinasyonu da maliyeti yüksek, ancak oldukça etkili bir tedavi seçeneği olarak bildirilmiştir. Onbir hastanın, izlemde kalan 10'unun tamamında, 10 yıllık izlem sonucunda rekürrens olmadığını bildiren Ahmed ve ark. çalışması bu konudaki en çarpıcı yıllardan birisidir.<sup>8</sup>

## Doz, Tedavi Şeması ve Süresi

Etkinlik ve güvenliğin bildirildiği kanıt değeri en yüksek çalışma dahil olmak üzere en sık uygulama, 2 gr/kg toplam dozun sıklıkla ardaşık beş güne bölünmesi ile 400 mg/kg/g şeklinde bir dozun uygulanmasıdır.<sup>5</sup> Avrupa kılavuzunda aynı dozun 2-5 gün içerisinde uygulanabileceği de vurgulanmıştır. Bu dozlardaki İVİG ortalama dört haftada bir olarak uygulanmalıdır.<sup>4</sup> Tedaviye yanıt veren hastalarda dozlar arasındaki aralığın maksimum altı hafta olması önerilmektedir. Klasik olarak, pemfigusta İVİG tedavisi 3-6 aylık bir tedavi planı olarak başlanır. Sıklıkla 6.ayın sonunda yapılan değerlendirmede yanıtız görülen hastalarda tedavi sonlandırılır. Tedavi etkinliğinin sağlandığı hastalarda, tedaviyi sonlandırmak mümkün olan en kısa süre olarak değerlendirilmelidir. Aralıkların uzatılarak tedavinin devam ettirilmesi, oldukça şiddetli pemfigus klinik tablolarında nadiren başvurulması gerekli bir yönetim biçimidir.<sup>1</sup>

## Yan Etkiler

İmmünesupresif olmayan bir tedavi seçeneği olarak İVİG genellikle güvenli kabul edilen bir yöntemdir. Nadir görülen önemli yan etkiler, anaflaksi, tromboembolik olaylar, hemolitik anemi, aseptik menenjit, akut tubuler nekroz ve akut akciğer hasarı olarak sıralanabilir.<sup>8</sup> Oldukça nadir bir durum olan komplet IgA yetersizliği İVİG için kontrendikasyondur, tedavi öncesi serum IgA düzeyleri ölçülmelidir. Sık migren atakları öyküsü olan hastalarda aseptik menenjit açısından dikkatli olunmalıdır.<sup>4</sup>

İnfüzyon ile ilişkili daha hafif yan etkiler hastaların %10'undan azında görülen kendini sınırlayan durumlardır. Bunlar ise, baş, kas ve karın ağrısı, flushing, ateş, üşüme, titreme, halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, taşikardi, tansiyon değişiklikleri, deri döküntüleri olarak sıralanabilir. İnfüzyon öncesi, parasetamol, antihistaminler veya kortikosteroidler ile premedikasyon bu belirtilerin azalmasını sağlayacaktır.<sup>9,10</sup>

## Sonuç

Kortikosteroidler ve rituksimab dahil immünesupresifler ile kontrol altına alınamayan pemfigus hastalarında, immünesupresif olmayan güvenli bir "kortikosteroid koruyucu tedavi yöntemi" olarak İVİG, pemfigus tedavi seçenekleri arasındaki yerini korumaktadır. En önemli kısıtlayıcılığı ise, görece yavaş gerçekleşen etkinliği ve diğer tedavi yöntemlerine göre oldukça yüksek olan maliyetidir.

## Kaynaklar

- 1.Enk AH, Hadaschik EN, Eming R, ve ark. European Guidelines (S1) on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1657-1669.
- 2.Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Carbonneil C, ve ark. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood* 2003; 101: 758-65.
3. Rossi F, Kazatchkine MD. Antiidiotypes against autoantibodies in pooled normal human polyspecific Ig. *J Immunol* 1989; 143: 4104-4109.
4. Hertl M1, Jedlickova H, Karpati S, ve ark. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 405-414.
- 5.Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, ve ark. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 595-603.
6. Bystryjn JC, Jiao D, Natow S. Treatment of pemphigus with intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 358-363.
- 7.Seidling V, Hoffmann JH, Enk AH, ve ark. Analysis of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in 16 patients with refractory autoimmune blistering skin disease: high efficacy and no serious adverse events. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 346-349.



8. Ahmed R, Kaveri S, Spigelman Z. Long-Term Remissions in Recalcitrant Pemphigus Vulgaris. *N Engl J Med* 2015; 373: 2693-2694.
9. Smith DI, Swamy PM, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: interferon and intravenous immunoglobulin (part 1 of 2). *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: e1-54.
10. Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther* 2004; 102: 177-193.

## *Yazar İndeksi*

- AdıŖen E: Püstüler Psoriasis. 295
- Akdeniz S: LayŖmanya Kliniği ve Ayırıcı Tanısı. 307
- Akyol M: Mikozis Fungoideste Hasta Takibi. 235
- Aydın F, Ŗahin G: Alopesi Areata'da İmmünoterapinin Etkinliği. 125
- Akay BN: Deri Melanomunda Tasta Takibi. 231
- Borlu M: Anti TNF Ajanları:Etki ve Uzun Süreli Güvenlik. 19
- BaŖkan EB: Psoriasisste Biyolojik Tedavi DeđiŖimi. 32
- Boyyat A: Aknede Isotretinoin Kullanımı ve Zorlukları. 189
- Bayramgürler D: Bazal Hücreli Karsinomda Tedavi Seçimi. 259
- Canpolat F: Genital Lezyonlarda Ayırıcı Tanı. 181
- Çalıkoğlu EE: Kawasaki Hastalığı. 47
- Doğramacı AÇ: Yassı Hücreli Karsinomda Hasta Takibi. 253
- DerviŖ E: Hangi Dermatolojik Bulgularda HIV AraŖtırmalıdır. 169
- Dilek N: Ülkemizde Cinsel Yolla BulaŖan Hastalıklar Eğitim Neler Yapılmalı. 153
- Doğan B: Vitiligo Tedavi BaŖarısı. 207
- Ertam İ. Rozasede Tedavi BaŖarısı. 199
- Engin B, Oba MÇ: IL-12-23 VE IL-17 Üzeinden Etki Ajanlar. 21
- Erdoğan FG: Travmatik Tırnak Bozukluklarında Tedavi. 145
- Göncü EK: Genel Pruritus Nedenleri. 299
- Gönül M: Hidradenitisi Süpürativa. 37
- Göktay F: Tırnak Pigmentasyonlarında Ayırıcı Tanı. 141
- Gündüzoğlu C: Bkz. Türkoğlu Z.
- Gencebay G: Bkz. Kutlubay Z.
- Kutlubat Z,Gencebay G: Psoriasis Patogenezi. 11

- Kılıç A: Palmoplantar Siğillerde Tedavi Başarsısı. 217
- Kundakçı N: Gebelikte Psoriasis. 273
- Kaçar N: Atopik Dermatitte Beklenen Tedaviler. 337
- Koca R: Fotodermatozlarda Ayırıcı Tanı. 313
- Kartal SP: Klinik Erkinlik ve Güvenlik. 357
- Kavala M: Pemfigus'ta Klasik Tedavi. 363
- Küçüköğlü R: Klinik ve Serolojik Açından Sıradışı Pemfigus Olgularının Yönetimi. 369
- Mat MC: Pemfigus'ta Rituksimab Deneyimi. 375
- Oba MÇ: Bkz. Engin B.
- Oğuz O: Alopesi Areata'da Yeni Tedavi Yöntemleri. 133
- Özden MG: Tırnak Psoriasis. 285
- Solak N: Yaşlı Tırnağı. 321
- Şentürk N: Atopik Dermatitte Hasta Yönetimi. 327
- Şendur N: Çocuk Psoriasis. 265
- Tezacan Y: Bkz. Türkoğlu Z.
- Türkoğlu Z,Tezacan Y,Gündüzoğlu C: Kronik Ürtikerde Tedavi Rehberi. 345
- Türsen Ü: Akral Dermatozlarda Ayırıcı Tanı. 53
- Yalçın B: Çocuklarda Perianal Siğiller. 163
- Yaylı S: Pemfigus Tedavisinde IVIG'in Getirdikleri. 383

**Konu İndeksi**

- Alopesi Areata'da İmmünoterapinin Etkinliği. Aydın F, Şahin G. 125
- Anti TNF Ajanları:Etki ve Uzun Süreli Güvenlik. Borlu M. 19
- Aknede Isotretinoin Kullanımı ve Zorlukları. Boyvat A. 189
- Atopik Dermatitte Beklenen Tedaviler. Kaçar N. 337
- Alopesi Areata'da Yeni Tedavi Yöntemleri. Oğuz O. 133
- Atopik Dermatitte Hasta Yönetimi. Şentürk N. 327
- Akral Dermatozlarda Ayırıcı Tanı. Türsen Ü. 53
- Bazal Hücreli Karsinomda Tedavi Seçimi. Bayramgürler D. 259
- Çocuk Psoriasis. Şendur N. 265
- Çocuklarda Perianal Siğiller. Yalçın B. 163
- Deri Melanomunda Tasta Takibi. Akay BN. 231
- Fotodermatozlarda Ayırıcı Tanı. Koca R. 313
- Genital Lezyonlarda Ayırıcı Tanı. Canpolat F. 181
- Genel Pruritus Nedenleri. Göncü EK. 299
- Gebelikte Psoriasis. Kundakçı N. 273
- Hangi Dermatolojik Bulgularda HIV Araştırmalıdır. Derviş E. 163
- Hidradenitisi Süpürativa. Gönül M. 37
- IL-12-23 VE IL-17 Üzeinden Etki Ajanlar. Engin B, Oba MÇ. 21
- Kawasaki Hastalığı. Çalıkoğlu EE. 47
- Klinik Erkinlik ve Güvenlik. Kartal SP: 357
- Klinik ve Serolojik Açıdan Sıradışı Pemfigus Olgularının Yönetimi. Küçükoğlu R. 369
- Kronik Ürtikerde Tedavi Rehberi. Türkoğlu Z, Tezacan Y, Gündüzoğlu C. 345
- Layşmanya Kliniği ve Ayırıcı Tanısı. Akdeniz S. 307
- Mikozis Fungoideste Hasta Takibi. Akyol M. 235

- Püstüler Psoriasis. Adışen E. 295
- Psoriasisde Biyolojik Tedavi Değişimi. Başkan EB. 32
- Palmoplantar Siğillerde Tedavi Başarısı. Kılıç A. 217
- Pemfigus'ta Klasik Tedavi. Kavala M. 363
- Pemfigus'ta Rituksimab Deneyimi. Mat MC. 375
- Pemfigus Tedavisinde IVIG'in Getirdikleri. Yaylı S. 383
- Rozasede Tedavi Başarısı Ertam İ. 199
- Travmatik Tırnak Bozukluklarında Tedavi. Erdoğan FG. 145
- Tırnak Pigmentasyonlarında Ayırıcı Tanı. Göktay F. 141
- Tırnak Psoriasis. Özden MG. 285
- Ülkemizde Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Eğitim Neler Yapılmalı. Dilek N. 153
- Vitiligo Tedavi Başarısı. Doğan B. 207
- Yassı Hücreli Karsinomda Hasta Takibi. Doğramacı AÇ. 253
- Yaşlı Tırnağı. Solak N. 321