

# DERMATOLOJİDE GELİŞMELER - 13

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



İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı ve  
Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği 2018



---

## **DERMATOLOJİDE GELİŞMELER-13**

Zekayi KUTLUBAY

**Burhan ENGİN**

**Server SERDAROĞLU**

**Yalçın TÜZÜN**

---

**ISBN:**

Yayını Hazırlayan:  
Sema Güneş Perzeli

Yayınlanma Tarihi: Ocak 2019

---

# DERMATOLOJİDE GELİŞMELER-13

Zekayi KUTLUBAY  
Burhan ENGİN  
Server SERDAROĞLU  
Yalçın TÜZÜN

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

İstanbul 2018

## EDİTÖRLER

**Doç Dr. Zekayi KUTLUBAY**

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

**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

**Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN**

İstanbul Bahçelievler Medical Park Hastanesi

## Önsöz

Değerli Meslektaşlarım,

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalımız bir faaliyeti olmak üzere “Dermatolojide Gelişmele Simpozyumları” 1991 yılından beri gerçekleştirilmektedir. 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 Kliginin 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 açıktı bu nedenle de 1991 yılında -Türkiye’nin üçüncü dermatoloji toplantısı olarak -ilk simpozyumumuzu gerçekleştirdik. Bu simpozyumların düzenlenmesinde anabilim dalımıza önceleri İstanbul deri ve Zührevi Hastalıkları Derneği’nin katkıları olmuş; daha sonrada Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği’nin katkıları ile devam edilmiştir. Yirmi dört yıldır yapılmakta olan bu simpozyumlar bu güne kaar toplam 10 kez başarıyla gerçekleştirilmiştir. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Ha stalıkları 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 biriside,tamamının tam metin olarak basılı kitaplarının bulunmasıdır. Dermatolojide Gelişmeler-13 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

## 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

### Akın AKTAŞ

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı-Ankara

### Melih AKYOL

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

### Didem ALTINER

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-İzmir

### İlknur ALTUNAY

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı-İstanbul

### Ferda ARTÜZ

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

### Fatma AYDIN

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

### Filiz CANPOLAT

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

### Tuğrul DERELİ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-İzmir

### Emine DERVİŞ

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

### Özlem DİCLE

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Antalya

## **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

## **Asena Çiğdem DOĞRAMACI**

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

## **Burhan ENGİN**

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

## **İlgen ERTAM**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-İzmir

## **Fatih GÖKTAY**

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

## **Müzeyyen GÖNÜL**

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

## **Ülker GÜL**

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

## **Nida KAÇAR**

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

## **Yelda KAPICIOĞLU**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Malatya

## **Ayşe Serap KARADAĞ**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-İstanbul

## **Ali KARAKUZU**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-İzmir



## **Selda Pelin KARTAL**

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

## **Demet Kartal**

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

## **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

## **Nursel DİLEK**

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

## **Esen ÖZKAYA**

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

## **Serap ÖZTÜRKCAN**

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-  
Manisa

## **Nilgün SOLAK**

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

## **Sühan GÜNAŞTI TOPAL**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı-Adana

## **Zafer TÜRKOĞLU**

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

## **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

---

**Didem YAZGANOĞLU**

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

## İÇİNDEKİLER

Yüz Bölgesi Kanseri: Ayırıcı Tanı. <i>Asena Çiğdem DOĞRAMACI</i> .....	13
Yüz Bölgesi: Hasta Yönetimi. <i>Nida KAÇAR</i> .....	17
Oral Mukoza Kanseri: Hasta Yönetimi. <i>Emine DERVİŞ</i> .....	29
Atopik Dermatit ve Diet. <i>Selda Pelin KARTAL</i> .....	37
Ürtiker: Hasta Yönetimi. <i>Nilgün ŞENTÜRK</i> .....	42
İlaç Reaksiyonları Tanısında Algoritmik Yaklaşım. <i>Bilal DOĞAN</i> .....	49
İlaç Reaksiyonları Hasta Yönetimi. <i>Ayşe Serap KARADAĞ</i> .....	53
Kronik El Ekzemasını Çözümlemede Yama Testinin Rolü. <i>Esen Özkaya</i> .....	63
Pemfiguslu Hasta Takibi. <i>M.Cem MAT</i> .....	65
Pemfigus Tedavisinde Klasik Tedavi. <i>Savaş YAYLI</i> .....	73
Pemfigoidlerde Sınıflandırma. <i>Mukaddes KAVALA</i> .....	79
Pemfigoidlerde Klasik Tedavi. <i>Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU</i> .....	87
Biyolojik Tedavinin Bugünü. <i>Müzeyyen GÖNÜL</i> .....	94
Biyolojik Tedavilerin Geleceği. <i>Burhan ENGİN, M. Çiğdem OBA</i> .....	101
Çocuk Psoriasis Yönetimi. <i>Yelda KAPICIOĞLU</i> .....	110
Atipik Nevüslerde Dermatoloji. <i>Burhan ENGİN, Defne ÖZKOCA</i> .....	119
Saçlı Deri Dermatolojisi. <i>Didem Altın</i> .....	128
Mukoza Dermatolojisi. <i>Sedat Akdeniz</i> .....	136
Tırnak Dermatolojisi. <i>Filiz Canpolat</i> .....	140
Sık Görülen Kıl Şaftı Bozuklukları. <i>Serap Öztürkcan</i> .....	150
Alopesia Areata Tedavisinde Algoritmik Yaklaşım. <i>Başak YALÇIN</i> .....	159
Sikatrisyel Alopesi Tedavisinde Algoritmik Yaklaşım. <i>Esra ADIŞEN</i> .....	163
Tırnak Mantarı Tedavisinde Başarısızlık ve Çözümleri. <i>Fatih GÖKTAY</i> .....	170
HIV Enfeksiyonunda Deri Bulguları. <i>Tuğrul DERELİ</i> .....	173
Sifiliz: Hasta Yönetimi. <i>Nilgün SOLAK</i> .....	179

---

HPV Enfeksiyonu: Hasta Yönetimi. <i>Özlem DİCLE</i> .....	189
HSV Enfeksiyonu: Hasta Yönetimi. <i>Ali KARAKUZU</i> .....	192
Hidradenitis Süpürativa. <i>Zafer TÜRKOĞLU</i> .....	195
Epidermolizis Bülloza: Hasta Yönetimi. <i>Melih AKYOL</i> .....	209
Mastositozlar: Hasta Yönetimi. <i>Ferda ARTÜZ</i> .....	215
Vasküler Malformasyonlar: Hasta Yönetimi. <i>Sühan Günastı TOPAL</i> .....	221
Vitiligo: Hasta Yönetimi. <i>Fatma AYDIN</i> .....	225
Kronik Kaşıntı: Hasta Yönetimi. <i>Ülker Gül</i> .....	234
Liken Sklerozus: Hasta Yönetimi. <i>İlgen ERTAM</i> .....	239
Endokrin Sistem. <i>Didem YAZGANOGLU</i> .....	244
Kronik Vasküler Hastalıklar. <i>Nursel DİLEK</i> .....	250
Gastrointestinal Sistem. <i>Akın AKTAŞ</i> .....	259
Hematopoietik Sistem. <i>Demet KARTAL</i> .....	264
Yaşa Ve Şiddete Göre Akne Tedavisi. <i>İlknur ALTUNAY</i> .....	267

## Deri ve Mukoza Kanserleri

# Yüz Bölgesi Kanserleri: Ayırıcı Tanı

Asena Çiğdem Doğramacı

### Giriş

Yüz bölgesinin malign tümörleri arasında bazal hücreli karsinom, yassı epitel hücreli karsinom, malign melanom ve deri eki tümörleri yer alır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl tanı konulan kanser vakalarının yarısını malign deri tümörleri oluşturmaktadır.<sup>1,2</sup> Biyolojik davranışları oldukça farklı olan bu tümörler içinde bazal hücreli karsinom vakalarının büyük bir kısmını oluşturur. Sıklık olarak sonrasında sırasıyla yassı epitel hücreli karsinom, malign melanom ve deri eki tümörleri gelir.<sup>3</sup>

### 1) Bazal Hücreli Karsinom

Derinin bazal hücreli karsinom (BHK) günümüzde en sık görülen malignitedir ve insidansı giderek artmaktadır. BHK'lar tanı konmasından yıllar öncesinden mevcut olabilen yavaş büyüyen tümörlerdir.<sup>1,3</sup>

Büyüme genellikle lokalizedir; sadece ihmal edilen tümörler lokal olarak invazif özellikler sergiler. Tipik bir BHK genellikle üzerinde telanjiektazinin ve merkezinde ülserasyonun olduğu, keskin sınırlı, hafif olarak kabarık, yağlı veya inci şeklinde bir papül olarak görülür.

Diğer BHK'lar üzerinde kepeklenmenin olduğu maküler lezyonlar olarak da görülebilir. Sıklığı daha az olan infiltratif ve morfeaform tipleri, sınırları belirgin olmayan, hafif olarak pigmente, endüre, düz deri lezyonları olarak görülür.<sup>3</sup>

Genel olarak kabul edilen dermatopatolojik sınıflandırmada nodüler, mikronodüler, yüzeysel, infiltratif ve morfeaform BHK'lar vardır. Genelde karışık bir patern izlenir. Tiplerdeki farklılık, tümörün biyolojisi, tümör hücre aktivitesi veya prognoz açılarından herhangi bir farkı göstermemektedir. Metastatik BHK nadirdir ve insidansı %0.0028 ile %0.1 arasındadır.<sup>3</sup>

### 2) Yassı Epitel Hücreli Karsinom

Deri ve mukozalardaki epitelyal keratinositlerden köken alan anaplazi, hızlı büyüme, lokal invazyon ve metastaz gibi özelliği olan bir karsinomdur. BCC den sonra 2.sıklıkta görülür. Erkeklerde 3 kat daha fazla görülür.<sup>4</sup>

Sıklıkla 50 yaş üzerinde ve güneş gören alanlarda görülmektedir. Klinik olarak SCCnin spesifik bir klinik görüntüsü yoktur. Birkaç aya varabilen lezyon süresi ile özellikle güneş gören alanlarda lezyon olması dikkat çekicidir. BCC den daha hızlı seyredir. Kenarları

---

Prof. Dr. Asena Çiğdem Doğramacı *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İSerinyol Kampüsü, Hatay*  
E-Posta: zcatahan85@yahoo.com

düzensiz sert ve kabarık olup bordürünün olmaması ile BCCden ayrılır. En yaygın olarak muköz membranlarda, dudakta ve kronik deri enfeksiyonu görülen yerlerde gelişen skuamöz hücreli karsinomlar metastaz yaparlar.<sup>4</sup>

### Keratoakantom

Keratoakantomlar klinik olarak sporadik, soliter dört ile beş hafta içinde hızlı büyüme ile gelişen ve altı aydan sonra kendiliğinden gerileyen lezyonlar olarak karşımıza çıkarlar.<sup>5,6</sup> Soliter keratoakantomların %95 i güneş gören alanlarda ortaya çıkmaktadır. Ancak kıl folliküllerinin bulunduğu herhangi bir deri bölgesinde de oluşabilir. Keratoakantomlar apoptotik ya da immünolojik mekanizmalar yoluyla spontan regresyon gösterirler. Ancak ciddi skar oluşumu ya da potansiyel agresif davranış riski nedeniyle bu lezyonun belirmesi durumunda, etrafta normal deri ile birlikte bir eksizyon yapılmalıdır.<sup>5,6</sup>

### 3) Malign Melanom

*Lentigo maligna melanom*, deri MM'larının %4-10'unu oluşturur ve tipik olarak yaşlıların baş, boyun ve kollarında görülür.<sup>7,8</sup>

Yüzeyel yayılan *malign melanom*, tüm vakaların %70'ini oluşturan en sık görülen MM tipidir. MM'la en sık karıştırılan lezyonlar seboreik keratoz ve kanayan bir mol şeklinde kendini gösteren travmatik nevüstür. Ağır atipik değişiklikler gösteren bir mol aslında MM'dan klinik olarak ayırt edilmeyebilir.<sup>8</sup>

Nodüler melanom, hastaların %15-30'unda görülen en sık ikinci MM tipidir. Yüzeyel yayılan MM olduğu gibi bacaklar ve gövde en sık tutulan yerlerdir.<sup>8</sup>

Akral lentiginöz melanom, en az görülen melanom tipidir.<sup>8</sup>

### 4) Deri Eki Karsinomlar

Adneksial tümörler çoğunlukla tanıda zorluk yaşanan tümörler olup kimi zaman benign-malign ayrımı yapmakta da güçlük çekilmektedir. Çoğunlukla farklılaşma gösterdikleri deri eklerine göre sınıflandırılırlar.<sup>9,10</sup> Birçoğu sıklıkla benign davranış göstermesine karşın agresif olabilen ve nodal tutulum ile uzak metastaz yapma potansiyeline sahip malign deri eki tümörlerinin de bulunabildiği unutulmamalıdır.

#### a) Ekrin Karsinomlar

*Malign ekrin karsinom*, ekrin porokarsinom, malign ekrin poroma olarak da bilinen ekrin glandlardan köken alan nadir bir malign tümör tipidir. Ekrin kanalların intraepidermal kısmından kaynaklanmaktadır. En sık alt ekstremitelerde (%50'den fazlası) yerleşim göstermek ile birlikte, skalp, yüz, kulak, üst ekstremiteler, göğüs ve karında lokalize olabilir.

Geniş olarak metastaz yapma potansiyelleri vardır.<sup>11</sup>

*Siringomoid ekrin karsinom*, mikrokistik deri eki karsinom, malign siringoma veya tükrük bezlerinin sklerozan karsinomu olarak da bilinir. Genellikle gövde, boyun, yüz, skalp veya ekstremitelerde nonspesifik, yavaş büyüyen, nodül veya plak olarak görülürler. Lezyon aynı zamanda bir sıvı salgılayabilir. Lokal olarak yıkıcıdır ve geniş metastazla rekürrense neden oldukları bilinir.<sup>9,10</sup>

*Müsinöz ekrin karsinom*, genelde orta yaşlı erkeklerin baş ve boyunlarında yavaş büyüyen, ağrısız bir nodül olarak görülürler ve nadiren metastaz yapar.<sup>9,10</sup>

## b) Sebace karsinomlar

Sebace karsinomlar, sebace glandların epitelinden gelişen, oldukça nadir görülen, malign neoplazilerdir. Genellikle ileri yaşlarda ve her iki cinsiyette benzer oranlarda görülürler. Klasik olarak oküler tip ve ekstraoküler tip olarak 2'ye ayrılırlar. Olguların sadece %25'i ekstraoküler yerleşimlidir ve bunların da %75'i baş boyun bölgesinde görülür.<sup>9,12</sup>

Ekstraoküler sebace karsinom yüksek bir metastatik potansiyeli olan agresif bir tümördür. Muir-Torre sendromunun komponenti olabilirler. Bu nedenle hastalar özellikle kolorektal karsinom başta olmak üzere internal malignansiler açısından araştırılmalıdır.<sup>9,12</sup>

## c) Merkel hücreli karsinom

Merkel hücreli karsinom (MKH) nadir görülen, agresif seyirli, nöroendokrin bir deri tümörüdür. Bu lezyonlar derinin en agresif primer malignitelerindedir. Özellikle kıl folikülü etrafındaki epiteldeki plöripotent bazal hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>9,13</sup> İnsidansı son dekatlarda artış göstermektedir. MHK sert, eritemli-viyolase, parlak yüzeyle nodül şeklinde ortaya çıkmaktadır. Kısa sürede satelit metastaz geliştirir ancak ülserasyon nadiren eşlik eder. Tanıda ışık mikroskopisi ve immunohistokimyasal incelemeler kullanılır. Tedavide geniş lokal eksizyon yapılması ve sentinel lenf nodu biyopsisi önerilmektedir. Adjuvan radyoterapi bölgesel rekürrens oranlarını azaltmaktadır.

## Kaynaklar

1. Wong CS, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. BMJ 2003; 327: 794-798.
2. Nör JE, Gutkind JS. Head and Neck Cancer in the New Era of Precision Medicine. J Dent Res 2018; 97: 601-602.
3. Lovatt TJ, Lear JT, Bastrilles J, et al. Associations between UVR exposure and basal cell carcinoma site and histology. Cancer Lett 2004; 28; 216:191-197
4. Rahimi S. Squamous cell carcinoma of skin: a brief review. Clin Ter 2013; 164: 143-147.
5. Takai T. Advances in histopathological diagnosis of keratoacanthoma. J Dermatol 2017; 44: 304-314.
6. Savage JA, Maize JC Sr. Keratoacanthoma clinical behavior: a systematic review. Am J Dermatopathol 2014; 36: 422-429.
7. Longo C, Pellacani G. Melanomas. Dermatol Clin 2016; 34: 411-419.
8. Juhász ML, Marmur ES. Reviewing Challenges in the Diagnosis and Treatment of Lentigo Maligna and Lentigo-Maligna Melanoma. Rare Cancers Ther 2015; 3: 133-145.
9. Barut F, Doğan Gün B, Bahadır B, Özdamar ŞO. Deri eki tümörlerinde diferansiyasyon: immünhistokimyasal inceleme. Türk Patoloji Dergisi 2006; 22: 153-160.

10. Dinçer D, Erdem C. Deri Eki Tümörleri. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2013; 6: 44-49.
11. Klenzner T, Arapakis I, Kayser G, Boedeker CC. Eccrine porocarcinoma of the ear mimicking basaloid squamous cell carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 135: 158-60.
12. Uysal Y, Bayer A, Köksal S, Özcan A. Göz kapağının sebace bez karsinomu olgusu. Gülhane Tıp Dergisi 2007; 49: 123-125.
13. Taşkın B. Merkel hücreli karsinom. Güncel dermatoloji dergisi 2017, Cilt: 2, Sayı: 3: 69-71.



## Deri ve Mukoza Kanseri

### Yüz Bölgesi: Hasta Yönetimi

**Nida Kaçar Gelincik**

#### Yardımcı Tanı Yöntemleri

Yüzde deri kanserleri pigmente ve non-pigmente prezente olabilirler. En sık kanserler bazal hücreli karsinom (BHK), skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve melanomdur. Tanıda klinik bulgulara ek olarak dermoskopik inceleme kullanılmaktadır. Lentigo maligna/lentigo maligna melanoma (LM)/(LMM) için tanımlanmış dermoskopik progresyon modelinde ilk asimetrik pigmente foliküller, takiben anüler granüler yapılar ve sonra romboidal yapıların ortaya çıkar.<sup>1</sup> Bu bulgulara ek olarak gri renk de LM/LMM tanısı için önemli dermoskopik ipuçlarıdır (Resim 1). Bununla birlikte LM/LMM'de bildirilmiş birçok dermoskopik bulgu pigmente aktinik keratozda da saptanabilmektedir.<sup>2</sup> Yüz melanom tanısında malignite lehine dermoskopik bulgular kadar non-melanom dermoskopik bulguların olup olmaması da önemlidir. Belirgin non-melanom dermoskopik patern sergilemeyen yüz lezyonlarına histopatolojik inceleme yapılması önerilmektedir.<sup>3</sup> BHK için tanımlanmış dermoskopik bulgular arasında dallanan damarlar, kısa telenjektaziler, mavi-gri ovoid yapılar, multipl mavi, gri globüller, odaklanmış noktalar, yaprak benzeri alanlar, tekerlek benzeri yapılar/alanlar, konsantrik yapılar, ülserasyon, multipl küçük ülserasyonlar, parlak beyaz kırmızı yapısız alanlar ve beyaz ışınal yapılar yer alır (Resim-2).<sup>4</sup> Beyaz halkalar, keratin ve kan noktaları da SHK için ipucu dermoskopik bulgulardır (Resim-3).<sup>5</sup> Bununla birlikte dermoskopik olarak “yalancı pozitif” ve “yalancı negatif” tümörlerin de olduğu unutulmamalıdır.<sup>6</sup> LM'lı hastaların yönetiminde önemli yeri olan diğer bir tanı yöntemi konfokal mikroskopidir. Hem LM/LMM hem diğer yüz melanositik lezyonların kompleks özelliklerini ele almada benzersiz rol sahiptir.<sup>7</sup> Ancak henüz yaygınlaşmamıştır. Kesin tanı histopatolojik inceleme ile konur.

#### Risk Analizi

Tanı konulduktan sonra her hastada risk analizi yapılmalıdır. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) BHK Kılavuzu 1.2018 ve SHK Kılavuzu 2.2018 Versiyonları'na göre BHK rekürrensi ve SHK rekürrensi ve metastazi için tanımlanmış risk faktörleri sırası ile (Tablo 1) ve (Tablo 2) 'de verilmektedir.<sup>8,9</sup>

#### Evreleme

Risk analizi yapıldıktan sonra hastalık evresi belirlenir. BHK'larda metastaz riski çok düşük olduğu için genellikle evrelemeye ihtiyaç duyulmaz. SHK'larda en sık kullanılan iki evreleme sistemi Brigham and Women's Hospital ve American Joint Committee on Cancer (AJCC)'dir (Tablo 3) ve (Tablo 4).<sup>10,11</sup> Bununla birlikte tüm bu evreleme sistemleri farklı agresiflikteki tüm baş-boyun SHK'lerini kapsamaktadır; bu nedenle deri SHK evrelemesi

---

Doç.Dr. Nida Kaçar Gelincik, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, *Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli.*  
E-Posta: n\_gelincik@yahoo.com

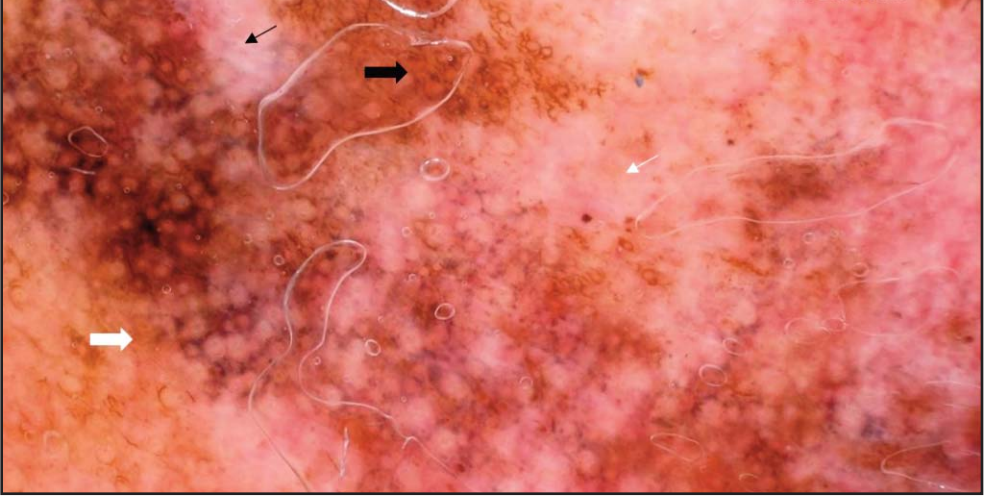
**Tablo 1.** BHK rekürrensi için risk faktörleri<sup>8</sup>

		<b>Düşük risk</b>	<b>Yüksek risk</b>
Anatomik lokalizasyona göre tümör boyutu	Gövde ve ekstremitelerde yerleşimli tümörler*	< 2 cm	> 2 cm
	Yanaklar, alın, skalp ve pretibia	< 1 cm	≥ 1 cm
	Yüz H bölgesi yerleşimli tümörler		+
Sınırlar		Keskin	Belirsiz
Primer vs. rekürren		Primer	Rekürren
İmmünsüpresyon		-	+
Radyoterapi maruziyeti		-	+
Patoloji subtipi		Nodüler yüzeysel	Agresif patern
Perinöral tutulum		-	+

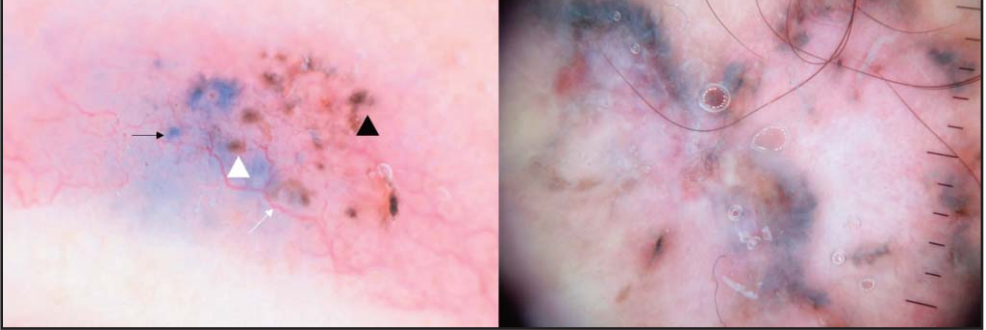
\*Pretibial, eller-ayaklar, ayak bilekleri ve tırnaklar hariç

**Tablo 2.** SHK rekürrens ve metastazı için risk faktörleri<sup>9</sup>

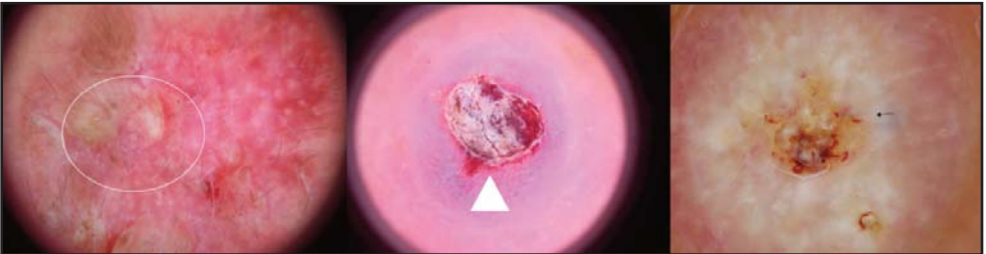
		<b>Düşük risk</b>	<b>Yüksek risk</b>
Anatomik lokalizasyona göre tümör boyutu	Gövde ve ekstremitelerde yerleşimli tümörler*	< 2 cm	> 2 cm
	Yanaklar, alın, skalp ve pretibia	< 1 cm	≥ 1 cm
	Yüz H bölgesi yerleşimli tümörler		+
Sınırlar		Keskin	Belirsiz
Primer vs. rekürren		Primer	Rekürren
İmmünsüpresyon		-	+
Radyoterapi/ Kr.inflamatuvar süreç		-	+
Hızlı büyüyen tümör		-	+
Nörolojik semptomlar		-	+
Patolojik özellikler	Diferansiyasyon	İyi/orta	Kötü
	Adenoid, Adenoskuamöz, Desmoplastik, Metoplastik		
Perinöral/lenfatik/vasküler tutulum		-	+



**Resim 1.** LMM dermoskopik görünümü. Asimetrik pigmente foliküller (siyah kalın ok), romboidal yapılar (beyaz kalın ok), anüler granüler yapılar (beyaz ince ok), gri renk (siyah ince ok)



**Resim 2.** BHK dermoskopik görünümleri. Dallanan damarlar (beyaz ince ok), konsantrik yapılar (beyaz ok başı), tekerlek benzeri yapılar (siyah ok başı), yaprak benzeri alanlar (siyah kalın ok), mavi-gri ovoid yapılar (siyah ince ok)



**Resim 3.** SHK dermoskopik görünümleri. Beyaz halkalar (beyaz halka), keratin (beyaz ok başı), kan noktaları (siyah ince ok)

**Tablo 3.** Brigham and Women's Hospital deri SHK tümör evrelemesi<sup>10</sup>

<b>Yüksek risk faktörleri</b>	Tümör çapı $\geq 2$ cm Kötü diferansiye Perinöral invazyon $\geq 0,1$ mm Yağ doku ötesine tümör invazyonu
<b>T1</b>	Yüksek risk faktörü Ø
<b>T2</b>	1 yüksek risk faktörü +
<b>T3</b>	2-3 risk faktörü +
<b>T4</b>	$\geq 4$ risk faktörü + veya kemik invazyonu +

**Tablo 4.** AJCC deri SHK Evrelemesi, 8. Versiyon<sup>11</sup>

<b>T Kategorisi</b>	
<b>Tx</b>	Primer tümör belirlenemiyor
<b>T0</b>	Primer tümöre ait gösterge yok
<b>Tis</b>	Karsinoma in situ
<b>T1</b>	Tümör çapı $< 2$ cm
<b>T2</b>	Tümör çapı $\geq 2$ cm ve $< 4$ cm
<b>T3</b>	Tümör çapı $\geq 4$ cm ve/veya perinöral invazyon* ve/veya derin invazyon** ve/veya minör kemik erozyonu
<b>T4a</b>	Büyük kortikal kemik/kemik iliği invazyonu
<b>T4b</b>	Kafatası tabanı invazyonu ve/veya kafatası taban foramen tutulumu

\*Perinöral invazyon  $>$  dermis altı, veya  $\geq 0,1$  mm çaplı sinirlerde perinöral invazyon ya da bu sınırlarda klinik veya radyografik tutulum

\*\*Derin invazyon  $>$  Subkutan yağ doku ötesi veya  $>6$  mm invazyon

için hiçbiri optimal değildir. AJCC Melanom Evrelemesi 8. Baskısında 7. Baskıdan farklı olarak tümör mitotik hızı yer almamaktadır. 11 Ancak NCCN tarafından tümör mitotik hızının önemli bir prognostik faktör olduğu ve patoloji raporunda yer alması gerektiği vurgulanmıştır. 14 Ek olarak 8. Baskıda tümör kalınlığı 0,01 mm.e değil 0,1 mm.e yuvarlanmaktadır; i.e. 0,75 mm ölçülen kalınlık 0,8 mm'e, 0,74 mm ölçülen kalınlık 0,7 mm'e yuvarlanır. Mikroskopik lenfadenopati (LAP) ifadesi yerini klinik olarak saptanmayan, makroskopik LAP klinik LAP'ye bırakmıştır. İn-transit, satelit ve mikrosatellit metastazlar N1-2-3c olarak güncellenmiştir. LDH yüksekliği de metastaz olan organa göre tanımlanmıştır (Tablo-5).<sup>11</sup>

<b>N Kategorisi</b>	
<b>Klinik</b>	
<b>Nx</b>	Bölgesel LN'ları bakılmıyor
<b>N0</b>	Bölgesel LN metastazı yok
<b>N1</b>	İpsilateral tek LN'da metastaz (en geniş çap $\leq 3$ cm ve ENE -)
<b>N2a</b>	İpsilateral tek LN'da metastaz (en geniş çap $>3$ cm ama $\leq 6$ cm ve ENE-)
<b>N2b</b>	İpsilateral multipl LN'da metastaz (hepsinde en geniş çap $\leq 6$ cm ve ENE-)
<b>N2c</b>	Bilateral veya kontrlatelateral LN'da metastaz (hepsinde en geniş çap $\leq 6$ cm ve ENE-)
<b>N3a</b>	LN metastazı (en geniş çap $\leq 6$ cm ve ENE-)
<b>N3b</b>	Herhangi bir LN'da metastaz ve klinik olarak ENE +
<b>Patolojik</b>	
<b>Nx</b>	Bölgesel LN'ları bakılmıyor
<b>N0</b>	Bölgesel LN metastazı yok
<b>N1</b>	İpsilateral tek LN'da metastaz (en geniş çap $\leq 3$ cm ve ENE -)
<b>N2a</b>	İpsilateral tek LN'da metastaz (en geniş çap $\leq 3$ cm ve ENE + veya $>3$ cm ama $\leq 6$ cm ve ENE-)
<b>N2b</b>	İpsilateral multipl LN'da metastaz (hepsinde en geniş çap $\leq 6$ cm ve ENE-)
<b>N2c</b>	Bilateral veya kontrlatelateral LN'da metastaz (hepsinde en geniş çap $\leq 6$ cm ve ENE-)
<b>N3a</b>	LN metastazı (en geniş çap $\leq 6$ cm ve ENE-)
<b>N3b</b>	İpsilateral tek LN'da metastaz en geniş çap $\leq 3$ cm ve ENE +; veya herhangi bir ENE + multipl ipsilateral, bilateral veya kontrlatelateral LN'da metastaz; veya tek kontrlatelateral LN $\leq 3$ cm ve ENE +

<b>M Kategorisi</b>	
<b>Mx</b>	Uzak metastaz bakılmıyor
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1</b>	Uzak metastaz var

<b>Evre</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	
I	T1	N0	
II	T2	N0	
III	T3	N0-N1	
IV	T1 veya T2	N1	M0
	T1, T2 veya T3	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
	T4	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

**Tablo 5.** AJCC Melanom Evrelemesi, 8. Versiyon<sup>11</sup>

<b>T Kategorisi</b>	<b>Tümör kalınlığı</b>	<b>Ülserasyon durumu</b>
Tx: Primer tm kalınlığı belirlenmiyor (örn. Küretaj ile tanı)	Uygulanabilir değil	Uygulanabilir değil
T0:Primer tm kanıtı yok (primeri bilinmeyen veya tamamen regrese olmuş melanom)	Uygulanabilir değil	Uygulanabilir değil
Tis: İn situ melanom	Uygulanabilir değil	Uygulanabilir değil
T1	≤1.0 mm	Bilinmiyor/Belirtilmemiş
T1a	<0.8 mm	Ülsere değil
T1b	<0.8 mm 0.8-1.0 mm	Ülsere Ülsere veya Ülsere değil
T2	>1.0-2.0 mm	Bilinmiyor/Belirtilmemiş
T2a	>1.0-2.0 mm	Ülsere değil
T2b	>1.0-2.0 mm	Ülsere
T3	>2.0-4.0 mm	Bilinmiyor/Belirtilmemiş
T3a	>2.0-4.0 mm	Ülsere değil
T3b	>2.0-4.0 mm	Ülsere
T4	>4.0 mm	Bilinmiyor/Belirtilmemiş
T4	>4.0 mm	Ülsere değil
T4b	>4.0 mm	Ülsere

<b>Bölgesel LN yaygınlığı ve/veya lenfatik metastaz</b>		
<b>N Kategorisi</b>	<b>Tutulmuş bölgesel lenf nodu sayısı</b>	<b>İn-transit,satellit ve/veya mikrosatellit metastaz varlığı</b>
<b>Nx</b>	Değerlendirilmemiş bölgesel LN'ları (örn. SLNB uygulanmamış veya bölgesel LN.ları önceden başka bir nedenle alınmış) (T1 melanomda patolojik N kategorileme gerekli değil, klinik N kategorileme kullanılır)	YOK
<b>NO</b>	Bölgesel LN metastazı saptanmamış	YOK
<b>N1</b>	Bir tutulmuş LN veya LN tutulumu olmaksızın herhangi bir sayıda in-transit, satellit veya mikrosatellit metastaz varlığı	YOK
<b>N1a</b>	Bir adet klinik olarak saptanamayan LN (ör/ SLNB ile saptanmış)	YOK
<b>N1b</b>	Bir adet klinik olarak saptanabilen LN	VAR
<b>N1c</b>	Bölgesel LN metastazı saptanmamış	VAR
<b>N2</b>	İki veya 3 tutulmuş LN veya bir tutulmuş LN ile beraber herhangi bir sayıda in-transit,satellit veya mikrosatellit metastaz varlığı	YOK
<b>N2a</b>	İki veya 3 adet klinik olarak saptanamayan LN (ör/ SLNB ile saptanmış)	YOK
<b>N2b</b>	En az bir tanesi klinik olarak saptanabilen 2 veya 3 adet LN	VAR
<b>N2c</b>	Bir adet klinik olarak saptanamayan veya saptanabilen LN	VAR
<b>N3</b>	Dört veya daha fazla tutulmuş LN veya iki veya daha fazla tutulmuş LN ile beraber herhangi bir sayıda in-transit,satellit veya mikrosatellit metastaz varlığı veya in-transit, satellit veya mikrosatellit metastaz ile beraber olan ya da olmayan herhangi bir sayıda kümelenmiş LN	YOK
<b>N3a</b>	Dört veya daha fazla klinik olarak saptanamayan LN (ör/ SLNB ile saptanmış)	YOK
<b>N3b</b>	En azından bir tanesi klinik olarak saptanabilen dört veya daha fazla LN veya herhangi bir sayıda kümelenmiş LN	VAR
<b>N3c</b>	İki veya daha fazla klinik olarak saptanamayan LN ve/veya herhangi bir sayıda kümelenmiş LN	VAR

## Görüntüleme

Melanom dışı deri kanserlerinde görüntüleme yöntemlerine lokal veya uzak metastaz şüphesi varsa başvurulur. Deri kanserlerinde manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi

<b>M Kategorisi</b>	<b>Anatomik Bölge</b>	<b>LDH Seviyesi</b>
<b>M0</b>	Uzak metastaz kanıtı yok	Uygulanabilir değil
<b>M1</b>	Uzak metastaz kanıtı var	Aşağıya bakın
<b>M1a</b> <b>M1a(0)</b> <b>M1a(1)</b>	Deri, kas dışıl yumuşak dokuya uzak metastaz ve/veya bölgesel olmayan a LN	Kaydedilmemiş/belirtilmemiş Yüksek değil Yüksek
<b>M1b</b> <b>M1b(0)</b> <b>M1b(1)</b>	Akciğerlere uzak met (M1a bölgeleri ile beraber veya değil)	Kaydedilmemiş/belirtilmemiş Yüksek değil Yüksek
<b>M1c</b> <b>M1c(0)</b> <b>M1c(1)</b>	SSS dışı viseral organlara uzak met (M1a ve M1b bölgeleri ile beraber veya değil)	Kaydedilmemiş/belirtilmemiş Yüksek değil Yüksek
<b>M1d</b> <b>M1d(0)</b> <b>M1d(1)</b>	SSS dışı viseral organlara uzak met (M1a ve M1b bölgeleri ile beraber veya değil)	Kaydedilmemiş/belirtilmemiş Yüksek değil Yüksek

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Klinik Evre</b>
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
HERHANGİ BİR T, Tis	≥N1	M0	III
HERHANGİ BİR T	HERHANGİ BİR N	M1	IV



(BT) gerektiğinde kontrastlı yapılmalıdır.<sup>12</sup> Kemik invazyonu düşündürülen kemik üzerinde yerleşimli sert-fikse tümör kitlesi veya fokal hassasiyet varsa özellikle yüksek rezolüsyon penceresinde BT; orbital invazyon düşündürülecek orbital oluk veya medial kantusta ağırlı-fikse tümör varsa veya ekstraoküler kaslarda hareket kısıtlılığı sözkonusu ise orbita kemiklerinin değerlendirilmesi için BT; yumuşak doku invazyonu ve perinöral yayılımın değerlendirilmesi için MR inceleme yapılabilir. LAP taraması için görüntüleme yöntemleri esas olarak mukozal neoplazmlarla ilgilidir, deri tümörleri için kesin kılavuzlar bulunmamaktadır. USG parotis-servikal lenf nodları (LN) gibi yüzeyel bölgesel LN'larının değerlendirilmesinde yardımcıdır; derin LN'larının görüntülenmesinde yeterli değildir. Baş-boyun LN değerlendirmesinde BT ve MR benzer spesifikite ve sensitiviteye sahiptir. FDG PET BT daha küçük hipermetabolik LAP'de faydalıdır. Histolojik olarak sinir ile sinir kılıfı arasında tümör varlığı perinöral invazyondur (PNI).  $\geq 0,1$  mm sinirlerde PNI olması yüksek risk kabul edilmektedir. PNI için risk faktörleri arasında orta yüz yerleşim, erkek cinsiyet, > 2cm boyut, rekürren tümör ve kötü diferansiye tümörler yer alır. PNI genellikle asemptomatiktir. Ağrı hissizlik, motor defisit varsa periferik nöral yayılımdan (PNY) şüphelenilmelidir. PNY periferik duysal ve motor sinirlerin endonöral boşlukları içerisinde veya gevşek perinöryum boyunca radyolojik incelemelerle tanımlanabilecek büyüklükte tümör hücrelerinin yayılımıdır ve artmış lokal rekürrens/metastaz ve azalmış survey ile ilişkilidir. PNY için en sensitif görüntüleme yöntemi MR'dır. Bununla birlikte semptomatik hastalarda MR'da sadece %50 perinöral yayılım saptanmaktadır; bu nedenle semptomatik hastalarda, PNY radyolojik olarak saptansa da saptanmasa da, agresif tedavi edilmelidir. Rekürren hastalıkta skar, fibrozis, ilk cerrahiye bağlı anatomik değişiklikler MR ve BT incelemesini güçleştirebilir. Bu durumda FDG PET BT tercih edilmektedir. Ancak erken postop. FDG PET BT inflamasyon yoğunluğu nedeni ile yalancı pozitif sonuç verebileceği unutulmamalıdır.<sup>13</sup>

Melanom dışı deri kanserlerinde görüntüleme yöntemlerini genel olarak baktığımızda tümör taramasında sıklıkla ilk tercih edilen yöntem BT'dir. Avantajları hızlı yapılması, yaygın olması, kemik invazyonu ve LAP saptamada biraz daha üstün olmasıdır. Dezavantajı ise yüksek doz radyasyon maruziyetidir. Yeni yöntemler giderek daha fazla tercih edilmektedir. Avantajları; Yumuşak doku, i.e kemik iliği/SSS, ve perinöral yayılım saptamada MR üstündür ve radyasyon maruziyeti söz konusu değildir; ancak zaman alıcı olması, yaygın olmaması, ve pacemaker ve implantlı hastalarda yapılamaması dezavantajlarıdır. PET BT baş-boyun tm.lerinde en çok LAP ve uzak metastaz taraması için kullanılmaktadır. Daha küçük LAP saptamada üstün bir tanı yöntemidir. Ancak BHK gibi yavaş büyüyen tümörlerde kullanımı sınırlıdır ve serebral metastazda yetersizdir. Nodal tutulumlu baş-boyun tümörlerinde subklinik rekürrens takibinde PET BT tercih edilen bir yöntemdir. Ultrason yüzeyel LAP.lerin değerlendirilebilmesinde iyi bir yöntemdir; ancak derin LAP'lerde kullanımı sınırlıdır. Non-invaziv, güvenli ve yaygın olması avantajları iken uygulayıcı tecrübesi önemlidir.<sup>12</sup>

NCCN Melanom Kılavuzu 2.2018 Versiyonu'nda Evre 0, IA, IB, II hastalarda rutin görüntüleme önerilmemektedir. Klinik LAP şüphesi varsa USG yapılabilir. Sentinel LN biyopsisi T1b ( $< 0,8$  mm + ülserasyon veya  $0,8-1$  mm) veya  $< 0,8$  mm  $\pm$  yüksek mitotik index ( $\geq 2$  mm<sup>2</sup>)  $\pm$  lenfovasküler invazyon olan hastalarda önerilmektedir. Evre III ve üzeri hastalara semptomlar doğrultusunda BT, PET-BT veya MR yapılabilir.<sup>14</sup>

## Tedavi

Düşük riskli BHK'da 4 mm klinik sınır ve postoperatif sınır tayini ile standart eksizyon önerilir. Cerrahi sınırlarda devamlılık sözkonusu ise Mohsmikrografik cerrahi veya komplet sınır analizi ile rezeksiyon veya L bölgesi için standart re-eksizyon veya cerrahiye uygun olmayanlar için radyoterapi düşünülmelidir. Bununla birlikte skalp, genital ve aksiller bölge gibi terminal kıl içeren bölgelerde yerleşimli olanlar haricindekilere küretaj ve elektrodiseksiyon da yapılabilir; ancak eğer adipoz dokuya ulaşırsa, genellikle cerrahi eksizyon yapılmalıdır. Cerrahiye uygun olmayan BHK'lerde radyoterapi düşünülebilir.

Yüksek riskli BHK'lerde postoperatif sınır tayini ile geniş marjinli standart eksizyon veya Mohs mikrografik cerrahi veya komplet sınır analizi ile rezeksiyon veya cerrahiye uygun olmayanlar için radyoterapi önerilir. Geniş marjinlistandart eksizyon sonrası cerrahi sınırlarda devamlılık sözkonusu ise Mohs mikrografik cerrahi veya komplet sınır analizi ile rezeksiyon veya radyoterapi yapılabilir; yine rezidü hastalık varsa ileri cerrahi ve radyoterapi kontrendike ise multidisipliner karar verilmelidir. Mohs mikrografik cerrahi veya komplet sınır analizi ile rezeksiyon sonrası cerrahi sınırlarda devamlılık sözkonusu ise radyoterapi ve/veya multidisipliner değerlendirme gerekir. Cerrahi sınırlar negatif olmakla birlikte yaygın perinöral tutulum veya büyük sinir tutulumu varsa adjuvan radyoterapi açısından hasta değerlendirilmelidir.

Düşük riskli SHK'lerde yaklaşım düşük riskli BHK'lerle, lokal yüksek riskli SHK'lerde yaklaşım yüksek riskli BHK'lerle benzerdir. Sadece düşük riskli SHK'lerde standart eksizyon 4-6 mm klinik sınır ile önerilir.<sup>8,9</sup>

Melanom tanısı konduktan sonra in situ melanomlar 0,5-1 cm, tümör kalınlığı  $\leq 1$  mm olanlar 1 cm,  $\geq 1-2$  mm olanlar 1-2 cm ve  $\geq 2$  mm olanlar 2 cm marjinle reeksize edilir. Marjinler anatomik veya fonksiyonel durumlara göre modifiye edilebilir. Cerrahinin mümkün olmadığı in situ veya primer melanomlarda nadiren radyoterapi yapılabilir. Yine cerrahinin mümkün olmadığı nodal, satellit veya in-transit metastazlarda da RT düşünülebilir. Uzak metastazlarda veya rezeke edilemeyen hastalarda immunoterapi (Anti PD-1 monoterapi, nivolumab/ipilimumab) ve BRAF V600 mutasyon pozitifliği söz konusu ise hedefe yönelik tedavi (vemurafenib, dabrafenib, dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib) ilk basamak tedavi seçenekleridir.<sup>14</sup>

## Takip

BHK'da ilk 5 yıl 6-12 ayda bir, takiben yılda bir tam bir deri ve LN muayenesi önerilmektedir.<sup>8</sup>

SHK'da lokal hastalık söz konusu ise ilk 2 yıl 3-12 ayda bir, sonraki 3 yıl 6-12 ayda bir, sonra ömür boyu yılda bir tam bir deri ve LN muayenesi; bölgesel hastalık söz konusu ise ilk yıl 1-3 ayda bir, 1 yıl 2-4 ayda bir, 3 yıl 4-6 ayda bir, sonra ömür boyu 6-12 ayda bir tam deri ve LN muayenesi ve kontrastlı BT inceleme önerilmektedir.<sup>9</sup>

Evre IA-IIA melanomda ilk 5 yıl 6-12 ayda bir sonra hayat boyu yılda bir tam bir deri ve LN muayenesi yapılır; asemptomatik rekürrens ve metastaz için rutin görüntüleme önerilmemektedir. Evre IIB-IV'te ilk 2 yıl 3-6 ayda bir, sonraki 3 yıl 3-12 ayda bir, sonra hayat boyu tam deri ve LN muayenesi yapılmalıdır. İlk 3-5 yıl 3-12 ayda bir P.a Ac, BT, MR ve/veya PET-BT yapılabilir.<sup>14</sup>

## Sonuç

Özetle yüz deri kanserlerinde tanı, tedavi ve takip kılavuzlar ışığında yapılmalıdır. Tüm bu aşamalarda esas görev dermatologlara düşmektedir.

## Kaynaklar

1. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Vogt T, ve ark.. Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 25-32.
2. Lallas A, Argenziano G, Moscarella E, ve ark. Diagnosis and management of facial pigmented macules. *Clin Dermatol* 2014; 32: 94-100.
3. Tschandl P, Gambardella A, Boespflug A, ve ark. Seven non-melanoma features to rule out facial melanoma. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 1219-1224.
4. Wozniak-Rito A, Zalaudek I, Rudnicka L. Dermoscopy of basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2018; 43: 241-247.
5. Rosendahl C, Cameron A, Argenziano G, ve ark. Dermoscopy of squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Arch Dermatol* 2012; 148: 1386-1392.
6. Papageorgiou V, Apalla Z, Sotiriou E, ve ark. The limitations of dermoscopy: false-positive and false-negative tumours. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018 Jan 5. doi: 10.1111/jdv.14782.
7. Star P, Guitera P. Lentigo maligna, macules of the face, and lesions on sun-damaged skin. Confocal makes the difference. *Dermatol Clin* 2016; 34: 421-429.
8. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, ve ark. NCCN Guidelines Version 1.2018 Basal Cell Skin Cancer. 18 September 2017. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nmsc.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf)
9. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, ve ark. NCCN Guidelines Version 2.2018 Squamous cell skin cancer. 05 October 2017. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/squamous.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf)
10. Karia PS, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington DP, ve ark. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 327-334.
11. Amin MA, Greene FL, Edge S, Schilsky RL, Gaspar LE. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017. American Joint Committee on Cancer SHK 8th ed
12. MacFarlane D, Shah K, Wysong A, Wortsman X, Humphreys TR. The role of imaging in the management of patients with nonmelanoma skin cancer. Diagnostic modalities and applications. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 579-588.

13. Humphreys TR, Shah K, Wysong A, Lexa F, MacFarlane D. The role of imaging in the management of patients with nonmelanoma skin cancer. When is imaging necessary? *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 591-607.
14. Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, ve ark. NCCN Guidelines Version 2.2018 Melanom 2018;

## Deri ve Mukoza Kanseri

# Oral Mukoza Kanseri; Hasta Yönetimi

Emine Derviş, Nuriye Emel Derviş

### Giriş

Oral mukoza kanserleri tüm malinitelerin %2-3'ünü oluşturur. Oral kavitede görülen kanserlerin %90'dan fazlasını skuamöz hücreli karsinomlar oluştururken, kalan %10'luk bölümde ise minör tükrük bezi kaynaklı tümörler, melanom, lenfoma ve sarkomlar bulunur. Genellikle orta yaş ve üstü yaş gruplarında görülen oral mukoza kanserleri çoğunlukla oral skuamöz hücreli karsinom ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır.<sup>1,2</sup>

### Oral Skuamöz Hücreli Kanserler(Oshk)

İleri yaşlarda görülür. Hastaların %90'dan fazlası 40 yaş üstü kişilerdir. Erkek kadın oranı 2:1 olup, ileri yaşlarda her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülür. Dünyada farklılıklar olmasına rağmen en sık görülen yerleşim yeri dildir. Güneydoğu Asya'da nazofarenks, Hindistan'da bukkal mukozada daha sık görülür. ABD epidemiyolojik çalışmalarına göre (1985-2011) OSHK'in %37' den fazlası dilde görülmekte, yerleşim sıklığına göre dili, dudak ve ağız tabanı takip etmektedir. 5 yıllık sağ kalım oranları ortalama %55-60 olup, beyazlarda %58, siyahlarda %31 civarındadır. Hastalık etyopatogenezinde ultraviyole radyasyonu (alt dudak), sigara, tütün, betel bitkisinin çiğnenmesi, kronik alkol tüketimi, meyve ve sebzelerden fakir diyet, demir ve vitamin eksiklikleri, ağız içi hijyen bozukluğu ve diş protezleri risk faktörü olarak bulunmaktadır. Etyolojide Human papilloma viruslar(HPV) üzerinde de durulmakla beraber son çalışmalar HPV' nin ağız içinden ziyade orofarengeal kanserlerin artışına neden olduğunu göstermiştir. HPV' nin en sık görülen onkojenik tipi HPV-16 olup, daha az rastlananlar ise HPV-18, HPV-31, ve HPV-33 tür. Aile öyküsünde oral kanser bulunması ve hastada immunsupresyon yapan nedenlerin varlığı etyolojide sayılabilecek diğer faktörlerdir.<sup>1,2,3,4</sup>

OSHK'lerin büyük bir kısmı oral potansiyel malin lezyonlar (lökoplaki, eritroplaki, liken planus, diskoid lupus eritematozus, oral submüköz fibrozis ve aktinik keilit) üzerinden gelişir.<sup>3,4</sup>

### Oral Potansiyel Malin Lezyonlar

#### Lökoplaki

**Lökoplaki;** bilinen hastalık ve durumlar dışlandığında, şüpheli kanser riski taşıyan beyaz plak olarak tanımlanabilir. Oral premalin lezyonların en sık (%2) görülenidir. %5-17 oranında malin transformasyon riski vardır.

---

Prof. Dr. Emine Derviş, Dr. Nuriye Emel Derviş *Gaziosmanpaşa Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.*

E-Posta: eminedervis@hotmail.com

Etyolojisinde tütün, alkol kullanımı ve kronik inflamasyon bulunur.

Oral lökoplaki yıllarca değişmeden kalabilir, tütün-alkolün bırakılması ile veya spontan olarak gerileyebilir veya invazif kansere dönebilir. Oral lökoplakilerde displastik değişikliklerin görülme zamanı belirsizdir. Displazi görülmeden de hiperkeratozdan karsinomaya transformasyon görülebilmektedir.<sup>3,4,5</sup>

Moleküler biyoloji alanındaki tüm çalışmalara rağmen malin transformasyonu kesin ön-gören güvenilir belirteçler henüz yoktur. Heterozigosite kayıplarının malin potansiyel için tek güvenilir marker olabileceği düşünülmektedir.<sup>1,3</sup>

### Lökoplakili Hastalarda Malin Transformasyon Risk Faktörleri<sup>3,4,5,6,7</sup>

Nonhomojen lezyonlar: Eritematöz komponent displazi veya malin transformasyon şüphesini artırır. Eritrolökoplakilerde homojen lökoplakilere göre karsinojenik transformasyon riski 4 kat daha fazladır.

Proliferatif verrüköz lökoplaki: Proliferatif verrüköz lökoplakiler zamanla genişleyen verrüköz görüntülü lezyonlardır. Displazi ve malin transformasyon riskleri yüksektir. Tedaviye dirençli olup tedavi edilen yerlerde sıklıkla nüks ederler.

Multifokal lezyonlar

Dil (lateral – ventral), ağız tabanında yerleşen lezyonlar

200 mm<sup>2</sup> üstü lezyonlar

Uzun süredir bulunan lezyonlar

Sigara içmeyen kişilerde lökoplaki

Kadın hastalar

**Lökoplaki Yönetimi:** Mekanik irritasyon, sigara, alkol gibi uyaranlar kaldırılmalıdır. Lezyon 2-4 haftada gerilemezse, biyopsi yapılmalıdır. Epitelyal displazi malin tümör gelişme riskini arttırdığı için orta veya şiddetli displastik lezyonlarda cerrahi tedavi önerilir. Cerrahi sonrası %10-35 rekürrens, %3-9 kanser gelişme olasılıkları rapor edilmektedir. Lazer ablasyon, kriyocerrahi, elektrokoter, fotodinamik tedavi, retinoidler, bleomisin, antioksidanlar (A vitamini, beta karoten) diğer tedavi alternatifleridir. Oral lökoplaki tüm mukozada kanser çıkma eğiliminin bir belirteci olarak görülmeli ve displazinin şiddetine bakılmaksızın, displazi saptanırsa 3-6 ayda, displazi saptanmazsa 6-12 ayda bir olmak üzere hastalar dikkatle izlenmelidir.<sup>3,4,8</sup>

### Eritroplaki

Oral mukozada en nadir görülen (%0.02-0.83) kanser öncüsü lezyondur. Asemptomatik, bilinen nedenlere bağlı olmayan genellikle çapı 1.5 cm.nin altında, canlı kırmızı, keskin sınırlı bir plaktır. Yüzeysel düz veya granüler, bazen hafif deprese olabilir. En sık yumuşak damak, ağız tabanı ve bukkal mukozada görülür. Malin transformasyon riski çok yüksektir. Lezyonların %40-50'sinde histopatolojik olarak şiddetli displazi, insitu karsinoma veya invaziv karsinoma gözlenebilir. Etyolojide tütün ve alkol üzerinde durulmaktadır. Malinite gelişme riski fazla olduğu için biyopsi mutlaka yapılmalıdır. Hemen hemen patolojik ince-

lemelerin tümünde az veya çok displazi vardır. Şiddetli epitel displazisi ve karsinoma in situ saptanırsa lezyon tümüyle çıkarılmalıdır. Genellikle soliter olmasına rağmen diğer prekanseröz lezyonlar eşlik edebileceği için tüm oral mukoza ayrıntılı muayene edilmelidir.<sup>3,4,9</sup>

## Aktinik Keilit

Aktinik keilit dudak vermillion veya mukozal kısmının kırmızı, kabuklu, kuru ve fissürlü, yanma ve batma hisleri ile karakterize lezyonudur. En önemli risk faktörü kronik UV maruziyetidir, yaşla sıklığı artar. % 1- 20 oranında skuamöz hücreli karsinoma(SHK) progrese olabilir.<sup>3,4,10,11</sup>

Histopatolojik spektrum hiperkeratozdan, farklı derecede epitel displazisi ve erken SHK bulgularına değişebilir. Aktinik keilitlerde oturmuş izleme programı olmamakla birlikte; iyileşmeyen veya rekürren lezyonlarda mutlaka biyopsi yapılmalıdır. Kalıcı indurasyon, ağrı, ülserasyon, kanama ve rekürrens SHK'a dönüşümün habercisi olabilir. Biyopsi sonucuna göre yüzeysel cerrahi eksizyon ("lip shave"), lazer tedavileri, kriyoterapi, elektrokoter tedavileri yapılabilir. Fotodinamik tedavi daha az etkili bulunmuştur. Topikal retinoidler, 5 FU, diklofenak, imiquimod diğer tedavi yöntemleridir. Sigara yasaklanmalı, güneş koruyucular mutlaka kullanılmalıdır.<sup>10,11</sup>

## Oral Liken Planus ve Diskoid Lupus Eritematozus

Oral liken planus ile ilgili çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre yıllık malin transformasyon oranı %1' in altındadır. Hipertrofik ile erozif lezyonlarda daha sık görülebilir. Potansiyel malin karakteri tanımlayacak klinik ve patolojik özellikler tam bilinmediği için bazı yazarlar düzenli takip önerir.<sup>3,4,12</sup>

Diskoid lupus eritematozus lezyonlarından gelişen oral malinitelere nadir de olsa rastlanır. Genellikle alt dudak lezyonları üzerinden dönüşüm beklenir. Patogenezde ultraviyole(UV) ve mevcut hastalık için kullanılan immunsupressif tedaviler üzerinde durulmaktadır. Takip ve UV koruma önerilmektedir.<sup>3,4,13</sup>

## Oral Submukozal Fibrozis(Osf)

OSF özellikle güneydoğu Asya'da tütün, bazı bitki ve madde karışımlarının çiğnenmesine bağlı görülen bir lezyondur. OSF'in ilk belirtisi inflamasyondur bunu hipovaskularite ve fibroz takip eder. Oral mukozada mermer benzeri beyazlık gelişir. Beyazlık; lokalize, diffuz, veya retiküler olabilir. Zamanla mukozada sertleşme, fibroz bantlar, trismus gelişebilir ve tüm ağız fonksiyonları bozulabilir.

Lamina propriada fibroz, hyalinizasyon, epitelde atrofi vardır. Karsinojenlere maruziyetin devam etmesi atrofik epitel SHK gelişimine aday hale getirir. OSF' li hastalarda oral kanser gelişme olasılığı normale oranla 19.1 kez fazladır.<sup>3,4,14</sup>

## Genodermatozlar

Diskeratozis konjenita, Epidermolizis bülloza, Kseroderma pigmentosum, Fanconi anemisi gibi bazı genetik hastalıklarda OSHK riski artmıştır. Bu hastaların kanser gelişimi yönünden düzenli takip edilmesi gerekir.<sup>3,4,15</sup>

## Alan Kanserizasyonu

Oral potansiyel malin bozukluklar tek başlarına görülebildikleri gibi, alan kanserizasyonu teorisine uygun olarak ikili ve çoklu halde bulunabilmektedir. Multifokal lezyonların kar-sinojenlere uzamış maruziyet sonucu oluştuğu düşünülmektedir. DNA içerik çalışmaları da klinik ve histolojik görünebilir kanserli hücrelerin dışındaki alanlarda karyotip de-ğişikliklerini göstermiştir. Bu tip lezyonlarda lokalize lezyonlara göre transformasyon riski daha yüksektir.<sup>3,4</sup>

Şüpheli lezyonların saptanmasında, biyopsi alınacak alanın belirlenmesinde, çoklu lez-yonların değerlendirilmesinde; toluidin mavisiyle boyama gibi uygulamalara zaman zaman başvurulmakla beraber subjektif yorumlar nedeniyle rutin kullanılmamaktadır. Benzer amaçlarla oral transeptilyal fırça biyopsisi kullanımı günlük pratikte yer bulamamıştır. Optik diagnostik teknikler, multispektral imaj sistemleri ,spektroskopi pahallı ve zaman alıcı tetkiklerdir. Oral epitelyal displazi tanısında inceleyiciler arası uyumu yakalamak güç olduğu için, tedavi şekline de karar vermek güç olmaktadır. Bu nedenle prekanseröz lez-yonların tanı, prognoz ,tedavisinde biyolojik belirteçlerin geliştirilmesi (monoklonal anti-korlar, DNA/RNA probları, özel boyalar) oldukça önemli görülmektedir.<sup>8</sup>

Alan kanserizasyonu teorisine uygun olarak multipl lezyonlu, sekonder maliniteli, nüks-lerle seyreden olgularda kemopreventif ajanların kullanımı söz konusu olabilir. Yeşil çay gibi doğal ürünlerden, retinoidler, siklooksijenaz inhibitörleri, p53-hedefe yönelik ajanlar, peroksizom aktivatör reseptör gama (PPAR $\gamma$ ) agonistler, ve EGFR inhibitörleri gibi hedefe yönelik ajanlara uzanan, farklı etki mekanizmalarına sahip bir çok ajan kullanılmıştır. Bu değişik tedavilere rağmen kesin bir tedavi başarısından söz etmek henüz mümkün değildir.<sup>16</sup>

## Skumöz Hücreli Kanser(Shk)

Oral mukozaya lokalize SHK'ların çoğu asemptomatik olduğu için erken dönemde tespit edilememektedir. Genellikle unilaterale, kırmızı- beyaz, bazen ülser-kanamalı, büyüme gösteren, ekzofitik lezyonlar şeklinde görülürler. İnatçı ülserasyon, lezyon indürasyonu, ve doku hareketliliğinde azalma kansere özgü bulgulardır. Zaman içinde etkilenen tarafta LAP, progresif büyüme, ağrı veya disestezi, parestezi veya fonksiyon kaybı meydana gelebilir.<sup>1,17</sup>

Oral mukozada yeni oluşan soliter bir lezyon 3 haftadan daha uzun süredir devam ediyorsa mutlaka biyopsi gereklidir. Tüm lezyonun histopatolojik incelemesi yapılabildiği için eksizyonel biyopsi, teorik olarak, insizyonel biyopsiden daha üstündür. Lezyonun tümü incelenemediği için insizyonel biyopsilerde eksik tanı koyma olasılığı unutulmamalıdır. Lezyon total eksizyon için uygun olmayıp, insizyonel biyopsi yapılması gerekiyorsa biyopsi için indüre, kırmızı ve ülser alanlar tercih edilmelidir. Biyopsinin, tümörün ilerleyen kenarından ve yeterli derinlikte yapılması önemlidir.<sup>1,3,4,17</sup>

Oral kavite kanserlerinde, Amerikan Kanser Ortak Komitesinin Tanımladığı (American Joint Committee on Cancer staging) TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır.<sup>1</sup>

Tedavi yaklaşımı multidisipliner olmalıdır. NCCN-Baş boyun kanser kılavuzuna göre T1 (<2 cm) ve T2 (2-4 cm) olgularda primer tedavi cerrahi tedavidir. Tümör 5mm. sağlam sınırla çıkarılmalıdır. Eğer yapılabiliyorsa sentinal lenf nod biyopsisi (SLN ) yapılması önerilir.



NCCN kılavuzu,T1 veya T2 olmasından bağımsız olarak, tümör kalınlığı >4 mm olan hastalarda N0 olsalar da elektif boyun diseksiyonu yapılmasını önerir.

T3 (>4 cm), veya T4 (çevre dokulara invazyon) hastalarda servikal diseksiyon mutlaka önerilmektedir. Lenf nodlarının histopatolojik değerlendirilmesi sonucu; ilave radyoterapi, hastanın bulguları doğrultusunda kemoterapi veya kombine tedaviler kullanılabilir.<sup>18</sup>

Sağ kalım oranının artırılmasında en önemli faktör erken tanı olmasına rağmen oral kavite gibi lezyon tesbitinin oldukça kolay olduğu bir yerde hastaların yaklaşık üçte birlik bir bölümünün ileri evrede (T3-T4) başvurmasının nedenleri sorgulanmalıdır.

### Oral Skuamöz Hücreli Kanserleri Önleme ve Yönetme<sup>16</sup>

- Primer koruyucu önlemler: Etyolojide rolü olan UV, sigara, alkol gibi faktörler konusunda halkın bilinçlendirilmesi ile ilgili çalışmalardır.
- Sekonder koruma (tarama-erken tanı ve tedavi ): Oral kansere dönüşme riski taşıyan lezyonların erken farkedilmesine ve tedavisine yönelik çalışmalardır.
- Tanılı hastaların takibi: Nükslerin ve sekonder tümörlerin erken farkedilmesine bağlı olarak mortalite ve morbidite azaltılabilir.

### Oral Mukozal Melanom

Oral mukozanın primer melanomu çok nadirdir, tüm melanomların %0.2%-%8'ini, tüm oral kanserlerin yaklaşık %0.5ini oluşturur. Etyoloji, risk faktörleri ve patogenezi yeterince anlaşılamamıştır. Oral melanom diğer melanomlara göre geç farkedilir ve daha agressiftir. Başlıca lokalizasyonu sert damak ve maksiller alveolar gingivadır. Siyah, kahverengi, asimetrik, irregüler maküller veya morumsu kırmızımsı nodüller olarak görülebilir. Satelit lezyonlar sıklıkla ilk lezyonun etrafındadır. Tüm melanomların 1/3'ünün amelanotik olması tanıyı daha da zorlaştırır. Dermoskopi ancak uygun lokalizasyonlarda ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Oral mukozal melanoma özgü histopatolojik prognostik kriterler net olarak belirlenememiştir. AJCC (American Joint Committee on Cancer ) deri ve mukozal melanomun oldukça farklı özelliklerinden dolayı baş ve boyun mukozal melanomunun evrelenmesi için yeni bir bölüm eklemiştir(7.baskı-2010). Mukozaya sınırlı lezyonlar T3 olarak nitelendirilmiş ve evreleme seviyesi 3' ten başlatılmıştır. Oral mukozal melanomun primer tedavisi total eksizyondur. Anatomik özelliklerinden dolayı yeterli cerrahi sınırların sağlanması zor olduğu gibi, cerrahi sınırlar konusundaki veriler de yeterli değildir.Lenf nodlarının tutulumunda boyun diseksiyonu ve/veya radyoterapi önerilir. Radyoterapi lokal kontrolü iyi bir şekilde sağlayabilir, fakat sağkalım üzerine belirgin etkisi yoktur. Kemoterapi ve immunoterapinin etkisi açık değildir. Adjuvan olarak kullanılan dakarbazin, platinum analogları, nitrosüre ve interlökin-2 nin başarı oranları düşüktür. İmatinib; c-Kit gen mutasyonlu, vemurafenib ve dabrafenib ise BRAF mutasyon pozitif melanomlu hastalarda ümit vericidir. Mukozal melanomlarda 5 yıllık sağ kalım süresi ortalama %25 civarındadır.<sup>19</sup>

### Oral Kaposi Sarkomu

Kaposi sarkomunda(KS) oral mukoza lezyonları tüm formlarda görülmekle beraber en sık HIV ile ilişkili KS. lu hastalarda görülür. Tanı konmamış HIV enfeksiyonları için bir belirteç olabilir. Oral KS (OKS) sıklıkla sert ve yumuşak damak, gingiva, ve dil dorsumunda kır-

mızı-kahve veya morumsu makül, yama, plak, ve tümörler şeklinde görülür. Piyojenik granülom, hemanjiom, basillar anjiomatosis, ve siklosporine bağlı gingival büyüme ile karışabilir. Tedavi Kaposi lezyonlarının yaygınlığı ve mevcut etyolojik faktörlere göre belirlenir. Hastalar tedavisiz izlenebilir. Hastalık şiddetine göre; lokal tedaviler (eksizyon, lazer, kriyoterapi, intralezyonal vinblastine, IFN-alfa, skleroterapi), radyoterapi , tek veya kombine sitotoksik veya immunmodulator ajanlar (bleomisin, vinka alkaloidleri, oral etoposid, sirolimus, liposomal antrasiklinler, paklitaksel, ve IFN-alfa) uygulanabilir . HIV infeksiyonlu olgularda HIV tedavisi (HAART) yapılır.<sup>20,21</sup>

### Oral Mukoza Sarkomları

Herhangi bir vücut bölgesindeki mezenkimal yumuşak dokudan çıkan yumuşak doku sarkomlarının oral bölgede görülmesi nadirdir. Oral kaviteden kaynaklanan kanserlerin %1'den azını oral sarkomlar oluşturur. Baş boyun bölgesinde en sık görülen sarkom tipi rabdomiyosarkomdur. Takiben malin fibröz histiositom, fibrosarkom ve nörofibrosarkom görülür. Sarkomlar şikayet vermeyen kitle olarak çıkarlar, diğer kanserlere göre kısmen daha genç yaşta görülürler. Klinik görünümleri; yumuşak doku metastazları, piyojenik granülom, dev hücreli granülom ve fibromlara çok benzer, semptomlu veya semptomsuz olabilirler. Seyirlerinde hızlı progresyon ve ağırsif büyüme göstermeleri tanı için uyarıcı bir bulgudur. Primer tedavileri cerrahidir.<sup>22</sup>

### Tükrük Bezi Tümörleri

Tükrük bezi tümörleri nadir olmalarına rağmen baş- boyun kanserlerinin ortalama %5' ini oluşturur. Minör tükrük bezi tümörleri tüm tükrük bezi tümörlerinin yaklaşık %10-15' i olup, genellikle malindir. En sık görülen malin tükrük bezi tümörü, minör tükrük bezlerinden (%50-60) ve submandibular bezden kaynaklanan adenoid kistik karsinomadır. İkinci sıklıkta görülen malin tükrük bezi tümörü ise mukoeypidermoid karsinomadır (1/3'ü minör tükrük bezlerinden, 2/3'ü parotisten çıkar). Minör tükrük bezi tümörleri asemptomatik, fluktuan, kırmızı-mavi renkli kitlelerdir. Hızlı büyüme, infiltrasyon gibi özellikler maliniteyi akla getirmelidir. Damak en sık görüldükleri yerdir. Primer tedavileri cerrahidir.<sup>23</sup>

### Diffuz Büyük B Hücreli Lenfoma

Sıklıkla tonsiller, damak ve parotiste lokal ödem, ekzofitik proliferasyon, eritemli alanlar ve ülserasyon şeklinde görülür. Bazen kemik kaybı eşlik edebilir. Nonspesifik klinik özellikleri nedeniyle periodontal hastalık, piyojenik granülom gibi inflamatuvar ve reaktif lezyonlarla karışabilir. Hızlı seyirli olgularda HIV araştırılmalıdır.<sup>24</sup>

### Kaynaklar

1. Ernani V, Saba NF. Oral Cavity Cancer: Risk Factors, Pathology, and Management. *Onco*logy 2015; 89: 187-195.
2. Engin B, Bairamov O, Kutlubay Z, Tüzün Y. Oral Mukozanın Malign Hastalıkları. *Türk derm* 2012; 46: Özel Sayı 2: 90-95.
3. Rhodus NL, Kerr R, Patel K. Oral Cancer, Leukoplakia, Premalignancy, and Squamous Cell Carcinoma . *Dent Clin North Am* 2014; 58: 315-340.

4. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol* 2009; 45: 317–323.
5. Van der Waal I. Oral potentially malignant disorders: Is malignant transformation predictable and preventable? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014; 19: 386-390.
6. Bewley AF, Farwell DG. Oral leukoplakia and oral cavity squamous cell carcinoma. *Clinics in Dermatol* 2017; 35: 461–467.
7. Carrard VC, Brouns ER, Van der Waal I. Proliferative verrucous leukoplakia; a critical appraisal of the diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; 18: 411-413.
8. Kumar A, Cascarini L, McCaul JA, ve ark. How should we manage oral leukoplakia? *Br J Oral and Maxillofac Surg* 2013; 51: 377–383.
9. Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia—a review. *Oral Oncol* 2005; 41: 551–561.
10. Shah AY, Doherty SD, Rosen T. Actinic cheilitis: a treatment review. *Int J Dermatol* 2010; 49: 1225–1234.
11. Armenores P, James CL, Walker PC, Huilgol SC. Treatment of actinic cheilitis with the Er:Yag laser. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 642-646.
12. Epstein JB, Gordon S. Managing Patients with Red or Red-White Oral Lesions. *J Can Dent Assoc* 2013; 79: 95.
13. Arvanitidou IE, Nikitakis NG, Georgaki M, ve ark. Multiple primary squamous cell carcinomas of the lower lip and tongue arising in discoid lupus erythematosus: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018; 125: 22–30.
14. Wollina U, Verma SB, Ali FM, Patil K. Oral submucous fibrosis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015; 8: 193–204.
15. Baykal C, Kavak A, Gülcan P, Büyükbabani N. Dyskeratosis congenita associated with three malignancies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 216–218.
16. Foy JP, Bertolus C, William WN, Saintigny P. Oral Premalignancy: The Roles of Early Detection and Chemoprevention. *Otolaryngol Clin North Am.* 2013; 46: 579–597.
17. Kademani D. Oral Cancer. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 878-887.
18. Adelstein D, Gillison ML, Pfister DG. ve ark. Head and Neck Cancers, Version 2. 2017 Featured Updates to the NCCN Guideline. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 761–770.
19. Warszawik-Hendzel O, Słowinska M, Olszewska M, Rudnicka L. Melanoma of the oral cavity: pathogenesis, dermoscopy, clinical features, staging and management. *J Dermatol Case Rep* 2014; 8: 60-66.

20. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Oral Kaposi's sarcoma: a review and update. *Int J Dermatol* 2013; 52: 666–672.
21. JB Epstein. Management of oral Kaposi's sarcoma and a proposal for clinical staging. *Oral Dis* 1997; 3:124-128.
22. Pandey M, Thomas G, Mathew, ve ark. Sarcoma of the oral and maxillofacial soft tissue in adults. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 145–148.
23. Devaraju R, Gantala R, Aitha H, Gotoor SG. Mucoepidermoid carcinoma. *BMJ Case Rep* 2014; 1.
24. Donaduzzi LC, Reinheimer A, Ramires da Silva MA, ve ark. Primary diffuse large B cell lymphoma mimicking hyperplastic reactive lesion (lymphoma of the oral cavity). *Case Rep Pathol* 2018; 7: 2981689

## Atopik Dermatit

# Atopik Dermatit ve Diet

Selda Pelin Kartal

### Giriş

Atopik dermatit epidermal bariyer disfonksiyonu, immün disregülasyon ve çevresel faktörlerin rol oynadığı, hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen kronik bir hastalıktır. Hastalığın kronik seyri, topikal ve sistemik tedavilerin zaman zaman yetersiz kalması ya da yan etkilerinin gelişmesi nedeniyle tamamlayıcı tedavi arayışları gündeme gelmektedir. Burada atopik dermatit ve diet ilişkisi güncel literatür eşliğinde anlatılacaktır.

### Probiyotikler, Prebiyotikler ve Simbiyotikler

Belli bir konsantrasyonda mikrobiyal dengeyi düzenleyerek faydalı olan canlı mikroorganizmalara probiyotik denir. Probiyotikler insan vücudunda doğal olarak bulunan ya da onlara benzeyen mikroorganizmalardır. Yunanca kelime olan “Pro” “için” demektir, “biotic” ise “bios” yani “yaşam” demektir. Prebiyotik konağa faydalı mikroorganizmaların çoğalması ve aktivitesini seçici olarak arttıran sindirilemez yiyecek içeriğidir. Prebiyotikler tek başına alındığında kolondaki doğal florada bulunan faydalı bakterilerin çoğalmasını sağlar. Simbiyotik, probiyotik ve prebiyotığın her ikisini de içeren üründür.<sup>1,2</sup>

Normal barsak florası sindirime yardımcı olduğu gibi aynı zamanda lokal ve genel bağışıklık sistemini de etkiler. Sağlıklı bir çocukta barsak florasında laktobasiller hakimken, allerjiye yatkın çocuklarda Gram (-) bakteriler ve staphylococcus aureus'un arttığı bildirilmiştir. Probiyotiklerle AD hastalarının barsak florasındaki bu dengeyi yeniden kurmak hedeflenmektedir. Ayrıca, probiyotiklerin Th2'den ziyade Th1 ağırlıklı lenfositleri indüklediği ve IgE üretimini azalttığı düşünülmektedir.<sup>1-3</sup>

Besinlerle veya destek amaçlı alınan probiyotikler bakteri veya mayalardır. Laktik asit bakterileri (Lactobacilli acidophilus, L. casei, L. fermentum, L. gasseri, L. johnsonii, L. lactis, L. paracasei, L. plantarum, L.reuteri, L. rhamnosus, L. salivarius, L. bulgaricus) Bifidobakteriler (Bifidobacterium breve, B. bifidum, B. infantis, B. lactis, B. longum, B. adolescentis, B. animalis), Mayalar (Saccharomyces boulardii) diğer (Enterococcus faecalis, Streptococcus thermophiles, Bacillus cereus, Clostridium butyricum, Lactococcus lactis)'dir. Oral probiyotiklerin konakçıda patojenik ya da toksik etkiler göstermemesi, bağırsak hücrelerine tutunabilmesi, üreyebilmesi, antibakteriyel ürünler üretebilmesi, mukozal ve sistemik bir immün yanıt yaratabilmesi, geçici olarak kolonize olması, doğal flora yerine geçmeyip adapte olması istenir. Etki mekanizmaları ise patojen ve zararlı bakterilerin sayılarını azaltmak, antimikrobiyal bileşikler üretmek, besin elemanları ve kolon izasyon bölgeleri için rekabet etmek, sindirimi sağlayan enzimlerin aktivasyonunu sağlamak,

---

Doç. Dr. Selda Pelin Kartal, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.  
E-Posta: pelin@dr.com

**Tablo 1.** Güncel Kılavuzlarda Atopik Dermatit ve Diet

Tedavi	Kılavuz				
	Amerika	Avrupa	Japon	Alman	Polonya
	AAD Eichenfield et al. Section 2. 2014)11 (Sidbury et al. Section 3,4. 2014)6,12	ETFAD/EADV Task Force (Wollenberg et al. 2016)8	(Katayama et al. 2017) (Saeki et al. 2016)9	(Werfel T, et al. 2016)7	(Nowicki et al. 2015)10
<b>Probiyotik/prebiyotik</b>	Tavsiye etmek için yeterli kanıt yok	Güvenli ve etkili olduğuna dair bazı kanıtlar var ancak ne zaman, ne kadar, hangi si tercih edilmeli net değil	Faydalı olduğuna dair yayınlar var denmiş öneri için yorum yok	Lactobacilli mevcut çalışmalara göre tavsiye edilemez	Tartışılmamış
<b>Yağ asitleri</b>	Balık yağı n-3 yağ asitinden zengindir, n-6 yağ asiti ile yarışır ve antiinflamatuvar etkisi var ancak AD'de etkinliği için kanıt az	Tartışılmamış	Kanda n-6/n-3 oranı artarsa önerilir	Herhangir tavsiye için yeterli çalışma yok	Tartışılmamış
<b>Vitamin D</b>	Tavsiye etmek için yeterli kanıt yok	Tavsiye etmek için yeterli kanıt yok	Tartışılmamış	Tartışılmamış	Tavsiye etmek için yeterli kanıt yok
<b>Eliminasyon diyeti</b>	Tespit edilmiş bir besin allerjisi varsa diyet, 4-6 haftalık diyagnostik bir eliminasyon diyetini ve kontrollü bir meydan okumayı destekliyor	Tespit edilmiş bir besin allerjisi yoksa normal diyet	Tespit edilmiş bir besin allerjisi varsa kaçınılmalı yoksa normal diyet	Tespit edilmiş bir besin allerjisi yoksa "özel AD diyeti" yoktur	Tartışılmamış
<b>Çin bitkisel tedavisi</b>	Tavsiye etmek için yeterli kanıt yok	Tartışılmamış	Bir yıl önceki kılavuza göre önerilebilir denmiş (Saeki et al. 2016) bu kılavuzda ciddi yan etkleri olabileceği için bitki tedavileri önerilmemiş	Tartışılmamış	Tavsiye etmek için yeterli kanıt yok
<b>Hodan Yağı</b>	Tavsiye etmek için yeterli kanıt yok	Tartışılmamış	Genel olarak bitki tedavileri önerilmemiş	Tartışılmamış	Tartışılmamış
<b>Çuha çiçeği yağı</b>	Tavsiye etmek için yeterli kanıt yok	Tartışılmamış	Genel olarak bitki tedavileri önerilmemiş	Tartışılmamış	Tartışılmamış

amonyak, amin veya toksik enzimlerin üretimini azaltmak ve bağışıklık sistemini iyileştirmektedir.<sup>1-3</sup>

Probiyotikler kapsül, tablet, saşe veya toz şeklinde bulunurlar. Çeşitli fermente besinlerde yoğurt ve sütü içeceklerde olabilirler. En sık kullanılan probiyotik *Bifidobacterium lactis*, *Streptococcus termophilus*, *Lactobacilli reuteri*, *Lactobacilli rhamnosus*, *Lactobacilli acidophilus*dur. Yan etkileri sınırlıdır bunlar arasında bronşit, enfeksiyonlar, barsak iskemisinden bahsedilse de birçok çalışma da yan etkilerin plasebodan farklı olmadığını bildirmiştir.<sup>1,2</sup>

Probiyotiklerin allerjik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde etkili olduğu tartışmalı bir konudur. *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri araştırılmıştır. Probiyotiklerin atopik dermatit tedavisinde ve korunmasında yararlı olabileceğini destekleyen çalışmalar ve kanıtlar vardır. Yeni doğanın barsak florası barsak-ilişkili lenfoid dokuların uyarılması ve sağlıklı bir immün system gelişimi için gereklidir. Allerjik hastalıkları olan infantların barsak florası daha farklı ve çeşitliliği düşük bulunmuştur. Probiyotik, prebiyotik veya simbiyotiklerle barsak florasına müdahale sonrası immün cevabın düzenlendiği, allerjik hastalıkların gelişmesinin önleyebileceği ve hastalığın tedavisine katkı sağlayabileceği öngörülmektedir. 2014 yılında yayınlanan bir meta-analizde farklı bakteriyel ürünlerin karışımı ve *Lactobacillus* türlerinin *Bifidobacterium* türlerine göre AD SCORAD indeksini azaltmada etkili bulunduğu belirtilmiştir.<sup>3</sup> 2016 yılında yayınlanan bir meta-analizde 8 haftalık oral probiyotik alımının 1 yaş üzeri çocuklarda AD tedavisinde etkili olduğu belirtilmiştir.<sup>4</sup> Aynı çalışmada 8 haftadan daha uzun süre probiyotik kullanımının ek fayda sağlamadığı belirtilmiştir. Probiyotik ve prebiyotik farklı bakterileri içeren karışımlar ya da *Lactobacillus* türleri diğer probiyotik alternatiflerine göre daha etkili bulunmuş. Ancak, araştırmaya dahil edilen randomize kontrollü çalışmalardaki hasta sayılarının az olması, çalışmalar arasında metodolojik ve biyolojik farklılıklar olması nedeniyle sonuçların fazla iyimser olduğu düşünülmüştür.<sup>5</sup> Güncel tedavi kılavuzlarından Amerika<sup>6</sup> ve Almanya<sup>7</sup> kılavuzlarında tavsiye edilmesi için yeterli kanıt yok denilmiş, Avrupa kılavuzunda<sup>8</sup> güvenli ve etkili olduğuna dair bazı kanıtlar olduğu ancak ne zaman, ne kadar, hangi bakteri/mayanın tercih edilmesinin daha faydalı olacağını net olmadığı belirtilmiş, Japonya kılavuzunda<sup>9</sup> güvenli ve etkili olduğu yönünde bazı kanıtlar olduğu belirtilmiş, Polonya kılavuzunda<sup>10</sup> ise konu tartışılmamıştır (Tablo 1).<sup>6-12</sup>

## Yağ Asitleri

AD'de delta-6-desaturase aktivitesi düşük bulunmuştur.<sup>13</sup> Egzemalı hastalarda kanda azalmış yağ asiti seviyesi tespit edilmiş olduğundan esansiyel yağ asitlerinin AD patogenezinde rol ü olduğu düşünülmüş ancak yapılan çalışmalarda esansiyel n-6 yağ asiti takviyesinin etkinliği gösterilememiştir. Daha sonra, n-6 ile yarışarak antienflamatuar özellik gösterdiği düşünülen n-3 yağ asiti gündeme gelmiştir.<sup>1,2,6,13</sup> Balık yağı n-3 yağ asitinden zengindir. Kanda n-6/n-3 oranı artarsa n-3 yağ asiti takvizi önerilmiştir.<sup>9</sup> Gama linolenik asit (GLA) bir çeşit esansiyel yağ asitidir ve prostaglandin E1 gibi bazı mediatorlerin prekürsörüdür. GLA ile ilgili bazı çalışmalarda AD'de inflamasyon ve immüniteyi düzelttiği belirtilmekle birlikte bu çalışmalarda GLA için farklı kaynaklar kullanılmıştır; hodan yağı (%23 GLA) ve çuha çiçeği yağı (8-10 % GLA).<sup>1,2</sup> Bu her iki yağın oral takviyesi Cochrane derleminde egzema için etkisiz olarak değerlendirilmiştir.<sup>14</sup> Hodan yağı ve çuha çiçeği yağı güncel kılavuzlarda önerilmemiştir.<sup>6-12</sup>

## Çin Bitki Tedavisi

AD'de bitki kökenli tedaviler topikal ya da sistemik olarak uygulanabilmektedir Bunlardan Çin bitki tedavileri (ÇBT) genellikle birden çok bitkinin bir araya getirildiği özel isimli karışımlardır. Zemaphyte, Xiano-Feng-San, Hochu-ekki-to gibi etkinliği randomize kontrollü çalışmalar ile gösterilmiş olanlar yanısıra Japonya'da genel dermatoloji klinikleri tarafından reçete edilen birçok başka ürün de mevcuttur.<sup>9,15</sup> 2013 Cochrane derlemesinde 28 randomize kontrollü çalışma incelenmiş ve oral ya da topikal ÇBT'nin çocuk ya da erişkin AD tedavisinde faydalı olmadığı belirtilmiştir.<sup>16</sup> ÇBT'nin literatürde belirtilen yan etkileri arasında diyare, transaminazlarda yükselme, hastalık alevlenmesi ve reversible kardiyomyopati gibi yan etkiler yanı sıra fatal hepatik nekroz, nefropati gibi çok ciddi yan etkiler belirtilmiştir.<sup>9,15</sup> Diğer taraftan, ÇBT adı altında bitki çiçeği ve bitki çekirdeği yanında bitki olmayan içerikler de olabileceğine dikkat çekilmiştir.<sup>16</sup> 2016 yılı Japon kılavuzunda ÇBT tedavisinin dirençli hastalarda diğer tedavilerle kombinasyonu düşünülebilir denmiş olmasına rağmen 2017 Japon kılavuzunda ve Polonya kılavuzlarında tavsiye etmek için yeterli kanıt olmadığı görüşü vardır, Avrupa ve Alman kılavuzlarında ise tartışılmamıştır (Tablo 1).<sup>6-12</sup>

## Oral Vitamin D

AD hastalarının serum vitamin D düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar vardır. Çalışmalarda AD hastalarına vitamin D replasmanının hastalık aktivite skoruna etkisi ise değişkendir.<sup>1</sup> Güncel kılavuzlarda vitamin D replasmanı önerilmemiştir (Tablo 1).<sup>6-12</sup>

## Eliminasyon Diyeti

AD'de besin allejisi nadir değildir, şüpheli durumlarda besin allerjisi testi yapılmalıdır.<sup>1,15</sup> Mevcut kılavuzların çoğu tespit edilmiş bir besin allerjisi yoksa özel bir diyet önermemektedir. Amerika kılavuzunda ise şüpheli bir durum var ve testte pozitiflik yoksa 4-6 haftalık diyagnostik bir eliminasyon diyetini ve kontrollü bir meydan okumayı desteklemektedir.<sup>6-12</sup>

## Kaynaklar

1. Schlichte MJ, Vandersall A, Katta R: Diet and eczema: a review of dietary supplements for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatol Pract Concept* 2016; 6: 23-29.
2. Viera BL, Lim NR, LohmanME, Lio PA. Complementary and alternative medicine for atopic dermatitis: an evidence-based review. *Am J Clin dermatol* 17: 557-581.
3. Kim SO, Ah YM, Yu YM, Choi KH, Shin WG, Lee JY. Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 217-226.
4. Chang YS, Trivedi MK, Jha A, Lin yYF, Dimaano L, Garcia-Romero MT. Synbiotics for prevention and treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 236-242.
5. Tang ML, Lodge CJ. Examining the evidence for using symbiotic to treat or prevent atopic dermatitis. *JAMA Pediatr* 2016; 170: E1-3.



6. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN. ve ark. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 1218-1233.
7. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W. ve ark. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis—short version. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14: 92-105.
8. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M. ve ark. ETFAD/EADV eczematask force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and pediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 729-747.
9. Katayama I, Aihara M, Ohya, Y. et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergology International*. 2017; 66: 230-247.
10. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A. ve ark. Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the dermatological section, Polish society of allergology, and the allergology section, Polish society of dermatology. *Postep Derm Alergol* 2015; 32: 235-249.
11. Eichenfield L F, Tom WL, Berger TG. ve ark. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71: 116-132.
12. Sidbury, R. Davis DM, Cohen DE. ve ark. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents." *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 327-349.
13. Bamford JT, Ray S, Musekiwa A. ve ark. Oral evening primrose oil and borage oil for egzema. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD004416.
14. Bronsnick T, Murzaku EC, Rao BK: Diet in dermatology. Part I. Atopic dermatitis, acne, and nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 1039.e1-12.
15. Saeki H, Nakahara T, Tanaka A. ve ark. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis. *The Journal of dermatology* 2016; 43: 1117-1145.
16. Gu S, Yang AW, Xue CC. ve ark. Chinese herbal medicine for atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9: CD0088642.

## Kronik Ürtiker, İlaç Reaksiyonu, Kontakt Dermatit

### Ürtiker: Hasta Yönetimi

Nilgün Şentürk

#### Giriş

Kronik ürtiker (KÜ), hastaların hayatını tehdit eden bir hastalık olmamakla birlikte, fiziksel olarak rahatsız edici bir durumdur. Hastalarda herhangi bir organ hasarına neden olmaz ve zaman içinde tedavi ile yada tedavisiz çoğu hastada iyileşir. Hastalığın süresi önceden tahmin edilemez ama hastaların %50 si bir yıl içinde remisyona girer, devam edenlerden sadece %14'ü beş yıldan daha uzun sürmektedir. Bu nedenle verilecek tedavilerin hastaya zarar vermemesi önemlidir.<sup>1-4</sup> Ürtiker tedavisinde amaç semptomların kontrol altına alınması ve hastanın yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Aynı zamanda tedaviden kaynaklanan yan etkiler de azaltılmalıdır. Bu aşamada hasta tercihi de önemlidir, bazı hastalar tam remisyon isterken bazıları da semptomların kontrolü ve minimal hastalık aktivasyonunu kabul edilebilir bulmaktadır.

Kronik ürtiker hastalarında tedavi öncesinde hastalık aktivitesinin saptanması izlemde önemlidir. Bunun için farklı ölçekler kullanılabilir. Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS) tedavi etkinliğini değerlendirmede basit ve onaylanmış bir yöntemdir.<sup>5</sup> Anjiyoödem için ise Anjiyoödem Aktivite Skoru kullanılabilir.<sup>6</sup> Bunlara ek olarak Kronik Ürtiker Yaşam Kalite anketi (CUQ2oL) ve Anjiyodem Yaşam Kalite anketi (AE-QoL) ile de bu hastalarda etkinlik değerlendirmesi yapılabilir.<sup>7,8</sup>

KÜ tedavisi ile ilgili bütün rehberlerde hasta yaklaşımı ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile başlar. Hastanın hastalığı konusunda eğitilmesi tedavinin en önemli kısmını oluşturur. Sonrasında arttıran faktörlerin belirlenmesi ve bunlardan kaçınılmasının önemi hastaya anlatılmalıdır. Bunları spesifik farmakolojik tedavilerin planlanması izler.

#### Hasta Eğitimi

PHastalık ile ilişkili olan belirsizlikler; süresinin ve nedeninin bilinmemesi, şiddetinin farklılıklar göstermesi, altta yatan nedenin bulunamaması, günlük aktiviteler üzerine olan etkileri, bazen tedaviye dirençli olması nedeni ile kronik ürtiker hastanın yaşamını oldukça olumsuz etkileyen bir durumdur. Hastalar genellikle endişelidir, hastanın rahatlatılması tedavinin önemli bir parçasıdır. KÜ nadiren alttaki bir hastalığa eşlik eder ve böyle bir durumda genellikle bulgu verir. KÜ allerjik bir reaksiyon değildir, genellikle hastalar için akut bir risk oluşturmaz. KÜ'e eşlik eden angioödem de nadiren havayolu tıkanıklığına neden olur.

---

Prof. Dr. Nilgün Şentürk, *On Dokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun.*  
E-Posta: nilsenturk@yahoo.com

## Arttıran Faktörlerden Kaçınılması

Bazı KÜ hastalarında ilaçlar (ör: NSAİİ), ısı ve sıkı kıyafet gibi fiziksel faktörler lezyonları arttırabilmektedir. Bu faktörlerin elimine edilmesi semptomların kontrolünde fayda sağlar<sup>1</sup> NSAİİ kullanımı %20-30 hastada ürtiker lezyonlarını tetiklemektedir, hastalara NSAİİ'lerden uzak durması önerilir. Herhangi bir tetikleme öyküsü olmayanlar da gerekmedikçe kullanmamalıdır. Mutlaka alması gerekiyorsa ve ürtikeri tetiklemesiyle ilgili bir bulgu yoksa kullanmaya devam edebilirler.<sup>3</sup> Alkol ve opiyat kullanımının da etiyolojide rol oynayabileceği bildirilmektedir.<sup>9,10</sup>

## Diyet

Akut ürtikerde hastalığın diyet ile olan bu ilişkisi daha kolay belirlenebilirken kronik ürtikerde her zaman saptanmayabilir. KÜ, IgE aracılı yiyecek allerjisinin bir bulgusu olmakla birlikte, bazı yiyecekler, semptomlarda dalgalanmalara neden olabilir. Bu yiyeceklerdeki psodoallerjenlere bağlı olabilir. Pseudoallerjenler bazı doğal gıdalarda (meyve, sebze, deniz ürünleri) bulunan aromatik bileşikler yada hazır gıdalarda bulunan koruyucu ve boyalardır. Psödoallerjenlerin ürtikeri tetikleyebileceği için diyetten çıkarılması önerilse de bunu kanıtlayan net bir çalışma bulunmamaktadır.<sup>11</sup> Buna karşın araştırmacılar hastaların bir kısmının psödoallerjenden fakir diyet uygulanmasından fayda gördüğünü, bunun güvenli, sağlıklı, ucuz bir yaklaşım olduğunu ve kronik spontan ürtiker tedavisine katkı sağlayacağını bildirmektedirler.<sup>12</sup> Ayrıca bu gıdalar tüketildiklerinde bile ürtiker nüks etmeyebilir, bu nedenle bir çok ekol bu diyeti önermez. Çünkü psodoallerjensiz diyet listesi çok geniştir, uygulaması zordur ve bu diyeti destekleyen veriler azdır.

## Tedavi

European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)/Global Allergy and Astma European Network (GA2 LEN)/European Dermatology Forum (EDF)/World Allergy Organization(WAO) tarafından 2017 yılında revize edilen kılavuz ve ülkemizde 2016 yılında yayınlanan ürtiker tedavi kılavuzuna göre tedavide ilk basamağı nonsedatif antihistaminikler (NSAH) oluşturmaktadır.<sup>1,2</sup> Klasik antihistaminiklerin antikolinergik ve santral sinir sistemi (SSS) yan etkileri mevcuttur. Ayrıca analjezik, hipnotik, sedatif , antidepresan ilaçlarla ve alkolle etkileşim gösterebilirler. Eski kuşak antihistaminiklerin (promethazine, diphenhydramine, ketotifen, clorpheniramine, hydroxyzine ve dozepin) yan etkileri nedeni ile kronik ürtikerin rutin tedavisinde kullanılmaları önerilmez. Eğer ikinci jenerasyon AH ler temin edilemiyorsa birinci seçenek olarak verilmektedirler.<sup>1</sup> İkinci kuşak antihistaminikler güvenlidirler ve tedavideki etkinlikleri yüksektir, bu nedenle tedavide ilk basamakta yer alırlar.<sup>3</sup> İlk geliştirilen NSAH'ler genellikle sedatif antihistaminiklerin metabolitleri olan cetirizine (hydroxyzine metaboliti), loratadine ve fexofenadinedir. Daha sonra acrivastine, azelastine, bepotastine, bilastine, desloratadine (loratadine aktif metaboliti), ebastine, epinastine, levocetirizine (cetirizine aktif enantiomeri), mequitazine, mizolastine, olopatadine ve rupatadine listeye eklenmiştir. Pek çok antihistaminik geliştirilmesine karşın ürtiker tedavisinde detaylı olarak cetirizine, desloratadine, fexofenadine, levocetirizine, loratadine, rupatadine ve bilastine çalışılmıştır.<sup>3</sup>

Eğer NSAH tedavisine direnç varsa bundan sonraki aşamada farklı yaklaşımlar denenebilir. NSAH dozunun arttırılması genelde ilk tercih edilen uygulamadır. Standart NSAH dozunun 4 katına kadar çıkılması kaşıntıyı azaltmakla birlikte plak oluşumuna aynı derecede etkili değildir. İkinci kuşak antihistaminiklerin dirençli kronik ürtiker tedavisinde

yüksek dozlarda kullanımlarıyla yapılmış çalışmalarda doz artışıyla etkinliğin arttığı, somnolans gibi yan etkilerin oranında ise artış olmadığı bildirilmektedir.<sup>13-15</sup> Antihistaminiklerin düzenli olarak kullanılması ürtiker kontrolünde oldukça önemlidir. Tedavide birkaç antihistaminik kombinasyonundan ziyade tek antihistaminik kullanımı ve gereğinde doz artırılması önerilmektedir.<sup>1</sup>

Diğer bir yaklaşım başka bir NSAH eklemektir, bu özellikle setrizinin sedatif etki gösterdiği hastalar için uygundur.

H2 antihistaminikler güncellenmiş basamak tedavisinde önerilmemektedir.<sup>1</sup> Ucuz ve kolay temin edilir olması sebebiyle dirençli vakalarda ek tedavi seçeneği olarak verilebilirler. H2 antihistaminiklerin, H1 antihistaminikler ile kombine edildiğinde etkinliklerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu durum farmakolojik etkileri nedeniyle H1 antihistaminiklerin kandaki seviyelerini arttırmalarına bağlanmıştır.<sup>3</sup>

Lökotrien reseptör antagonistleri ikinci kuşak antihistaminik tedavisine yanıt vermeyen kronik spontan ürtiker hastalarında kullanılmaktadırlar ve genellikle iyi tolere edilirler.<sup>3</sup> Kronik spontan ürtiker tedavisinde Zafirlukast ve montelukastın tek başlarına veya antihistaminikler ile kombine edildiklerinde etkili olabilecekleri bilinmektedir.<sup>16-18</sup> Genel olarak etkinliklerinin antihistaminiklerden düşük bulunduğu, ancak aralarında en etkilisinin montelukast olduğu bildirilmektedir.<sup>1</sup>

Sedatif antihistaminikler (SAH) ilk seçenek olmamakla birlikte dirençli vakalarda gece alınacak şekilde tedaviye eklenebilir. Bu amaçla Hidroksizin (10 -25 mg gece 1x1, 12 yaşa kadar çocuklarda 0.5 mg/kg), Doksepin (yetişkin, 10 - 25 mg gece tek doz başlanır, 12 yaş altında kullanılmaz), Siproheptadin ( çocuklar için daha uygun, 2 mg <6 yaş, büyük çocuklarda 4 mg başlanır, 8 mg a kadar çıkılabilir) kullanılabilir.

Eğer bu yöntemler ile semptomlar kontrol altına alınmazsa SAH dozu kademeli olarak artırılabilir. İkinci basamakta uygulanan ve etkili olmayan tedavilerin kesilmesi gerekir. Hidroksizin yetişkinlerde başlangıçta 10- 25 mg gece, tolere ediliyorsa doz haftalık olarak arttırılır. Günlük total doz 100-200 mg a kadar 3-4 dozda verilebilir. Çocuklarda maximum tek doz < 6 yaş 12.5 mg; 6 - 12 yaş: 25 mg; >12 yaş: 100 mg. Altı yaştan büyük çocuklarda günlük 50 to 100 mg bölünmüş olarak verilebilir. Doksepin-yetişkinlerde 10 or 25 mg başlanarak haftalık olarak 100 to 150 mg, arttırılır, gece tek doz yada gün içinde bölünerek verilebilir. Doxepin <12 yaşta kullanılmamalıdır

KÜ tedavisinde doz artışına yada diğer ajanlara yeterli yanıt yoksa Omalizumab veya diğer antiinflamatuvar/immunsupresif ilaçlar kullanılabilir.<sup>19,20</sup> Bunların seçiminde tercih kişisel deneyim veya hastaya göre değişmektedir. Bu tedaviler verilirken hastaya faydalı olan daha önceki tedavilerin de devam etmesi önerilmektedir (AH). Hastanın fayda görmediği ajanlar mutlaka kesilmelidir

## Omalizumab

Omalizumab KÜ tedavisinde üçüncü basamak tedavi ajanıdır. Etkinliği çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Omalizumab monoklonal anti IgE antikordur. IgE'ye mast hücreleri ve bazofiller üzerindeki yüksek affiniteli reseptörlere (FcεRI) bağlanarak etki gösterir.<sup>21</sup> Omalizumab'ın kronik spontan ürtiker tedavisinde serum IgE düzeyine bakmaksızın 300 mg/ay dozunda kullanılması önerilmektedir. KÜ tedavisinde omalizumab etkinliği ile ilgili yapılmış geniş serili randomize, kontrollü, yüksek kaliteli çalışmalar mevcuttur. Omali-

zumab güvenli ve iyi tolere edilen bir ilaç olarak görünmektedir. En yaygın görülen yan etkileri enjeksiyon yeri reaksiyonları (%40) (ağrı, şişlik, eritem ve kaşıntı) ve ürtikerdir (%4.9). 38 Allerjik astım hastalarında kullanımında %0,09 oranında anafilaksi bildirilmiştir. Kronik ürtiker tedavisinde kullanımında böyle bir yan etkiye rastlanmasa da ilacın rutin donanımındaki muayene odalarında uygulanmaması gereklidir.

Omalizumab ile ilgili, toplamda 1312 hastayı kapsayan 7 RKÇ metaanalizinde; KÜ hastalarında, plaseboya göre haftalık kaşıntı ve ürtiker skorunda belirgin azalma gözlenmiştir. Bu çalışmalarda farklı dozlar kullanılmış (75- 600 mg) ve en etkili doz ayda 300 mg olarak bulunmuştur. Hastaların %36 sında tam iyileşme (UAS 0) gözlenmiş ve advers olaylar plasebo ile benzermiş.<sup>22</sup> Bu çalışmalardan bir tanesi klinik pratikle çok uyumlu olduğu için önemlidir. GLACIAL çalışmasında AH dozunun artırılması ile kontrol edilemeyen hastalarda omalizumab ek %30-35 lik bir katkı sağlamaktadır. Omalizumaba yanıt için gerekli zaman ve sürenin değerlendirildiği bir çalışmada etkisinin 1 ayda oraya çıktığı saptanmıştır.<sup>23</sup>

Omalizumab kullanan hastalarda 3 aylık periyotlarda tedavi yanıtı değerlendirilir. Başlangıçta NSAH devam edilir, fayda görülmesi durumunda AH dozu azaltılır. Eğer standart doza yanıt vermiyorsa 6 ay beklenip ya doz artırılır yada daha sık uygulama yapılabilir. (450-600/4 hafta yada sık uygulama 300 mg/15 gün ). Bu uygulamanın etkinliği de 3 ayda değerlendirilmelidir. Omalizumab tedavisinin optimal süresi bilmiyor. Genellikle Omalizumab kesilince hastalık nüks eder. Eğer hasta omalizumaba tam yanıt verdi ve 2-3 ayda yeni leyonu yoksa doz azaltılabilir/kesilebilir veya aradaki süre açılabilir. Semptomları nüks ederse tekrar başlanabilir. Yeniden başladığında direnç gelişimi gözlenmez.

## İmmünesupresif ve Antiinflatuvar Ajanlar

Omalizumab tedavisine direnç varsa İmmünesupresif ve veya antiinflatuvar ajanlar kullanılabilir. İmmünesupresif ajanlardan Siklosporin (3mg/kg), Tacrolimus (2x 1 mg başla, sonra 2x2 mg arttır ), MMF (2x1000 mg, max 2x2000 olacak şekilde arttır) kullanılmaktadır. Siklosporin ve takrolimus için etkinlik 1 ayda değerlendirilebilir, MMF için bu süre daha uzundur düşük doz başlanır ve arttırılarak etkin doza ulaşılır. Hastalık kontrolü, sağlandıktan sonra 2-3 ayda doz azaltılarak kesilir. Literatürde Siklosporin etkinliği ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur. Siklosporin A'nın, ürtiker tedavi algoritmasında H1-antihistaminiklere ve omalizumaba yanıt vermeyen olgularda tedaviye eklenebileceği bildirilmektedir. 1 Siklosporin A, mast hücrelerinden mediatör salınımına direkt etki göstermektedir. Siklosporinin H1-antihistaminiklerle kombinasyon tedavisinin etkinliği plasebo kontrolü çalışmalarda gösterilmiştir, ancak yan etkileri dolayısıyla ilk basamakta verilmesi önerilmez.<sup>1,19,20</sup> Yan etkileri arasında renal toksisite, gastrointestinal semptomlar, nörolojik semptomlar, soğuk duyarlılığı, insomnia, hipertrikozis, gingival hiperplazi, parestezi ve bulantı bulunmaktadır. Toplam 7 klinik çalışmada kullanılan doz 2,5-5 mg/kg/gün, tedavi süresi ise 1-3 ay aralığında değişmektedir. Bu hastalarda kan basıncı, renal fonksiyonlar, serum ilaç seviyesi ve diğer metabolik faktörler monitörize edilmelidir.

Antiinflatuvar ajanlardan dapson, sulfasalazin ve hidroksiklorokin tedavide kullanılabilir. Dapson, G6PD düzeyi kontrol edilerek verilmelidir, nötrofilik ürtikerde daha etkilidir. PG ve LT aktivitesini, nötrofillerden lizozomal enzim salınımını, integrinlerin aracılık ettiği nötrofil adezivnesini baskılar.

Sulfasalazin anemisi olanlarda dapson yerine tercih edilir. Etki mekanizması adenozin salınımında değişiklikler, LT ve PG sentezinde azalma, IgE aracılı mast hücre degranulasyonunu baskılama şeklindedir.

Hidroksiklorokin etkisi yavaş başlar, bu nedenle dapson veya sulfasalazin ile birlikte verilmelidir. T lenfosit aktivasyonunu baskılar, antijen sunumunu azaltır, APC ve makrofajlarda intrasellüler vakuollerin alkalinizasyonu ile sellüler olayları baskılama olası etki mekanizmasıdır.

Bunların dışında; IVIg, Kolşisin, Methylxanthinler, fototerapi, Anti TNF ajanların etkinliği konusunda veri azdır. Sistemik steroidler, MTX, Siklofosamid, antifibrinolitikler, antikoagulanlar, androjenlerin yan etki profili yüksektir. Plazmaferez ise uygulanması zor tedavilerdir.

### Sistemik streoidler

Kısa süreli kontrol için, şiddetli ataklarda kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir. Tedavinin herhangi bir döneminde ihtiyaç duyulabilir ve diğer tedavilere eklenebilir. Uzun dönem tedaviden kaçınılmalıdır. Sistemik steroidler için optimal doz ve süre bilinmiyor ama bu parametreler hastalar arasında da farklılıklar göstermektedir. Önerilen doz Günlük 40 mg (sabah kahvaltı ile birlikte), 2-3 günden sonra günlük 10 mg olacak şekilde düşülmeli, azaltırken rebound aktivasyon gözlenebilir. O zaman en son etkili doza dönülebilir ve daha yavaş azaltılır.<sup>3</sup>

### Gebelerde tedavi

Gebelerde mümkün olan en az ajanla tedavi yapılmalıdır. NSAH tercih edilebilecek ajanlardır (kategori B). Bu amaçla Setrizin, Levostizin, Loratadin Desloratadin kullanılabilir. Kısa süreli KS tedavisi gerektiğinde verilebilir. Omalizumabın gebelikte güvenilirliği bilinmiyor ama EXPECT çalışmasında artmış major anomali riski veya majör anomali paterni gözlenmemiştir.

### İdame tedavisi

Semptom kontrolü sağlandıktan sonra tedavi hemen kesilmemeli, mutlaka idame yapılmalıdır. Birçok hasta için tedavi azaltılmadan önce üç aylık kontrol olması arzu edilir. İdame tedaisinin süresi değişkendir, bu konuda fazla çalışma yoktur. Ama bazı durumlar için öneriler; 1 yada 2 ajanla semptom kontrolü kolaylıkla sağlananlar için, semptom kontrolü sağlandıktan 1-2 ay sonra tedavi azaltılmaya başlanabilir. Eğer daha zor kontrol sağlanıyorsa (uzun yıllar KÜ olan ve kontrolü kolay sağlanamayanlarda, eş zamanlı fiziksel ürtikeri olanlarda ve semptomları kontrol altında ama düşük düzeyde aktivasyon gösterenlerde) süre 3 aydan daha fazla uzatılabilir. Kronik ürtiker hastalarının bir kısmı antihistaminik ilaçlarla kontrol altına alınmamaktadır. Bu hastalarda yan etkileri nedeniyle sistemik kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı da önerilmez. Etkisiz olan ilaçlar tedavinin herhangi bir zamanında kesilebilir, buna antihistaminler de dahildir. Antihistaminlere cevap veren hastalarda AH dozu her 2-4 haftada bir SAH lerden başlayarak azaltılır. Sistemik steroid kullananlarda ise ürtiker stabilize olur olmaz doz azaltılmalıdır

## Kaynaklar

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R. ve ark. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy*. 2018 Jan 15. doi: 10.1111/all.13397. [Epub ahead of print]
2. Emek Kocatürk Göncü, Şebnem Aktan, Nilgün Atakan, Emel Bülbül Başkan, Teoman Erdem, Rafet Koca etal. The Turkish guideline for the diagnosis and management of urticaria 2016. *TURKDERM*. 2016; 50: 82-98
3. Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L. ve ark. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1270-1277.
4. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M. ve ark. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013; 68: 27-36.
5. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P. ve ark. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008; 63: 777-780.
6. Weller K, Groffik A, Magerl M. ve ark. Development and construct validation of the angioedema activity score (AAS). *Allergy* 2013; 68: 1185-1192.
7. Kocatürk 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.
8. Weller K, Groffik A, Magerl M. ve ark. Development and construct validation of the angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL). *Allergy* 2012; 67: 1289-1298.
9. Zhong H, Song Z, Chen W. ve ark. Chronic urticaria in Chinese population: a hospital-based multicenter epidemiological study. *Allergy* 2014; 69: 359-364.
10. Giavina-Bianchi P, Dente M, Giavina-Bianchi M, Mota AA, Kalil J. Codeine challenge in chronic urticaria patients. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007; 35: 280.
11. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 465-474.
12. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy* 2010; 65: 78- 83.
13. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Treatment of recalcitrant chronic urticaria with nonsedating antihistamines: is there evidence for up dosing? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; 23: 141-144.
14. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T. ve ark. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 676-682.

15. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standarddose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 672-679.
16. Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 134-140.
17. Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a single-blind, placebocontrolled, crossover clinical study. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 484-488.
18. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1401-1407.
19. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM. et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365-372.
20. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporin in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 705-709.
21. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The antiinflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 459-465.
22. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, ve ark. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137: 1742-1750
23. 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



## Kronik Ürtiker, İlaç Reaksiyonu, Kontakt Dermatit

# İlaç Reaksiyonları Tanısında Algoritmik Yaklaşım

**Bilal Doğan**

### Giriş

Yaygın kullanılan terim 'ilaç döküntüsü'dür. Bunun yerine, 'ilaçların derideki yan etkileri', 'ilaçların derideki istenmeyen etkileri', 'ilaçların derideki ters etkileri' terimleri de kullanılabilir. Ayrıca döküntü yerine de 'erüpsiyon-Latince', 'ekzantem-Yunanca', 'rash (raş)-İngilizce' gibi kelimeler de kullanılmaktadır. Döküntü, birdenbire ortaya çıkan, geniş yüzeyleri etkileyen, çok sayıda, küçük küçük anlamında kullanılmaktadır.

İlaçların derideki istenmeyen etkileri iki ana grupta incelenir:

1-TipA: Farmakolojik/toksik

Önerilen dozda, doza bağlı gelişen ve tahmin edilebilir bir durumdur.

Klasik antihistaminiklere bağlı sedasyon, sitotoksiklere bağlı saç kaybı, vb.

2-TipB: Hipersensitivite

Kişisel, tahmin edilemeyen bir ilaç reaksiyonudur.

Yatkın bireylerde oluşur.

İlaç döküntülerine belli basamaklarla yaklaşmak daha doğru olur gibi gözükmektedir.

### Morfolojik Tanı

En sık gözlenen makülopapüler döküntüdür.(%95) Bu döküntü, morbiliform (kızamık gibi) ve skarlatiniform (kızıl gibi) döküntüleri de kapsamaktadır.

İlaça bağlı oluşan döküntüler bazen ürtikeryal, polimorf gibi başka döküntü tipleri ile de beraber olabilirler. Ayrıca bir makülopapüler döküntü sadece deriyi etkileyen bir sorun olabileceği gibi, DRESS'in bir parçası da olabilir. (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) Bu sendrom, ateş, lenfadenopati, KC, AC, kalp, böbrek tutulmaları, vb sistemik bulgularla birlikte seyreder.

---

Prof. Dr. Bilal Doğan, *SBÜ Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.*

E-Posta: gataderm@gmail.com

## İlaç Dışı Nedenler

Bir makülopapüler döküntü karşısında öncelikle klasik bazı enfeksiyöz döküntülerin dışlanması gereklidir. Kızamıkta toplu iğne başı-mercimek büyüklüğündeki eritemli makül ve papüller önce ayrıktır, sonra birleşirler, 3 gün içinde baştan, gövde ve ekstremitelere yayılırlar. Prodromal bulgular ateş, konjuktivit, nezle, öksürük şeklinde karşımıza çıkar genellikle.

Kızılta ise hızla tüm deriyi kaplayan, diffüz bir eritem söz konusudur. Toplu iğne başı büyüklüğünde sayısız papül, zımpara kağıdı şeklindedir. Özellikle streptokoksik bir boğaz enfeksiyonunu takiben geliyorsa ve yüksek ateş varsa öncelikle akla gelmelidir.

Kızamıkçık, eritema infeksiyozum, rozeola infantum da diğer öncelikle akla gelmesi gereken enfeksiyöz hastalıklardır. Klasik döküntüler dışındaki enfeksiyöz döküntüleri, ilaca bağlı döküntülerden ayırt etmek kolay değildir. Kabaca değerlendirmek gerekirse, ateş ve konstitüsyonel semptomlar varsa, öncelikler enfeksiyöz nedenler, kaşıntı ve koyu eritem varsa da öncelikle ilaca bağlı döküntü akla gelebilir.<sup>1</sup>

## Öykü

İlaç ve döküntü arasındaki zamansal ilişki üzerinde durulmalıdır. Bu süreci etkileyen, 'duyarlılık kazanma' ve 'tepki' süreleridir. İlaç ilk kez kullanılıyorsa, makülopapüler döküntü 3 haftaya kadar gecikebilir. Daha önce duyarlılık kazanıldıysa, döküntü sıklıkla 1-24 saat içinde gelişir.<sup>2</sup> Fakat, hastanın ilk kez kullandığını ifade ettiği ilacın gecikme olmadan da döküntü yapabileceği unutulmamalıdır. (Hasta o ilacı daha önce kullanmıştır, hatırlamıyordur; İlaç, ilaç dışı yollarla alınmış olabilir, o ilaç ile çapraz reaksiyon verebilecek başka bir ilaç, daha önce kullanılmış olabilir)

Daha önce birçok kez güvenle kullanılan ampisilin, bir gün ÜSYE için kullanılır ve 5-10 gün içinde makülopapüler bir döküntü gelişirse ve bu olay geçtikten sonra tekrar kullanıldığında bu kez döküntü gelişmiyorsa, akla gelebilecek enfeksiyon 'İnfeksiyöz Mononükleoz'dur. (Epstein-Barr virüs enfeksiyonu)

Bir başka lenfotropik virüsün neden olduğu AIDS'de ise 'Sülfametoksazol (SMZ) +Trimetoprim (TMP)' e bağlı döküntü sıklığı artmıştır. Bir başka lenfotropik virüs Human Herpes Virüs 6'nın, DRESS'in gelişmesine katkıda bulunduğu ile ilgili bulgular mevcuttur.

Lenfotropik virüs enfeksiyonlarında, İF-gama düzeyi artar→keratinosit yüzeyinde MHC II moleküllerinin açığa çıkışı↑→ilaç bu moleküller üzerine yerleştirilir→ilacın lenfositlere Ag olarak sunulması↑ →ilaca duyarlı sitotoksik CD4+ T lenfosit keratinositlere bağlanır ve onu öldürür.

## Listeler

Bu sayfaya kadar döküntüye morfolojik tanı konmuş, ilaç dışı nedenler dışlanmış, döküntü ile zamansal ilişkisi olan ilaçlar belirlenmiştir. Bu sayfada yazılı kaynaklara başvurulabilir, bu ilacın bu döküntüyü daha önce yapmış olup olmadığı ile ilgili olarak. (Litt'in kitabı sık güncellenen, kapsamlı bir kitaptır, Dermatoloji kitapları, İnternet kaynakları, İlaç prospektüsü, vb)

## Eliminasyon

Bu basamak, ilaçlara bağlı deri sorunlarının gerçek tedavisidir. 'Etken olabilir mi, olamaz mı?' demeden hayati önemi olmayan bütün ilaçlar kesilmelidir. Makülopapüler döküntü DRESS'in bir parçası ya da TEN'in başlangıcı olabilir.

## Semptomatik Tedavi

Belirtilere göre yapılır. DRESS'de sistemik kortizon belirtileri hızla düzeltir. HHV-6'yı aktive ederek yinelenmelere neden olabileceği unutulmamalıdır.

Makülopapüler ilaç döküntülerinde genellikle sistemik kortizon gerekmez. Kaşıntı varsa antihistaminik verilebilir. Genellikle 1-2 haftada iyileşir.

## Deri Testleri

Döküntü geçtikten sonra yama testi bir tarama testi olarak kullanılabilir. Yalancı (+) ve (-) sonuçlar alınabilir. Genellikle reaksiyon düzeldikten 4 hafta-6 ay sonrasına planlanmaları önerilir. Birkaç yıl sonra yapılacak bir testin başarı şansı çok düşüktür. Ayrıca daha önce ilaç hipersensitivite reaksiyon hikayesi olmayanlarda tanısal testin yararı yoktur.<sup>3,4,5</sup>

Avrupa ve ABD ekolleri deri testlerinin (SPT, intradermal veya yama) sadece hemen oluşan ilaç hipersensitivite reaksiyonlarında kullanılması konusunda hemfikirliler.<sup>6</sup> Deri testleri sadece şüpheli ilaçlarla yapılmalıdır, yoksa gereksiz sensitizasyonlara neden olabilir. (Standard doz belirlenememiş maddelerle %0,1 konsantrasyonla başlanıp giderek artırılabilir.)

## Provokasyon ve Desensitizasyon

Etken kesin olarak belirlenebilir. Ölüm çekincesi varsa, söz konusu ilacın yaşamsal öneminin olması gerekir. Provokasyon, hastanede yatış koşullarında yapılmalıdır. Basitçe; ilaç başlangıçta çok düşük dozlarda verilir ve doz yavaş yavaş artırılır. Provokasyon testindeki bu uygulama ile desensitizasyon da sağlanabilir.

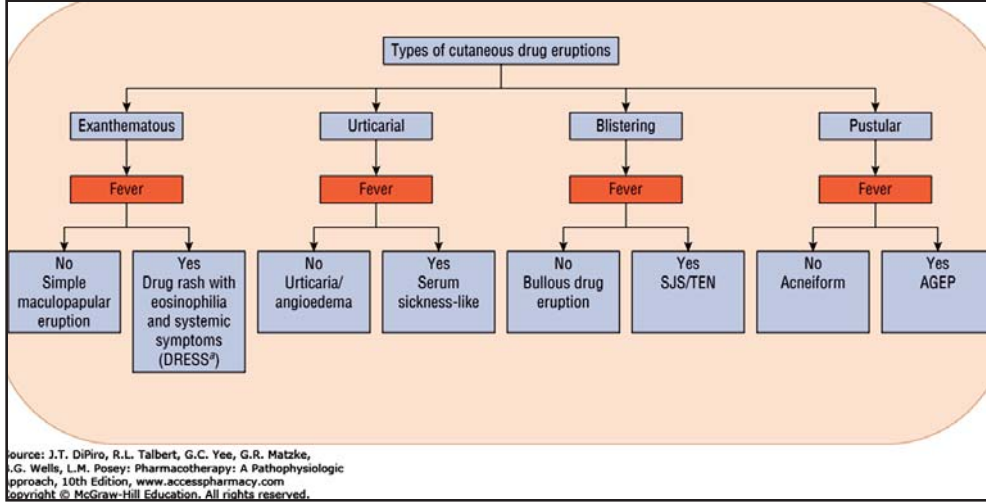
Kronik inflamatuvar barsak hastalığı olan ve sulfasalazine bağlı hipersensitivite geçiren 11 çocukta sulfasalazin ile desensitizasyon uygulanmış ve beşinde başarılı sonuç alınmıştır.

## İlaç Yasağı

Kesin etken bulunduysa, yalnızca o yasaklanmalıdır. Bulunamadıysa bütün şüpheliler yasaklanmalıdır.

Çapraz reaksiyon verebilecek olanlar da yasaklanmalıdır. (Örn: Fenitoine bağlı DRESS geçirmiş bir hastada fenobarbital ve karbamazepin gibi diğer aromatik antiepileptikler de yasaklanmalıdır.)

Özet



Kaynaklar

1. Drago F, Rampini E, Rebora A. Atypical exanthems: morphology and laboratory investigations may lead to an aetiological diagnosis in about 70% of cases. *Br J Dermatol* 2002; 147: 255-260
2. Brockow K, Przybilla B, Aberer W. ve ark. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions *Allergo J Int* 2015; 24: 94–105.
3. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Tréchet P. ve ark. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998; 139: 49-58
4. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol* 2002; 152: 968.
5. Brockow K, Przybilla B, Aberer W. ve ark. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions *Allergo J Int* 2015; 24: 94–105.
6. Torres MJ, Romano A, Celik G. ve ark. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. *Clin Transl Allergy* 2017; 7: 7.

## Kronik Ürtiker, İlaç Reaksiyonu, Kontakt Dermatit

### İlaç Reaksiyonları: Hasta Yönetimi

Ayşe Serap Karadağ

#### Giriş

İlaç reaksiyonu dermatolojinin büyük taklitçi hastalıklarından birisi olup herhangi bir ilaç kullanan hastada yeni ortaya çıkan döküntülerde ayırıcı tanıda mutlaka ilaç reaksiyonu yer almalıdır. Hastada ilk olarak anamnez alınması, hastalığın klinik özellikleri ve hangi tip ilaç reaksiyonu olduğunun tesbit edilmesi gerekmektedir.<sup>1,2</sup>

İlaç reaksiyonları çok sayıda alt gruba ayrılmaktadır. Tedavi yaklaşımlarında reaksiyonun şiddeti oldukça önemlidir. En sık görülen makulopapüler ilaç reaksiyonu oldukça iyi seyrirliken şiddetli ilaç reaksiyonları hayatı tehdit edebilmektedir. Şiddetli ilaç reaksiyonları olan SJS/TEN, DRESS, AGEP ve eritrodermide destekleyici tedavi oldukça önemli bir rol oynamaktadır.<sup>1,2</sup>

Sistemik bulguları saptamaya yönelik laboratuvar testler yapılmalıdır. Yatış kararı alınıp alınmayacağı değerlendirildikten sonra tedavi edilmeli ve iyileşmenin ardından uzun dönem korunma ile ilgili hasta bilgilendirilmelidir. İlacı saptamaya yönelik tanısal testler tedaviden sonra planlanmalıdır.<sup>2,3</sup>

#### İlaç Reaksiyonu Gelişiminde Risk Faktörleri

İlaç reaksiyonları özellikle kadınlarda, çoklu ilaç kullananlarda ve daha önce ilaç reaksiyonu geçiren kişilerde görülmektedir. Bazı enfeksiyonlar (EBV, HHV-6 ve 7, CMV), immün yetmezlik, kistik fibrozis ve jeneralize herpes enfeksiyonu ilaç reaksiyonlarına yakınlık oluşturmaktadır. Viral enfeksiyonlarda var olan aktive atipik lenfositler ise immün stimülasyona neden olmaktadır. HIV'de polifarmasi nedeniyle azalan hepatik glutatyon seviyeleri ve immünolojik disfonksiyon sülfonamidler başta olmak üzere çok sayıda ilaca karşı alerji gelişimini kolaylaştırmaktadır.<sup>4</sup> Çocuklarda viral enfeksiyon esnasında verilen antibiyotiklere karşı da ekzantamatöz deri reaksiyonu gelişmektedir. Bu durumun viral enfeksiyonun neden olduğu immün stimülasyondan kaynaklandığı, ancak daha sonra tekrar aynı antibiyotik verildiğinde hastaların tolere edebildikleri gözlenmiştir.<sup>5</sup> Atopik zemini olanlarda ilaç alerjisi sıklığı artmamıştır; ancak daha şiddetli ve fatal penisilin anafilaksisi (IgE aracılı reaksiyonlar) görülmektedir.

Genetik yakınlık ilaçlara karşı reaksiyon gelişimini kolaylaştırmaktadır. Özellikle bazı HLA alt tiplerini taşıyanlarda belirli ilaçlara karşı daha sık reaksiyon geliştiği görülmektedir.<sup>6</sup> Örneğin Kafkas ırkında HLAB\*57:01 alelini taşıyanlarda abacavir hipersensitivitesi, Güneydoğu Asyalılarda HLA-B\*15:02'yi taşıyanlarda karbamazepine bağlı SJS/TEN gelişimi olmaktadır. Avrupa'lılarda HLA-A\*31:01'i taşıyanlarda DRESS gelişim riski bulunmaktadır. HLA-B\*58:01'i taşıyanlarda allopurinolün indüklediği DRESS, SJS, TEN;

---

Doç. Dr. Ayşe Serap Karadağ, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.  
E-Posta: karadagaserap@gmail.com

HLA-B\*13:01'i taşıyanlarda dapson hipersensitivite reaksiyonu; HLA-A29, HLA-B12, HLA-DR7'i taşıyanlarda ise sülfonamide bağlı SJS/TEN gelişimi görülmektedir. HLA-A2, HLA-B12 alelini taşımak ise NSAID'e bağlı SJS/TEN gelişimini kolaylaştırmaktadır.<sup>7-13</sup>

Türklerde ise HLA-B\*35:02 alelini taşıyanlarda anti epileptiklere bağlı makülopapüler ekzantem ve DRESS gelişiminin daha sık olduğu gözlenmiştir.<sup>14</sup>

## Suçlanan İlacın Tesbit Edilmesi

Hastanın kullandığı tüm ilaçlar ve alım zamanı sorgulanmalı, ilaca dair ayrıntılı anamnez alınmalıdır. Ancak bazen hastalar kullandıkları ilaçları hatırlayamamakta veya saklayabilmektedir. Bu açıdan Sosyal Güvenlik Kurumu bünyesinde yer alan MED-ECZANE'ye internet üzerinden girilerek son 1 yılın ilaç sorgulaması ayrıntılı olarak yapılabilir. Ayrıca e-nabız sisteminde de hastanın reçete edilen tüm ilaçları görülebilmektedir.

İlaç alımı ile ortaya çıkan reaksiyon arasında zamansal bir ilişki bulunmaktadır, buna göre reaksiyonun tipi sorgulanacak ilaçların hangi tarihe kadar ayrıntılı sorgulanabilecekleri konusunda fikir verebilir. Ürtiker ve anjiödem bazen saatler içinde ortaya çıkarken bazen reaksiyon gelişimi 1 haftaya kadar ortaya çıkabilmektedir. SDRIFE birkaç saat-birkaç gün içinde ortaya çıkabilmektedir. Makulopapüler ilaç reaksiyonları en sık görülen ilaç reaksiyonu olup ilaç reaksiyonlarının %75'ini oluşturmakta ve ilk 4-9 gün içinde alınan ilaçlar sorumlu tutulmaktadır. AGEP 1-11 gün gibi kısa sürede ortaya çıkarken SJS/TEN gelişiminden maksimum 8 haftaya kadar alınan ilaçlar sorumlu tutulmaktadır. DRESS'te sıklıkla 2-6 hafta arasında alınan ilaçlar sorumlu tutulmaktadır. Likenoid, granulomatöz veya lenfomatoid ilaç reaksiyonlarının ortaya çıkması ise aylar veya yılları bulabilmektedir. Fiks ilaç erupsiyonu da 30 dk ile 2 hafta arasında ortaya çıkabilmektedir.<sup>1,3</sup>

Şüpheli ilacın kesilmesine verilen yanıt da tedaviden taniya gitmede yardımcı olabilir. Klasik ilaç reaksiyonlarında ilacın kesilmesinin ardından reaksiyonda gerileme olması beklenmektedir. Bir çeşit oral provokasyon testi de sayılabilecek ilacın yeniden alımı sonrası ortaya çıkan yanıt da ilaç reaksiyonu tanısına götürmektedir.

Her şüpheli ilaç için, yayınlanan literatüre dayanarak, söz konusu alerjik reaksiyona neden olma olasılığını düşünülmalıdır. Bu amaçla Medline taraması yapılabilir, Litt ilaç rehberine veya ilaç firmaları tarafından toplanan advers reaksiyonlara bakılabilir. Özellikle ciddi ve daha önceden bildirilmemiş, hayati önem oluşturan nadir yan etkilerin farmakovijlans merkezine bildirilmesi gerekmektedir.<sup>1,3</sup>

## Tanı Testleri

İlaç reaksiyonlarında gerçek nedeni saptamakta deri testleri oldukça önemlidir. Prick test IgE aracılı erken aşırı duyarlılık reaksiyonlarında yararlıyken patch testi geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında ve şiddetli ilaç reaksiyonlarında kullanılmaktadır. Fiks ilaç erupsiyonunda ilk tercih oral provokasyon testi iken jeneralize fiks ilaç erupsiyonunda patch test kullanılmaktadır. İntradermal test erken ve geç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında kullanılmaktadır.<sup>15</sup>

İlaç provokasyon testi altın standart olarak kabul edilen bir testtir. Ancak anafilaksi, anjiödem, vaskülit sendromları, ekzfoliyatif dermatit, eritema multiforme majör, SJS/TEN,

hipersensitivite reaksiyonları, DRESS ve jeneralize fiks ilaç erupsiyonunda kontrendikedir. Şiddetli ilaç reaksiyonlarında ayrıca prick testi ve intradermal test te kontrendikedir. <sup>16</sup>

Lenfosit transformasyon testi (LTT) ve enzim bağlı immüno-spot test (ELISPOT) invitro testlerden olup az sayıda merkezde bulunan oldukça değerli testlerdir. İlaça spesifik T hücrelerini veya ilaca spesifik IFN- $\gamma$ , IL- 4 veya granülizin üretimini tesbit eder. Her iki test te reaksiyon tespit edildiğinde ilk ay içinde yapılabilir. <sup>7</sup>

## Laboratuvar Testler

İlaç reaksiyonuyla başvuran hastada reaksiyonun şiddetine göre genel durum değerlendirmesi, ateş, tansiyon takibi, nabız ve solunum değerlendirmesi yapılmalıdır. Hastada sistemik tutulum düşünülen hastalarda organ tutulumuna yönelik testler yapılmalıdır. Başlangıçta hemogram, eozinofili, akut faz reaktanları (Sedimantasyon, C-reaktif protein) ve rutin biyokimya testleri (karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyon testleri ve metabolitler vb) yapılmalıdır.

Bunların yanısıra özel reaksiyonlara yönelik özel testler de yapılabilir. Örneğin anafilakside serumda total triptaz düzeyi, ilacın indüklediği lupusta antinükleer antikor seviyesi ve ilacın indüklediği immünkompleks reaksiyonlarında serum kompleman düzeylerinin değerlendirilmesi önerilmektedir. <sup>1,3,17</sup>

## Histopatolojik Tanı

Tüm ilaç reaksiyonlarında histopatolojik inceleme gerekmektedir. Ayırıcı tanı yapılamayan durumlarda ve tanıyı kesinleştirmek için önerilmektedir. Özellikle şiddetli ilaç reaksiyonlarında yapılmalıdır. <sup>6</sup>

SJS/TEN de, büllöz ilaç reaksiyonu ve vaskülitik ilaç reaksiyonunda ışık mikroskopisinin yanısıra direk immünfloresan inceleme de önerilmektedir. Özellikle likenoid ilaç reaksiyonu ve liken planus ayırımında, AGEP'in püstüler psoriasis ile ayırımında histopatolojik inceleme gerekmektedir. Fiks ilaç erupsiyonunda ise beklenmeyen klinik tablo, çok şiddetli tablo veya sistemik semptomlar varsa (ateş, halsizlik) ve tanı kesin değilse (ilaç öyküsü net değil) biyopsi önerilmektedir. <sup>1,3</sup>

## Yatış Kararı

Tüm ilaç reaksiyonlarında yatış gerekli değildir. Hastanın kliniği, semptomları ve iç organ tutulumuna göre karar verilmelidir. Makulopapuler, ürtiker, likenoid, fiks ilaç erupsiyonu gibi hafif reaksiyonlarda yatış gerekmezken şiddetli ürtiker/ anjiödem, SJS/TEN, DRESS, AGEP, eritrodermi, şiddetli eritema multiforme ve jeneralize büllöz fiks ilaç erupsiyonu gibi ciddi reaksiyonlarda hasta yatırılmalıdır. <sup>6</sup>

## Tedavi

Herhangi bir ilaç reaksiyonunda önemli tedavi ilacın kesilmesidir. Semptomlarla zamansal bir ilişki gösteren bilinen alerjik potansiyeli olan tüm şüpheli ilaçları durdurulmalı veya değiştirilmelidir. Reaksiyon yapma riski fazla olan ilaçlar öncelikle kesilmelidir. İlacın erken kesilmesi iyi prognozla ilişkili olduğu gibi ilacın yarı ömrünün kısa olması da prognozu olumlu yönde etkilemektedir. <sup>1,3,18</sup>

Hastanın o ilacı mutlaka alması gerekiyorsa, yerine geçen başka bir ilaç yoksa, tedavi özelliği yan tesirlerinden fazla ise reaksiyonun tipine göre ilaca devam edilebilir.

Makülopapüler ilaç reaksiyonlarında ilacı kullanmak hayati öneme sahipse ve yerine konulacak aynı değerde ilaç yoksa yakın takiple devam edilebilir (treating through). Ancak tehlike işaretleri denilen ateş, püstül, bül, ağrı, morumsu eritem, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, ateş vb bulguların varlığında ilacın kesinlikle bırakılması önerilmektedir.<sup>19</sup>

## Reaksiyon Çeşidine Göre Tedavi Yaklaşımı

Ürtiker gelişen hastada antihistaminler ilk olarak verilecek tedavidir. Şiddetli ürtiker gelişen veya anjiödem de eklenen hastalarda tedaviye glukokortikoidler eklenmelidir. Ancak glukokortikoidlerin etkisi 45 dakikadan sonra başlamaktadır. Bu nedenle anjiödemden yol açtığı solunum veya dolaşım problemleri olan hastalarda epinefrin yapılmalı ve gerekirse tekrarlanmalıdır.<sup>20</sup> Epinefrin dozu 1:1000 solüsyondan 0.01 mg/kg (Maksimum 0,5 mg erişkin, 0.3 mg çocuk) verilmeli ve reaksiyonun ciddiyetine ve ilk enjeksiyona cevaba göre her 5-15 dakikada tekrar edilebilir.

Morbiliform/makülopapüler/ekzantematöz ilaç erupsiyonu ilacı kestikten 5-14 gün sonra geriler. Hastalarda semptom varsa oral antihistaminler ve topikal potent kortikosteroidler kullanılmalıdır. Sistemik kortikosteroidler rutinde önerilmemekte, ancak şiddetli kutanöz veya sistemik semptomlar gelişen hastalarda 1-2 mg/kg/gün kısa süreli kortikosteroid tedavisi kullanılabilir.<sup>2</sup>

Likenoid ilaç erupsiyonu ilacın bırakılmasından sonra haftalar-aylar içinde geriler. Deriye sınırlı potent steroid (klobetazol, fluocinonide günde 2/2-4 hafta) kullanılmalı; yaygın ve semptomatikse prednizon 30-60 mg/gün, 2-6 hafta veya asitretin 25-35 mg/gün kullanılabilir.<sup>21</sup>

Fiks ilaç erupsiyonu ilaç alınmasından genellikle saatler-günler sonra ortaya çıksa da bazı hastalarda yıllar sonra sporodik olarak ta ortaya çıkabilir. İlacı kestikten sonra grimmimsi postinflamatuvar hiperpigmentasyon bırakarak 7-10 günde iyileşir. Bu hastalarda da semptomatik tedavi genellikle yeterli olmaktadır. Ancak jeneralize büllöz fiks ilaç erupsiyonu hem tanıda hem de tedavide güçlükler yol açmakta ve sistemik tedaviye gereksinim olmaktadır.<sup>22</sup>

## Steven Johnson Sendromu/Toksik Epidermal Nekrolizis (Sjs/Ten: Epidermal Nekrolizis)

SJS/TEN acil yatış gerektiren ve hayatı tehdit eden en şiddetli ilaç erupsiyonudur. İlk 2-8 haftada içilen ilaçlar sorumlu tutulmaktadır. Ayrışmanın şiddetine göre sınıflama yapılmaktadır. Ayrışmanın olduğu Nikolski (+) ve büllöz deri oranına göre sınıflandırılmaktadır(%10'un altında; %10-30 arasında veya %30'un üzerinde).<sup>7,24</sup>

Hasta başvurduğunda SCORTEN indeksi hesaplanmalıdır. SCORTEN indeksinde prognostik faktörler yaş > 40, kalp hızı > 120, kanser/hematolojik malignite VYA 1.gün > %10, serum üre > 10 mmol/l, serum bikarbonat <20 mmol/l ve serum glukoz > 252 mg/dl (14 mmol/l) ise 1'er puan almaktadır (23). SCORTEN:0-1 arasındaki hastaların normal serviste de yatırılabilirken SCORTEN ≥2 olan hastalarda mutlaka yoğun bakım şartları sağ-



lanmalıdır. Burada yoğun bakım ünitesi, yanık ünitesi veya dermatolojinin özelleşmiş hasta odalarının da yatış için uygun olduğu düşünülmektedir.

Şüpheli ilaç ve mümkün oldukça tüm ilaçlar kesilmelidir. İlacın erken kesilmesi çok önemlidir. SJS'da mortalite %10-12, SJS-TEN overlapinde %29, TEN'de %30-46 arasındadır. Hastalara destekleyici tedavi başlanmalı ve sıvı elektrolit desteği sağlanmalıdır.<sup>7,24</sup>

Büllöz lezyonlarda ayrışmalar günlük takip edilmeli ve düzenli yara bakımı sağlanmalıdır. Mümkün oldukça bül üzerindeki deri kaldırılmamalıdır, çünkü bül tavanı biyolojik yara örtüsü görevini yapmaktadır. Ancak tüm nekrotik debris temizlenmeli ve gövdede açık lezyonlar yapışmayan nanokristalli sargı bezleri (gümüş içeren) veya vazelinli sargı bezleri ile kapatılmalıdır. Sülfonamid içerdiği için silver sülfadiazinden kaçınmalıdır. Oral, nazal, oküler, genital ve anal mukozaya nemlendiriciler sürülmelidir. Hastadan 48 saat arayla tekrarlayan kültürler (kan, kateter, gastrik, üriner sistem) alınmalı, üreme olursa antibiyotik başlanmalıdır. Ancak riski arttırmamak için profilaktik antibiyotik kullanılmamalıdır. Hava yolu kontrolü sağlanmalı ve gereken hastalarda trakeotomi açılmalıdır. Havali yatak ve pulmoner emboli ve derin ven trombozu riskini azaltmak için antikoagülan tedavi başlanmaktadır.<sup>6,7,25</sup>

Sıvı elektrolit desteği oldukça önemli olup 2mL/kg x ayrışma yüzdesi şeklinde doz ayarlanmalıdır. Oda ısısı 30-32°C civarında tutulmalıdır. Hastaya nazogastrik beslenme yapılmalı, ancak tüpün pasajı esnasında müköz membranlara zarar vermesi önlenmelidir

Lezyonlar oldukça ağrılı olup ağrı kontrolü için 4 saatte 1 analjezik verilmelidir. Hafif ağrıda parasetamol veya asetaminofen; şiddetli ağrıda opiatlar başlanmalıdır.<sup>6,7</sup>

Hastaların tüm mukozalarının kontrolü, nemlendirilmesi ve debrislerin temizlenmesi oldukça önemlidir. Okuler tutulum SJS/TEN'de en önemli komplikasyonlardan birisi olup sineşi oluşabilir ve korneal ülserasyonlar gelişip körlüğe kadar gidebilir. O nedenle gözyaşı damlaları ve tutulumun şiddetine göre topikal steroid, antibiyotik ve nemlendirici merhemlerin kullanılması önerilmektedir. Sineşileri önlemek için sembleferon halka takılması ve gerekli olgularda amniyotik membran ile defektlerin kapatılması çok etkili tedavi yöntemleridir. Amniyotik membran ile tedavi başarısı sadece medikal tedaviye göre oldukça yüksektir.<sup>6,25</sup>

Erken jinekolojik muayene de yapışıklıkların önlenmesi açısından oldukça önemlidir. İntravajinal steroid merhem, yumuşak vajinal kalıp veya dilatör kullanılması ileri dönemde gelişecek stenozları önleyecektir.<sup>25</sup>

## Sistemik Tedavi

Sonuçlar çelişkilidir. SJS/TEN tedavisinde çok sayıda immünsüpresif ajan veya immün-modulatör ilaçlar denenmiştir. Yakın zamanda bildirilen bir meta analizde 3248 hastanın tedavi sonuçları karşılaştırılmış. Destekleyici tedavi, glukokortikoid, IVIG, siklosporin, plazmaferez, siklofosfamid, TNF-alfa inhibitörleri, pentoksifilin ve talidomid farklı sayıda hastada kullanılmıştır. Bu karşılaştırmada en önemli tedavinin destekleyici tedavi olduğu görülmüştür. Tedavilere bakıldığında yaşam süresini en çok glukokortikoid ve siklosporinin uzattığı gösterilmiştir. Steroid tedavisinin pulse tedavi olarak (500-1500 mg/ gün/3 gün) kısa süreli ve erken dönemde uygulanmalı; ilk 48 saat içinde başlanıp 3-5 gün içinde kesilmelidir.<sup>6,7,25</sup>

IVIG'in mortaliteye etkisi saptanmamıştır. Ancak iyileşme süresini kısalttığı ve  $\geq 2$  g/kg dozların etkili olduğu belirtilmektedir. <sup>6,7,25</sup>

Talidomid ise yaşam sürelerini kısalttığı için kesinlikle kullanılmamalıdır. <sup>25</sup>

Siklosporin son yıllarda en umut verici tedavi olarak görülmektedir. İlk günlerde 3-6 mg/kg/gün, 2 eşit doz olarak başlanması; 7-21 gün verilmesi; sonraki 2 haftada azaltarak kesilmesi önerilmektedir. 8.günden sonra faydası saptanmamıştır. <sup>25,27</sup>

## **DRESS (Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms)**

Viral reaktivasyonun tetikleyici olduğu ciddi bir ilaç reaksiyonudur. Human herpes virüs aktivasyonu (HHV-6 ve 7, EBV, CMV) sıklıdır. İlacın kesilmesini takiben 6-9 haftada düzelir. En önemli deri bulgusu eritrodermiye yol açabilmesidir. Bu nedenle hastaların monitorize edilmesi sıcak ve nemli ortam, deri bakımı, pansumanlar, nemlendirici ile bakım yapılması önerilmektedir. Eritrodermi gelişen hastalarda sıvı-elektrolit dengesi gibi destekleyici tedavi yapılmalıdır. <sup>28</sup>

Hastalığın en önemli komplikasyonu iç organ tutulumlarına yol açmasıdır. Özellikle hepatik, renal, pulmoner, kardiyak, endokrin, gastrointestinal ve nörolojik tutulum açısından takip edilmesi ve gerekli laboratuvar tetkiklerinin yapılması gerekmektedir. Hepatik tutulumun şiddetli olduğu steroid tedavisine yanıtız olgularda karaciğer transplantasyonu gerekebilmektedir. <sup>6</sup>

DRESS Tedavisinde en güncel olarak Fransız Dermatoloji Topluluğu Konsensus Grubu'nun tedavi önerileri uygulanabilir. Burada tedavi kararı hastalığın şiddetine göre verilmelidir.

1) Şiddet İşaretleri (KCFT N den  $>5$  kat, renal, kardiyak, pulmoner tutulum, hemofagositoz)

Yoksa: Topikal steroid, nemlendiriciler, antihistaminler

Varsa: Multidisipliner yaklaşım, yoğun bakım ünitesi, destekleyici tedavi ve 1 mg/kg/gün prednizon

2) Hayatı tehdit eden bulgular varsa (Kemik iliği yetmezliği, ciddi hepatit, renal ve pulmoner yetmezlik, ensefalit): Steroid tedavisine IVIG 2 gr/kg 5 gün eklenmelidir. Viral reaktivasyon bulguları varsa gansiklovir tedavisi verilmelidir. Antiviral tedavi standart olarak uygulanmaz, toksik etkilerine dikkat edilmelidir. <sup>29</sup>

Sistemik steroidler (0.5-2 mg/kg/gün prednizon), 8-12 hafta kullanılmalıdır. Daha hızlı kesilirse relaps riski söz konusudur. Özellikle renal ve pulmoner tutulumda steroidler faydalı olup hepatik tutulumda steroidin yeri tartışmalıdır. Şiddetli hepatik tutulumda karaciğer transplantasyonu gerekebilir. Siklosporin 2. basamak tedavi seçeneği olup steroidin kullanılmadığı durumlarda alternatif olarak kullanılır. <sup>6,30</sup>

Laboratuvar izlem haftalık yapılmalıdır. Progresyon gösteren hastalarda daha sık yapılmalıdır. Steroidin prognoza etkisi tartışmalı olup prognoz organ tutulum şiddeti ile ilişkilidir. <sup>30</sup>

## Agep (Akut Jeneralize Ekzantematöz Püstüloz)

İlacın alımından sonraki 1-11 gün içinde sıklıkla ortaya çıkar. İlacın kesilmesi, destekleyici tedavi ve semptomatik tedavi genellikle yeterli olup 1-2 haftada gerilemektedir. Komplikasyonlar genellikle yaşlı veya komorbid hastalarda ortaya çıkar. Ateş olan şiddetli olguların hospitalize edilmesi ve sıvı, beslenme ve elektrolit desteği sağlanması gerekmektedir. Püstülden kültür ve gram boyama yapılmalıdır. Tedavide topikal steroidler, püstüllere ıslak pansuman ve deskuamasyonda nemlendiriciler yararlıdır. Sistemik steroidler genellikle gerekli değildir. <sup>31</sup>

AGEP genellikle kendini sınırlayan bir hastalık olsa da %17 hastada iç organ tutulumu (hepatik, pulmoner) izlenmektedir. Aşırı artmış nötrofil sayısı ve C- reaktif protein sistemik organ tutulumuyla ilişkilidir. Mortalite hastaların %5'inde multiorgan yetmezliği ve sepsis nedeniyle olmaktadır. <sup>6</sup>

## Uzun Dönem Korunma

İlaç reaksiyonu gelişen hastalarda tedavi sonrası hastaların bilgilendirilmesi oldukça önemlidir. Hastaya alerji gelişen ilaç ve muadillerini içeren bir liste verilmeli ve muhtemel çapraz reaksiyon geliştirecek ilaçlar da yazılmalıdır. Hastanın 1.derece akrabaları da bu ilaçlardan kaçınmalıdır. Alerjik ilaç reaksiyonlarına yatkın bireylerde dikkatli olunmalıdır. Yeni ilaç başlanacaksa deri testleri yapılarak uygun ilaç seçilmelidir. Risk gruplarında gerekirse sensitizasyon/desensitizasyon yapılmalı. <sup>3</sup>

## Yeni İlaçlar Nasıl Başlanmalı?

Alerjiye yatkın bireylerde düşük dozlarla ve sık takiple başlanmalıdır. Hastalar ateş, mukozal irritasyon gibi reaksiyonun erken belirtileri hakkında bilgilendirilmeli ve ortaya çıkarsa ilaç hemen kesilmelidir. DRESS'i olanlarda immün sistem bir süre daha oldukça reaktiftir. Zamanla immün sistem normale döndükçe hastalar ilaçları tolere edebilecektir. Multi-ilaç hipersensitivitesi açısından dikkatli olunmalıdır. Eski IgE aracılı reaksiyon anafaksi vb gelişen hastalarda premedikasyon yapılmamalıdır, bu durum yeni gelişecek bir reaksiyonu maskeleyebilir ve ilacın dozu hızlı arttırılmış olur. Ayrıca ne antihistaminler ne de steroidler anaflaksinin gelişimini önleyememektedir. Komplike olmayan reaksiyonlarda başlangıçta antihistamin verilmesi ise faydalı olabilir. <sup>32</sup>

## Sonuç

İlaç reaksiyonlarının önlenmesi adına gereksiz ilaç kullanımından kaçınmalıdır. İlaç reaksiyonu gelişen hastalarda ise yeni başlanacak ilaçlarda çapraz reaksiyonlara dikkat edilmelidir. Özellikle ciddi ilaç reaksiyonlarında genetik yatkınlık söz konusu olduğu için 1. derece akrabalarda da aynı ilaçlardan kaçınmalı; yine bir kişide anti epileptik/psikiyatrik ilaç reaksiyon yapmamışsa diğer aile bireylerinde de öncelikle o grup ilaç tercih edilmelidir. Toplumsal olarak antibiyotik ve analjezik/antiinflamatuvar kullanımı sınırlandırılmalı ve antibiyotikler kültür sonucuna göre başlanmalıdır. İlaç reaksiyonlarında erken tanı, erken müdahale ve ilacın erken kesilmesi hayat kurtarıcı olabilmektedir. <sup>3,32</sup>

## Kaynaklar

1. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 405-418.
2. Andreas J Bircher. Exanthematous (morbilliform) drug eruption. Literature review current through: Dec 2017;
3. Pichler WJ. An approach to the patient with drug allergy. Literature review current through: Dec 2017;
4. Rose EW, McCloskey WW. Glutathione in hypersensitivity to trimethoprim/sulfamethoxazole in patients with HIV infection. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 381.
5. Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, ve ark. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 218.
6. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet* 2017; 390: 1996-2011.
7. Mustafa SS, Ostrov D, Yerly D. Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions: Presentation, Risk Factors, and Management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; 18: 26.
8. Chung WH, Hung SI, Chen YT. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy. Clin Immunol* 2007; 7: 317.
9. Chessman D, Kostenko L, Lethborg T, ve ark. Human leukocyte antigen class I-restricted activation of CD8+ T cells provides the immunogenetic basis of a systemic drug hypersensitivity. *Immunity* 2008; 28: 822.
10. Wu Y, Farrell J, Pirmohamed M, ve ark. Generation and characterization of antigen-specific CD4+, CD8+, and CD4+CD8+ T-cell clones from patients with carbamazepine hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 973.
11. McCormack M, Alfircvic A, Bourgeois S, ve ark. HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011; 364: 1134.
12. Genin E, Chen DP, Hung SI, ve ark. HLA-A\*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J* 2014; 14: 281.
13. Hung SI, Chung WH, Liou LB, ve ark. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102: 4134.
14. Büyüköztürk S, Kekik Ç, Gökyiğit AZ, ve ark. Cutaneous drug reactions to antiepileptic drugs and relation with HLA alleles in the Turkish population. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2018; 50: 36-41.
15. Brockow K, Romano A, Blanca M, ve ark. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45-51.

16. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, ve ark. *Ann Intern Med* 2004; 140: 1001.
17. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS. ve ark. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987; 316: 1622.
18. Paul A. Greenberger. Drug allergy. *Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 464-470.
19. Trautmann A, Benoit S, Goebeler M, Stoevesandt J. Treating Through" Decision and Follow-up in Antibiotic Therapy-Associated Exanthemas. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1650-1656.
20. Shipley D, Ormerod AD. Drug-induced urticaria. Recognition and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 151-158.
21. Brauer J, Votava HJ, Meehan S, Soter NA. Lichenoid drug eruption. *Dermatol Online J* 2009; 15: 13.
22. Lee AY. Fixed drug eruptions. Incidence, recognition, and avoidance. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 277.
23. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, ve ark. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 149.
24. High WA, Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Management, prognosis, and long-term sequelae. Literature review current through: Apr 2018;
25. High WA, Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Literature review current through: Apr 2018. | This topic last updated: Nov 14: 2017;
26. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M. ve ark. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 514-522.
27. González-Herrada C, Rodríguez-Martín S, Cachafeiro L. ve ark. Cyclosporine Use in Epidermal Necrolysis Is Associated with an Important Mortality Reduction: Evidence from Three Different Approaches. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 2092-2100.
28. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome. Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 693.
29. Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B. ve ark. Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) [in French]. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137: 703-708.
30. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 709.e1-9.
31. Sztakowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 843-848.

32. Pichler WJ, Daubner B, Kawabata T. Drug hypersensitivity: flare-up reactions, cross-reactivity and multiple drug hypersensitivity. *J Dermatol* 2011; 38: 216

## Kronik Ürtiker, İlaç Reaksiyonu, Kontakt Dermatit

# Kronik El Ekzemasını Çözümlemede Yama Testinin Rolü

Esen Özkaya

### Giriş

Üç aydan uzun süren ve yılda en az 2 kere tekrar eden el ekzeması “kronik el ekzeması” olarak adlandırılır.<sup>1,2</sup>

### Etyoloji

Etyolojik faktörler açısından, kronik el ekzeması en sık iritan ekzema şeklinde ortaya çıkar. Bunu alerjik ekzema, atopik el ekzeması ve çok nadir olarak da protein kontakt dermatiti izler. Anabilim Dalımız verilerine göre oranlar iritan ekzema için %70, alerjik ekzema için %25 ve atopik el ekzeması içinse %5 civarındadır.<sup>3</sup>

### Morfolojik Özellikler

El ekzemasının morfolojik formları ile ilgili net bir sınıflama olmamakla birlikte başlıca dishidrotik, eritemli-skuamlı-fissürlü ve hiperkeratotik-ragadlı formlar bilinmektedir. Numüler ekzema ve parmak ucu ekzemasını ayrı klinik formlar olarak kabul edenler de vardır.<sup>1,2</sup> Dishidrotik form, özellikle akut ekzemada beklenen morfolojik görünümdür. Kronik ekzemanın akut alevlenmelerinde de görülebilir. Eritemli-skuamlı-fissürlü ekzema ve hiperkeratotik-ragadlı ekzema ise ön planda kronik el ekzeması için karakteristiktir.

### Etyoloji-Morfoloji İlişkisi

Etyoloji-morfoloji ilişkisi açısından bakıldığında, kronik iritan ekzema sürekli kuru tipte lezyonlarla seyrederken, kronik alerjik tipte arada sulantılı atakların olabildiği kuru tipte lezyonlar görülür. Atopik el ekzeması ise dishidroze, pulpitis sicca, numüler ekzema lezyonları veya iritan ekzemaya benzer kuru tipte lezyonlarla daha karışık bir yapı sergiler.

Kronik iritan el ekzeması lehine klinik ipuçları şöyle sıralanabilir: tek elden başlayıp uzun süre tek elde kalan kuru ekzema, pulpitis sicca, yüzük altından başlangıç, eklem üzerleri ve parmak aralarından başlangıç ve apron paterni. Buna karşılık kronik alerjik el ekzeması lehine klinik ipuçları ise şöyle özetlenebilir: her iki elden birden başlangıç, sulantılı lezyonlar/veziküllü ataklar, parmak dorsal yüzleri ve periungual tutulum ve ekzema tırnağı deformitesi.

---

Prof. Dr. Esen Özkaya, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

E-Posta: profeistanbul.edu.tr

Alerjik kontakt ekzemanın vazgeçilmez tanı testi olan yama testinin alerjik ekzemayı doğrulamak veya dışlamak amacıyla kronik ekzemalı her olguya yapılması önerilmektedir.<sup>1</sup> Bunun tek istisnası ev hanımı iritan kontakt ekzeması için karakteristik görünüm ve seyir gösteren el ekzeması olabilir.

### Tanıda Yama Testinin Rolü

AYama testinde test edilecek alerjenler anamnez ve klinik muayene bulgularına göre belirlenir. Standart (baseline) serinin yanı sıra günlük yaşam/meslek/hobi gereği temas edilen alerjenler ek serilerden seçilebilir ve kişinin kendi kullandığı maddeler de iritasyon yapmaması ve toksik olmaması koşuluyla teste eklenebilir.<sup>4</sup> Standart olmayan maddelerle yama testi ilkelerine dikkat edilmesi gerekir. Yama testi pozitifse ve pozitif bulunan alerjen güncel klinik tabloyla uyumlu ise alerjik kontakt ekzema tanısı konur.<sup>4</sup> Bu sunumda günlük yaşam/meslek/hobi alerjenlerinin etken olduğu olgu örnekleri eşliğinde yama testinin kronik el ekzemasını çözümlemedeki rolü anlatılmaya çalışılacaktır.

### Kaynaklar

1. Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, ve ark. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema-short version. J Dtsch Dermatol Ges 2015; 13: 77-85.
2. Antonov D, Schliemann S, Elsner P. Hand dermatitis: a review of clinical features, prevention and treatment. Am J Clin Dermatol 2015; 16: 257-270.
3. Özkaya E, Güngör H, Özınan N, Özarmağan G. Yama testi uygulanan 225 el ekzemalı hastanın mesleksel faktörler ve atopi yönünden değerlendirilmesi. TURKDERM 1999; 33: 160-168.
4. Özkaya E. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2015; ISBN 978-605-335- 126-129.



## Otoimmün Büllü Hastalıkları

# Pemfiguslu Hasta Takibi

**M. Cem Mat**

### Giriş

Pemfigus otoimmün büllü bir hastalık olup hastalığın kontrolü sistemik kortikosteroidler, ve sistemik kortikosteroid ihtiyacını azaltan azatioprin, mikofonolat mofetil, dapson, metotrexate, intravenous IgG, ve/veya anti CD20 monoklonal antikorlar ile sağlanır. Hastalığın tedavisinde başlıca ilaç sistemik kortikosteroidlerdir.<sup>1</sup> ve bu yıl yayınlanan pemfigus tedavi rehberinde pemfigus tedavisinde anti Cd20 antikorlar hastalığın tedavisinde birinci seçenek tedavi olarak önerilmektedir.<sup>2</sup> Yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkması ile hastalığın prognozu olumlu yönde düzelmiştir.

Pemfigusta başlıca 2 otoantikor gelişir. Desmoglein 1 e karşı gelişen antikorlar pemfigus foliaceus ile, desmoglein 3 e karşı otoantikor gelişimi pemfigus vulgarisin mukozal tipi ile ilişkili her ikisinin birden yükselmesi ise pemfigus vulgariste gözlenir. Pemfigusta hastalık aktivitesi desmogleine karşı reaktif antikor seviyesi ve IIF yöntemle antikor titrasyonu ile ilişkilidir. Dolayısı ile hasta takibinde klinik bulguların yanı sıra serolojik değerlendirme ile birlikte yapılmalıdır.

### Pemfigus Hastalarının Değerlendirilmesi

Pemfigus tanısı histolojik inceleme direkt ve indirekt immunofloresan yöntemler ile kesinleştirilmeli ayrıca kandaki anti Dsg1 ve anti-dsg3 antikor seviyeleri ELISA ile saptanmalıdır.

Hastalarda tedavi öncesi klinik muayenesi, eşlik eden hastalıklar risk faktörleri ,hastanın yaşına ve genel durumuna göre prognozu etkileyen faktörlerin belirlenmesi, lezyonların şiddet skorunun belirlenmesi kapladığı alana bağlı olarak yara bakımı ile ilgili tedbirlerin alınması, biyokimyasal ve mikrobiyolojik değerlendirmelerin yapılması, daha önceden uygulanan tedaviler, oral tutulumu olan hastalarda ano genital sorunlar olduğunda gerekli konsültasyonların yapılmalıdır. Doğurganlık çağındaki kadınlara aktif kontrasepsiyon uygulanması gereklidir.

### Tedavi Yönetimi

Tedavide amaç hastalık belirtilerinin iyileşmesi ve yeni belirtilerin çıkışının durdurulması, ilaçların yan etkilerini takip ederek gerekli önlemleri almaktır. Hastanın yaşam kalitesini düzeltmektir.

---

Prof. Dr. M. Cem Mat, *Meşrutiyet Mah. Halaskargazi Cad. 146/4 (Atatürk Müzesi Yanı) Şişli, İstanbul.*

E-Posta: cemmat@superonline.com

## Birinci Seçenek Tedaviler

2018 yılında yayınlanan tedavi rehberinde sistemik kortikosteroidler ve rituximab birinci seçenek tedavi olarak yer almaktadır.<sup>2</sup>

### Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroid tedavisi (prednizon ve prednisolon 1-1,5mg/kg/gün ) dozunda başlanmalıdır. Her ne kadar bir çalışmada yüksek doz 120-150 mg/gün doz ile oral 45-60 mg doz uygulaması karşılaştırılmış yüksek dozun düşük doza göre hastalık kontrolünde ve remisyon süresinde fark olmadığı gözlenmiştir.<sup>3</sup> ancak Hindistanda yayınlanan seride kg başına 1 mg prednisolon alan hastalarda hastalık kontrolü 1mg dan fazla alanlara göre veya az alanlara göre daha hızlı gerçekleştiği bildirilmiştir.<sup>4</sup>

Yeni lezyon çıkışı 2 hafta içinde durdurulamazsa doz artışı 2 mg/kg güne kadar arttırılması önerilmektedir. 4 aydan uzun süre yüksek doz kullanımı sonrası komplikasyonlar geliştiği için veya doz azaltılmadığı durumlarda adjuvan immunosüpresif ajanla kombine edilmelidir. Adjuvan immunosüpresif ajanlar steroid ihtiyacını azaltır.<sup>1,2</sup>

### Uzun Süreli Kortizon Tedavisi Sırasında Alınacak Önlemler

Pemfiguslu hastalarda uzun süreli sistemik kortikosteroid kullanımı sonrası ortaya çıkan başlıca komplikasyonlar diabetes mellitus, hipertansiyon, osteopeni, osteoporosis katarakt psikiyatrik bozukluklar olarak sayılabilir.

Osteoporoz kortikosteroid tedavisi sırasında ensik rastlanan problemlerdendir. Bunu önlemek amacıyla başlangıçta kemik yoğunluğu ölçümü yapılmalı tedaviye başlangıçtan itibaren hastalara vitamin D ve kalsiyum desteği verilmelidir. 50 yaş üzerindeki erkek ve kadın hastalarda veya postmenopozal kadınlarda osteoporozdan korunmak için bifosfonatlar (alendorolat risedronat) başlanması gereklidir.<sup>1,2</sup>

Katarakt ve glakom açısından oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır. Sistemik steroid tedavisi ve immunosüpresif tedavi sırasında oral ve intestinal kandidiasis açısından profilaksi gerektiğinde oral ve topikal antifungal tedavi planlanmalıdır.<sup>3,4</sup>

Gastrik ve duodenal ülserlerden korunmak için H2 blokerler veya proton pompası inhibitörleri kullanımı açısından hastaya özgü karar verilmelidir. Yüksek tromboz riski olan hastalara antitrombotik ilaçlar önerilebilir sistemik kortikosteroid kullanımına bağlı psikiyatrik sorunlar geliştiğinde psikiyatrik konsültasyon gereklidir.

Venöz tromboembolizm pemfiguslu hastalarda özellikle tedavinin ilk yılında ortaya çıkar bu nedenle tromboprolaksi hastalara önerilir.<sup>5</sup>

### Pulse Steroid Uygulaması

Pemfigus tedavisinde ilk seçenek olarak pulse steroid kullanımının hastalığı kontrol etmede yararlı olduğuna dair kanıtlar yetersiz olmakla beraber dirençli olgularda yararlı gibi görünmektedir.<sup>6,7</sup>

## Kortikosteroid İhtiyacını Azaltan Tedaviler

### Azathioprin

1-3 mg/kg/gün dozlarda pemfigus tedavisinde adjuvan olarak kullanılmıştır. İdiosenkratik reaksiyonlara karşı koymak için ilk hafta 50 mg/gün doz ile başlanır reaksiyon gelişirse ilaç kesilir tolere edildiği durumlarda 150-200 mg dozlara çıkılır. Doz ayarlaması açısından TMPT aktivitesi bakılması önerilmektedir. Eğer TMPT aktivitesi yüksek ise 2,5 mg/kg gün dozlarında tedavi uygulanabilir. TMPT aktivitesinin orta seviyede ve düşük olduğu durumlarda 0,5-1,5 mg/kg ile tedavi edilmelidir. Azathioprin steroid dozu ihtiyacını azaltır. Myelosupresyon, bulantı kusma, hepatotoksisite enfeksiyonlara yatkınlık başlıca yan etkileridir. Tedavi altındaki hastaların periodik kan kontrollerinin yapılması gereklidir.<sup>8,9</sup>

### Mikofonelat Sodyum ve Mikofonelat Mofetil

MMF 2 gr/gün dozda veya mikofenolik asit (1440 mg/gün) dozlarında kullanılır ve gastroenterestinal tolerans açısından dozlar haftada bir arttırılarak tedaviye devam edilir.<sup>10</sup>

### Siklofosamid

500 mg intravenöz yol ile bolus şeklinde veya oral yol ile 2mg/kg gün dozunda kullanılır

### Intravenöz İmmunoglobulin (IVIG)

Pemfigus hastalarında IVIG 1,2-2mg /kg dozda bölünmüş dozlar halinde 3-5 günde verilir. Tedaviye başlanmadan önce IgA seviyesinin ölçülmesi gereklidir. IgA eksikliği olan hastalarda IVIG kontrendikedir. Aseptik menenjit sık migren atakları önemli IVIG yan etkisidir. IVIG etkisi bazı hastalarda hızlıdır ancak geçicidir, tek başına IVIG ile tedavi edilen hastalarda klinik iyileşme 4,5 ayda ortaya çıkar tam remisyon ise 20 ayda gerçekleşir. Yavaş etki eden ilaç kategorisindedir.<sup>11,12</sup>

### Mikofonelat Sodyum Ve Mikofonelat Mofetil

MMF 2 gr/gün dozda veya mikofenolik asit (1440 mg/gün) dozlarında kullanılır ve gastroenterestinal yolerans açısından dozlar haftada bir arttırılarak tedaviye devam edilir.<sup>10</sup>

Chlorambucil de adjuvan tedavi olarak sınırlı sayıda hastada kullanılmış ancak bu ilaç hakkında veriler sınırlıdır.

### Konvansiyonel Tedavi Takibi

Hastaların takip sıklığı hastanın klinik durumu, tedavi süresince hastalığın şiddeti ve seyri, kullanılan ilaçlara göre belirlenmelidir.

En az 2 hafta süre ile yeni lezyon çıkışının olmadığı, var olan lezyonların da %80'ine yakınının iyileştiği ve çoğu klinisyenin steroid dozunu azaltmaya başladığı zamandır. Genelde iki haftalık basamaklarla prednison-prednisolon dozları %25 oranında azaltılır. Orta dozlarda 1-2 ay beklendikten sonra doz azaltılmaya devam edilir ve 20 mg dozlarında ise daha yavaş uzun sürelerde doz azaltılması yapılır. Oral doz azaltımı sırasında yeni lezyon çıkarsa veya İİF veya Dsg11 ve Dsg3 antikor titrasyonu yükselirse 2 basamak önceki doza geçilir veya tek başına steroid tedavisi gören hastaya immunosüpresan eklenir.<sup>1,2,14,15</sup>

## Hastalık Aktivitesinin Serolojik İzlemi

Aşağıdaki testler ile hastalığın başlangıcında, 3 ay sonra ve ardından 3-6 aylık dönemlerde veya relaps durumunda serum otoantikör düzeylerinin belirlenmesi:

- ELİSA ile anti-Dsg1 ve/veya Dsg3 IgG.
- ELİSA yok ise maymun özefagusu kullanarak İİF mikroskopisi.
- Genel olarak Dsg1 ve Dsg3'e karşı gelişmiş IgG otoantikörlerinin serum konsantrasyonları pemfigusun klinik aktivitesi ile korelasyon gösterir ve bu tedaviye ilişkin verilecek olan kararlarda yardımcı olabilir.<sup>14,15</sup>

## İmmünoadsorpsiyon

İmmünoadsorpsiyon İmmünoadsorpsiyon ilk seçenek tedaviye, yani azatioprin veya mikofenalat ile kombine edilmiş glukokortikoidlere yeterli yanıt vermeyen hastalarda düşünülebilecek bir seçenektir. İmmünoadsorpsiyonun, sistemik immünoşüpresif ilaçlarla kombine edildiğinde en etkili olduğu düşünülür.<sup>16</sup>

Genellikle dört ardışık günde dört immünoadsorpsiyon tedavisi uygulanır (plazma volümünün 2,5 katı/gün). Tedavi dört haftalık aralarla tekrarlanır. İmmünoadsorpsiyon Dsg1 ve Dsg3'e karşı gelişmiş serum IgG konsantrasyonunu %80 oranında azaltır.<sup>16</sup>

Kontraendikasyonları arasında şiddetli sistemik enfeksiyonlar, şiddetli kardiyovasküler hastalıklar, immünoadsorpsiyon kolonunda bulunan yapılara karşı aşırı duyarlılık, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ile tedavi ve yaygın hemorajik diyatez yer alır.<sup>16</sup>

## Rituximab

Rituximab (RTX) CD20 antijene karşı kimerik fare/insan monoklonal IgG1 kappa antikordur. Rituximab pre B ve matür B lenfositlerin yüzeyinde eksprese edilen CD20 molekülüne bağlanarak bu hücrelerde lizise yol açar. Rituximab 2 hafta içinde B hücre sayısı azalır ve hastaların çoğunda hücre yıkımı 6 ay kadar devam eder, total serum IgG ve IgM IgA ilk 6 ayda düşer ve en belirgin azalma IgM de gözlenir.<sup>17,18</sup>

Rituximab pemfigusta iki farklı dozda uygulanır. 2x1 gram i.v (iki hafta arayla) veya 4x375 mg/m<sup>2</sup> (bir hafta arayla). Her iki protokol arasında klinik etkinlik açısından fark gözlenmemiştir. Rituximab dirençli olgularda ve sistemik steroid tedavisi sırasında yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda başarı ile kullanılmıştır.

Rituximab 2018 yılında hazırlanan tedavi rehberinde 1 seçenek ilaç olarak önerilmektedir. RTX tek başına kullanılan hastalarda klinik remisyon uygulamadan 15 hafta sonra elde edilmiş Rituximabın romatoid artrit dozunda sistemik sistemik steroidler ile birlikte kullanıldığı hastalarda remisyon kısa sürede elde edilmiş tedavisiz tam remisyon sistemik steroid grubuna göre 7 misli daha fazla olarak gözlenmiş steroide bağlı ya etkiler rituximab grubunda daha az gözlenmiş.<sup>18,19,20,21</sup>

Rituximab'ın ilk seçenek olarak kullanıldığı çalışmalarda RTX etkin bulunmuş ancak etkinin geç başlaması (15-22 hafta) ve ağız lezyonlarının daha dirençli olması nedeniyle sistemik steroid kullanım ihtiyacı şiddetli olgularda gerekliliği bildirilmektedir.<sup>22</sup>

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 inf. İdi. RTX ile siklofosamid ve prednisolon birlikte kullanıldığı hastalarda hipotansiyon, sepsis, herpes zoster, fatal pnömosistitis carinii pnömoni gelişmiştir.<sup>17</sup>

### Rituximab Tedavisinde Hasta Takibi

Rituximab tedavisi sonrasında pemfiguslu hastalarda B hücrelerin tekrar ortaya çıkması Ortalama 8.5 ayda gerçekleşir ve bir başka deyişle B hücrelerin yeniden çoğalmadan rituximab tedavisine gerek yoktur. 12 aydan sonra B hücre repopülasyonun görüldüğü hastalarda relaps riski düşüktür.<sup>17,18</sup>

Rituximab tedavisi sonrasında çevre kanında CD4 hücrelerin sayısı relapsı erken saptamada oldukça karar vericidir. Mutlak CD4 sayısını düşük olması <200 yüksek relaps oranı ile ilişkilidir. Benzer data RA hasta serilerinde de gözlenmiştir. CD4 sayısı rituximab tedavisine başlamada karar verdirci kriter olarak görülmektedir. CD20 hücrelerin düşük seviyeleri CD4 T hücrelerde tükenmesine yol açar. Aktif pemfiguslu hastalarda çevre kanında dolanan CD4 T regülatör hücrelerde azalma gözlenmiştir ve bu hücreler büyük bir olasılıkla relapsı önlemektedir.<sup>15</sup>

Rituximab tedavisi uygulanan pemfigus 801 hastalık seride pneumocystis pnömoni insidansı %0.1 bulunmuştur. CD4 sayısı ve B hücre düşüklüğü enfeksiyon ile ilişkilidir CD4 sayısı 50'nin altına düşen hastalarda fatal enfeksiyon gelişir bu nedenle CD4 200 ün altında olan hastalara trimetoprim/sulfametoksazol profilksisi önerilebilir.<sup>15</sup>

Daha önceki çalışmalarda Dsg1 hastalık nüksü belirlemede değerli bulunmuştur.<sup>23,24,25</sup> Albers LN ve ark Dsg3'ün relaps için güçlü bir prediktör olduğunu, Dsg1'in ise mukokütanöz hastalıkta karar verdirci olduğunu gözlemişlerdir.<sup>15</sup>

Relaps çeşitli serilerde ortalama 20 ayda gerçekleşir

### Tedavinin Kesilmesi

Tedavinin kesilmesi kararı, başlıca klinik semptomlara dayanmakla birlikte, Dsg ELİSA ve/veya İF bulguları da destekleyici olabilir. Bazı kliniklerde, deri biyopsisinde DİF'nin negatifleşmiş olması tedavi sonlandırılması için ön koşuldur. Çeşitli serilerde tedavinin sonlandırılması 3 yıl ila 5 yıl arasında değişmektedir. Mukozal tutulumu olan kadın hastalarda 5-10 yıl erkek hastalarda ise 3 yılda tedavi kesilesinin mümkün olduğu gözlenmiştir.<sup>24</sup>

- Sistemik kortikosteroidlerin kesilmesi minimal tedavide ( $\leq 10$  mg/gün prednizolon veya eşdeğeri) tam remisyonunda olan hastalarda düşünülebilir. Adjuvanlar ise tedavide tam remisyon durumu sağlandıktan 6-12 ay sonra kesilebilir.<sup>1,2,26</sup> Olası Sekeller Pemfigus sadece deri, konjonktiva, oral, farengeal, larengal, özefageal, anogenital ve anal mukoza tutulumuna bağlı değil, aynı zamanda tedavi yan etkilerine bağlı da kalıcı sekellere yol açabilir.

Bu nedenle oluşan sekelin belirlenip tanımlanması ve destek alınması açısından engelli merkezlerine başvuru gerekebilir. Hastaların Bilgilendirilmesi Hastalar ve aileleri hastalık, klinik seyir ve prognoz, tedavi, relaps belirtileri ve tedavi ile ilişkili olası yan etkiler konusunda bilgilendirilmelidir.<sup>1,2</sup>

Hastalar hasta destek gruplarının varlığından haberdar edilmelidir.

- Bu toplulukların amacı hastalık hakkında bilgiyi arttırmak, hastanın günlük yaşam kalitesini arttırmak, deneyimleri paylaşmak ve bilginin yayılmasını sağlamaktır. Böylece hastalar, hasta dernekleri ve sağlık personeli arasındaki iletişimin artması genel anlamda hastalığın daha iyi yönetimine katkıda bulunabilir. Hastalar ayrıca hastalıkla ilgili özelleşmiş merkezler konusunda bilgilendirilmelidir.

- Hastalar, ilaçlar, operasyonlar, radyasyon ve fiziksel travma gibi potansiyel tetikleyiciler konusunda uyarılmalıdır.

## Aşılanmalar

Rituximan ve adjuvan immunosüpresan tedavi alan hastalarda canlı aşılar kontrendikedir. Hastalar influenza aşısı, tetanoz ve pnömokok aşısı uygulanabilir.

## 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 (EADV) JEADV 2015; 29: 405–414
2. Murrell DF, Peña S, Joly P. ve ark. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. J Am Acad Dermatol. 2018 Feb 10. pii: S0190-9622(18)30207-X.
3. Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. A 5 year study. Int J Dermatol 1990; 29: 363-367
4. Ramassamy S, Agrawal P, Sathishkumar D. ve ark. Clinical, immunological profile and follow up of patients with pemphigus: A study from India. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2018 Mar 12. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL\_323\_17. [Epub ahead of print]
5. Leshem YA, Atzmony L, Dudkiewicz I, Hodak E, Mimouni D. Venous thromboembolism in patients with pemphigus: A cohort study. J Am Acad Dermatol. 2017; 77: 256-260.
6. Mentink LF, Mackenzie MW, Toth GG. ve ark. Randomized controlled trial of adjuvant oral dexamethasone pulse therapy in pemphigus vulgaris: PEMPULS trial. Arch Dermatol 2006; 142: 570–576.
7. Toth GG, Westerlaken BO, Eilders M. ve ark. Dexamethasone pharmacokinetics after high-dose oral therapy for pemphigus. Ann Pharmacother 2002; 36: 1108–1109.
8. Badalamenti SA, Kerdel FA. Azathioprine. In: Wolverton SE, ed. Comprehensive Dermatologic Drug Therapy. 2nd ed. London: Elsevier 2007; 21: 183–195.

9. Meggitt SJ, Anstey AV, Mohd Mustapa MF, Reynolds NJ, Wakelin S. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine . Br J Dermatol 2011; 165: 711-734.
10. 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.
11. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patients with pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 679-90.
12. 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.
13. Harman KE, Albert S, Black MM. British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. Br J Dermatol. 2003; 149: 926-937.
14. Russo I, De Siena FP, Saponeri A, Alaibac M. Evaluation of anti-desmoglein-1 and anti-desmoglein-3 autoantibody titers in pemphigus patients at the time of the initial diagnosis and after clinical remission. Medicine (Baltimore). 2017; 96: e8801.
15. Albers LN, Liu Y, Bo N, Swerlick RA, Feldman RJ. Developing biomarkers for predicting clinical relapse in pemphigus patients treated with rituximab. J Am Acad Dermatol 2017; 77: 1074-1082.
16. Behzad M, McEobs C, Kneisel A. ve ark. Combined treatment with immunoabsorption and rituximab leads to fast and prolonged clinical remission in difficult-to-treat pemphigus vulgaris. Br J Dermatol 2012; 166: 844-852.
17. 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).
18. Huang A, Madan RK, Levitt J. Future therapies for pemphigus vulgaris: Rituximab and beyond. J Am Acad Dermatol 2016; 74: 746-753.
19. 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.
20. 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
21. Ahmed AR, Kaveri S, Spigelman Z. Long-term remissions in recalcitrant pemphigus vulgaris. N Engl J Dermatol 2015. 373: 27; 2693-2694.
22. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC. ve ark. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. N Engl J Med 2007; 357: 545-552.

23. Amber KT, Lamberts A, Solimani F. ve ark. Determining the Incidence of Pneumocystis Pneumonia in Patients With Autoimmune Blistering Diseases Not Receiving Routine Prophylaxis. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 1137-1141.
24. Svecova D. Pemphigus vulgaris: a clinical study of 44 cases over a 20-year period. *Int J Dermatol* 2015; 54: 1138-1144.
25. Abasq C, Mouquet H, Gilbert D. ve ark. ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. *Arch Dermatol* 2009; 145: 529-535.
26. 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.



## Otoimmün Büllü Hastalıklar

# Pemfigus Tedavisinde Klasik Tedavi

Savaş Yaylı

### Giriş

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 ve onu izleyeceği görülen yeni biyolojikler ile pemfigus tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır.<sup>1</sup>

### Güncel Yönetim

Bu yılın başlarında Murrell ve arkadaşları, geniş bir uluslar arası uzlaşısı raporu yayınlamışlardır. Türkiye'den konu ile ilgili üç yazarın da bulunduğu makale, pemfigus yönetiminde rituksimabı, kortikosteroidler ile birlikte 1.basamak seçenek olarak tanımlarken, İVİG ise kendisine, azatiopürin ve mikofenolat mofetilin ardından, "diğer kortikosteroid koruyucu ilaçlar" listesinde yer bulmuştur.<sup>2</sup> Bu uzlaşısı raporu, Hertl ve arkadaşlarının.<sup>3</sup> rituksimab ve İVİG'i eş sırada, 3.basamak tedavi olarak gösteren Pemfigus Avrupa kılavuzunun gözden geçirilmesi ve güncellenmesi olarak 3 yılın ardından yayınlanmıştır.

### Hedefler

Pemfigus yönetiminde güncel hedefler, büllöz erüpsiyonun ortadan kaldırılması, yani tam remisyonun sağlanması, hastalıkla ilişkili fonksiyonel yetersizliklerin giderilmesi, rekürrens oluşumunu engellemek, yaşam kalitesinin artırılması ve uzun dönem kortikosteroid ve immüno-supresifler ile ilişkili yan etkilerin etkin kontrolünün sağlanması olarak özetlenebilir.<sup>3</sup> Bu hedeflere ulaşmada rituksimab önemli bir tedavi seçeneği olarak pemfigus tedavisinde yeni bir çıkış açmıştır.

### Ritüksimab

B lenfositlerde CD20 yüzey antijenine karşı bir fare-insan kimerik monoklonal IgG1 antikordur. Plazma hücrelerini doğrudan ortadan kaldırmaz, ancak bunların öncülleri olan hafıza B lenfositler yıkılarak otoantikör üretimi inhibe edilmiş olur.<sup>4</sup>

Joly ve arkadaşlarının.<sup>5</sup> NEJM'de yayınladıkları ilk çalışmayı izleyen bir dizi çalışma rituksimabın pemfigus yönetiminde etkinliğini ortaya koymuştur.<sup>6-9</sup> 2015'te, Ahmed ve arkadaşları, o zamana kadar bildirilmiş veriyi geniş bir derlemede gözden geçirmiş; 500'e yakın tedavinin sonuçlarını, başlangıç klinik yanıtı için. 6 haftaya kadar zaman gerektiği, çoğunda adjuvan tedavilere ihtiyaç olduğu, relaps oranlarının %50'nin üzerinde olduğu, remisyon için ek infüzyonlar gerektiği ve anlamlı bir yan etki ve mortalite sorunu bulun-

---

Prof. Dr. Savaş Yaylı, *Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar, Anabilim Dalı, Trabzon.*

E-Posta: savasyayli@gmail.com

duğu şeklinde özetlemiştir.<sup>10</sup> Aynı yıl, Wang ve arkadaşları ise 30 çalışma ve 518 hastalık geniş meta-analiz ve sistematik derlemelerinde daha yüz güldürücü sonuçlar bildirmektedir. İyi tolere edilen rituksimab tedavisi ile, 1 siklusta tam remisyon oranı %76 olarak saptanmıştır. Bunun için gerekli süre ise ortalama 5.8 aydır. En hızlı remisyon immünadsorbsiyon eşliği ile sağlanırken, remisyon ortalama süresi 14 ay, relaps oranı %40 olarak bildirilmiştir. Ciddi yan etki oranı ise %3.3'tür.<sup>11</sup> Bu yıl içerisinde yayınlanan 16 yıllık sürede, 114 çalışmadaki, 1085 hastanın verisini sunan sistematik derlemede, pemfigus hastalarının rituksimaba yanıt paternleri iki ana başlıkta toplanmıştır: Hastaların çoğunda yanıt iyidir, tam remisyon mümkündür, 6-10 ay içerisinde gelişebilen relapslarda ise infüzyon tekrarları gerekebilmektedir. İkinci grubu ise nadiren yanıtsız hastalar oluşturmaktadır, bu hastalarda İVİG ve diğer adjuvan tedavileri kullanmak gereklidir.<sup>12</sup>

Geçen yıl Joly ve arkadaşlarının Lancet'te yayınlanan çalışması ise rituksimabın etkinliğinin en çarpıcı biçimde ortaya konduğu çalışma olmuştur. Çok merkezli, randomize kontrollü bu çalışmaya 90 pemfigus hastası alınmıştır. Hastaların 44'ü klasik kortikosteroid tedavisini (1-1.5 mg/kg/g Prednizolon) 12-18 ay boyunca doz azaltımı ile kullanırken, 46 hastalık "rituksimab + kortikosteroid" kolunda, kortikosteroid tedavisi (0.5-1 mg/kg/g prednizolon) 3-6 ay içinde doz azaltımı ile kullanılmış, buna ek olarak tedavinin başlangıcında, 0. ve 14.günlerde Rituksimab 1000 mg iv infüzyon olarak uygulanmıştır. 24. ayın sonundaki değerlendirmede, tedavisiz tam remisyon oranı "rituksimab + kortikosteroid" kolunda, yalnızca kortikosteroid tedavisine göre 2.6 kat daha yüksektir (%89 & %34). Ciddi yan etkiler açısından değerlendirildiğinde ise, yalnızca kortikosteroid tedavisindeki hastaların daha yüksek oranda etkilendikleri saptanmıştır (53 olay, 29 hasta & 27 olay, 16 hasta).<sup>13</sup>

Rituksimabın pemfigusta kullanım dozu, tedavi şeması ve süresi romatoid artrit ve lenfoma protokollerine dayanır. Lenfoma protokolünde, haftalık 375 mg/m<sup>2</sup> doz, bir hafta ara ile dört kez uygulanırken, daha çok tercih edilen romatoid artrit protokolünde, iki hafta ara ile, yani 0. ve 14.günlerde 1000 mg iv infüzyon şeklinde uygulama yapılmaktadır. Relaps durumunda, en erken 6 ay ara ile doz tekrarı, hatta daha düşük dozların kullanımı ile kontrol mümkün olabilmektedir.<sup>2</sup>

Güçlü bir immünsupresif olarak rituksimab, sıklıkla güvenli bir yönetim seçeneği sunsa da, tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında hastaların yakın izlemine gerektirir. Şiddetli infeksiyonlar ve sepsis, en önemli ve mortal olabilen yan etkileri oluşturur. Pnömoni, pyelonefrit, HSV, CMV ve herpes zoster açısından dikkatli olunmalıdır. HBV başta olmak üzere kronik infeksiyonların alevlenmeleri önlem alınması gereken durumların başında gelir, bu açıdan hastalar taranmalı, gerekli hastalar baskılayıcı tedaviler almalıdır. İlk infüzyon, anafilaksi riski açısından 4-4.5 saati bulan yavaş bir şekilde uygulanmalı, infüzyonlar öncesinde, kortikosteroid, antihistamin ve parasetamolün oluşan premedikasyon standart olarak verilmelidir. P.Carinii pnömönisi açısından trimetoprim-sülfametoksazol tedavisi ile profilaksi, riskleri gözetererek uygulanmalıdır. Progressif multifokal lökoensefalopati (PML) riski konusunda pemfigus hastalarına ilişkin bir veri yoktur.<sup>12</sup>

Pemfigus tedavisinde rituksimabın ne zaman kullanılacağı konusu giderek netleşmekle birlikte bazı soru işaretleri de halen varlığını sürdürmektedir. Henüz endikasyon dışı kullanımda olduğundan, "kortikosteroid ± immünsupresif" tedavisine yanıtsız olgularda kullanılması güncel pratiğin kaçınılmazıdır. Bu kullanım 2015 Avrupa kılavuzu<sup>13</sup> ile de uyumluluğunu sürdürmektedir. Bu kılavuzda 2.sıra adjuvan olarak tanımlanmış olan rituksimabın endikasyonu, kortikosteroidler ve 1.sıra adjuvanlar olan azatiopürin/mikofe-

nolat mofetile yanıtız olgularda - hastalık kontrolünün sağlanamaması veya kortikosteroid (prednizolon) dozunun minimal terapi olarak tanımlanan 10 mg/g altına inilememesi - veya kortikosteroid veya diğır immünsupresif kontrendikasyonları olarak tanımlanmıştır. Bu yıl yayınlanan geniş katılımlı uzlaşi raporu <sup>2</sup> ise bu endikasyonları daha da öne çekerek rituksimabı, "yeni başlangıçlı orta şiddette veya şiddetli pemfigus vulgariste" kortikosteroidlerle birlikte 1.seçenek olarak tanımlamaktadır. Hafif şiddette olgular, diğır ilaçlarla, özellikle immünsupresifler ile kombinasyonlar, komorbiditelerin varlığı gibi durumlarda kullanım hakkında soru işaretleri varsa da, orta şiddette veya şiddetli pemfigus vulgariste rituksimabın etkinlik ve güvenlik verisi iyice oturmuştur. Pratik kullanımda, ilk seçenek tedavideki yeri de yakınlarda gelmesi beklenen "endikasyon" ile iyice sağlamlaşacaktır.

### İVİG (İntravenöz İmmünoglobülin)

İVİG preperatları, yaklaşık 3000-10000 gönüllüden sağlanan kanlardan oluşturulan plazma havuzundan elde edilir. Geniş donör havuzu ile ilişkili, başta viral enfeksiyöz ajanlar olmak üzere bulaş riski ve ürünün biyolojik ve farmakolojik hazırlığı gibi hususlar global ve ulusal otoritelerce düzenlenmektedir.<sup>14</sup>

İVİG'in pemfigus veya toksik epidermal nekroliz gibi immün süreçlerdeki immünmodülasyon etkisinin farklı mekanizmalar ile gerçekleştiğı öne sürülmektedir. Patolojik otoantikorların 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>15-16</sup>

2015 Avrupa pemfigus kılavuzunda, sistemik kortikosteroidler tedavinin birinci sıra seçeneğı olarak yer alırken, azatiopürin ve mikofenolat mofetil/mikofenolik asit tedavi seçeneğı olarak ikinci sıradadır. Bu tedavilere dirençli, kortikosteroid dozunun "minimal terapi" olarak tanımlanan doza (prednizolon veya eşdeğeri  $\leq 10$  mg/g) inilemediğı hastalarda, üçüncü sırada rituksimab, İVİG ve immünadsorbsiyon tedavileri sıralanmıştır.<sup>3</sup> Sıralama ve endikasyonlar bu şekilde olsa da, standart immünosupresif tedavilerin kontrendike veya intolerabl olduğu izole olgularda immünsupresif olmayan bir seçenek olarak İVİG değerli bir tedavi seçeneğı olarak öne çıkabilir. İVİG bir adjuvan tedavi olup, genellikle monoterapi olarak önerilmekte, rituksimab dahil olmak üzere immünsupresif tedaviler eşliğinde kullanılmaktadır.

Pemfigus tedavisinde İVİG kullanımı ile ilgili kanıt değeri yüksek en değerli çalışma Amagai ve arkadaşlarına aittir. Çok merkezli randomize kontrollü çift-kör desene sahip bu çalışmaya 40'ı pemfigus vulgaris hastası olmak üzere 61 pemfiguslu hasta alınmıştır. Üç gruba 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 diğır 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>17</sup> Bu çalışma dışında, olgu sunumlarını bir kenara koyarsak, pemfigusta İVİG tedavisinin etkinlik ve güvenliğini bildiren sınırlı sayıda olgu serileri vardır.<sup>18-19</sup> Bunlarda ikisini anmak gerekirse, Bystryen ve arkadaşları, yüksek doz kortikosteroidlere dirençli altı pemfigus vulgaris hastasında sik-

lofosfamid eşliğinde, beş ardışık günde, 400 mg/kg/g kullandıkları İVİG ile hızla hastalık aktivitesinin durduğunu ve lezyonların iyileşerek, kortikosteroid dozunda hızla azaltıma imkan sağlandığını bildirmiştir.<sup>18</sup> Seidling ve arkadaşları 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 halsizlik en sık bildirilen yan etkiler olmuştur.<sup>19</sup>

Şiddetli ve dirençli pemfigus olgularının tedavisinde son yıllarda öne çıkan, kortikosteroidler ile birlikte artık tedavinin bir numaralı seçeneği olarak tanımlanan 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 sonunda rekürrens olmadığını bildiren Ahmed ve ark. çalışması bu konudaki en çarpıcı yayınlardan birisidir.<sup>20</sup>

Etkinlik ve güvenliğin bildirildiği kanıt değeri en yüksek çalışma dahil olmak üzere en sık uygulama, 2 gr/kg toplam dozun sıklıkla ardışık beş güne bölünmesi ile 400 mg/kg/g şeklinde bir dozun uygulanmasıdır.<sup>17</sup> Avrupa kılavuzunda aynı dozun 2-5 gün içerisinde uygulanabileceği de vurgulanmıştır. Bu dozlardaki İVİG ortalama dört haftada bir olarak uygulanmalıdır.<sup>3</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>14</sup>

İmmüsupresif 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>20</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>3</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>21-22</sup>

## Sonuç

Güncel pemfigus tedavisi, "kortikosteroid ± immüsupresif" şeklinde özetlenebilen klasik pemfigus tedavi şemasının ana hattını korumakla birlikte, son uzlaşma raporunun işaret ettiği şekilde, azatiopürin ve mikofenolat mofetilin yerlerini rituksimaba terk etmekte oldukları görülmektedir. İVİG ise bunların tamamının ardından, immüsupresif olmayan bir tedavi seçeneği olarak "diğer kortikosteroid koruyucu ilaçlar" arasında yer bulmaktadır. Rituksimab artık, birçok çalışmanın ortaya koyduğu tam remisyon oranları ile, orta şiddette ve şiddetli pemfigus hastalarında, etkinlik ve maliyet/etkinlik açısından pemfigus tedavisinde önemli yer tutmaktadır.

## Kaynaklar

1. Huang A, Madan RK, Levitt J. Future therapies for pemphigus vulgaris: Rituximab and beyond. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 746-753.
2. Murrell DF, Peña S, Joly P. ve ark. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Feb 10. pii: S0190-9622(18)30207-X. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021. [Epub ahead of print]
3. 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 (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 405-414.
4. España A, Ornilla E, Panizo C. Rituximab in dermatology. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104: 380-392.
5. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC. ve ark. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007; 357: 545-552.
6. Leshem YA, Hodak E, David M. ve ark. Successful treatment of pemphigus with biweekly 1-g infusions of rituximab: a retrospective study of 47 patients. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 404-411.
7. Reguiai Z, Tabary T, Maizières M, Bernard P. Rituximab treatment of severe pemphigus: long-term results including immunologic follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 623-629.
8. Cianchini G, Lupi F, Masini C. ve ark. Therapy with rituximab for autoimmune pemphigus: results from a single-center observational study on 42 cases with long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 617-22.
9. Bilgiç Temel A, Akman Karakaş A, Ergün E. ve ark. Dirençli pemfigus vulgaris olgularında ritüksimab tedavisinin etkinlik ve güvenirliliği. *TURKDERM* 2015; 49: 117-124.
10. Ahmed AR, Shetty S. A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 323-331.
11. Wang HH, Liu CW, Li YC, Huang YC. Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 928-932.
12. Tavakolpour S, Mahmoudi H, Balighi K. ve ark. Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 pemphigus vulgaris patients: A systematic review. *Int Immunopharmacol* 2018; 54: 131-138.
13. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C. ve ark. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet* 2017; 389: 2031-2040.

14. 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.
15. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Carbonneil C. ve ark. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood* 2003;101: 758-765.
16. Rossi F, Kazatchkine MD. Antiidiotypes against autoantibodies in pooled normal human polyspecific Ig. *J Immunol* 1989; 143: 4104-4109.
17. 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.
18. Bystryń JC, Jiao D, Natow S. Treatment of pemphigus with intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 358-363.
19. 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.
20. Ahmed R, Kaveri S, Spigelman Z. Long-Term Remissions in Recalcitrant Pemphigus Vulgaris. *N Engl J Med* 2015; 373: 2693-2694.
21. 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.
22. 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.

## Otoimmün Büllü Hastalıklar

# Pemfigoidlerde Sınıflandırma

### Mukaddes Kavala

#### Giriş

Pemfigoid grubu hastalıklar dermoepidermal bileşkenin yapısal komponentlerine karşı gelişen otoantikörlerle karakterize bir grup hastalığı içerir. BP180, BP230, laminin 332,  $\alpha$ 6-integrin,  $\beta$ 4-integrin, tip7 kollajen ve lamininy1 bu hastalıklarda yer alan bileşke proteinleridir ve bazal keratinositlerin hücre iskeletlerini dermisin ekstraselüler matriksine bağlar. Pemfigoid antikörlerinin bağlanması ile oluşan kompleks epidermis ve dermisin ayrışmasına yol açar.<sup>1</sup> Büllöz pemfigoid (BP), mukoz membran pemfigoidi (MMP), pemfigoid gestasyonu (PG), lineer IgA hastalığı (LAH), edinsel epidermolizis büllöza (EEB), liken plan pemfigoides (LPP) ve anti p-200/anti-lamininy1 pemfigoidi bu grup içinde yer alır.<sup>1,2</sup>

Pemfigoid grubu hastalıkların gergin büller, erozyonlar ve negatif Nikolsky belirtisi gibi bazı ortak klinik özellikleri vardır. Ancak klinik görünüşleri, hedef antijenler, otoantikör izotipleri, prognoz ve tedavileri farklıdır.<sup>1</sup>Bu gruptaki hastalıkların tanısı için doku ve kandaki otoantikörlerin gösterilmesi gerekir. Direkt immunflorasan (DIF) mikroskopisi ile doku örneklerinde depolanmış antikörlerin gösterilmesi pemfigoid grubundaki hastalıkların tanısı için altın standart olsa da, bu gruptaki hastalıkları birbirinden ayırmak için yeterli değildir. Ayrıntı tanı tuzda-ayırıştırma testinde hedef antijenlerin, oluşturulan yapay bülün epidermal veya dermal kısmında immün depozitler halinde indirekt immunflorasan (IIF) mikroskopisi ile gösterilmesine dayanır. Bu testle anti-laminin332 MMP'i, anti-p 200/anti-lamininy1 pemfigoidi ve EEB BP, LAH, PG, LPP ve anti BP180 MMP'den ayrılabilir. Ancak kesin tanı rekombinant hedef antijenlerin kullanıldığı immunblotting, immup-resipitasyon ve ELIZA gibi serolojik testler ile konulur.<sup>3</sup>

#### Büllöz Pemfigoid

Pemfigoid grubu hastalıklar içinde en sık görülenidir ve hemidezmozomların üzerinde bulunan 180 kDa (BP180, BPAG2) ve 230 kDa'luk (BP230, BPAG1) proteinlere karşı gelişen otoantikörlerle karakterize subepidermal otomimmün büllöz bir hastalıktır.<sup>4</sup> Hastalık genellikle 75 yaş üstünde başlar, çocuklarda da görülebilir. Komorbiditelere ve tedavinin yan etkilerine bağlı olarak mortalite ve morbiditede artış ile seyreder. İleri yaş, nörolojik hastalıklar, ilaç kullanımı, psoriasis, diabetes mellitus ve internal maligniteler gibi risk faktörleri ve hastalıklarla birlikte görüldüğü bildirilmiştir.<sup>5-8</sup> BP ile malignite ilişkisi tam açıklanamamış, malignitenin ileri yaşla ilgili olabileceği bildirilmiştir.<sup>9</sup>

Büllöz pemfigoid genellikle jeneralize kaşıntılı büllöz deri lezyonları ile seyreder. Klinik görünüm özellikle atipik varyantlarda ve hastalığın erken döneminde polimorfik olabilir.<sup>10</sup> Hastalık prodromal evre ile başlar. BP'nin non-büllöz fazı olan prodromal evre, şiddetli

---

Prof. Dr. Mukaddes Kavala, *Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars.*

E-Posta: mukaddeskavala@yahoo.com

kaşıntının tek başına veya nonspesifik ekzematöz, papüller ve/veya urtikeryal lezyonlarla seyrettiği birkaç haftadan birkaç aya kadar devam eden dönemdir. Hastaların %20'sinde bu nonspesifik deri lezyonları tanı konulduğunda da devam eder. Büllöz evre, genellikle eritemli zemin üzerinde gelişen vezikül, bül ve ürtikeryal papül ve bazen anuler plaklar ile karakterizedir. 1-3 cm çapındaki gergin, seröz ve hemorajik görünümdeki büller erode olarak krutlar ve postinflamatuar değişiklikler ile iyileşir. Lezyonlar genellikle bilateraldir ve ekstremitelerin ekstansör yüzleri ile gövdenin alt kısmında yerleşir. %10-50 hastada oral tutulum görülür. BP'nin lokalize ve jeneralize çeşitli atipik klinik formları veya varyantları tanımlanmıştır. Lokalize BP stomaların çevresinde, radyoterapi alanlarında, ampute veya paralize ekstremitelerde, pretibial, umbikal, palmoplanter ve vulvar bölgelerde görülür. Jeneralize varyantlar veziküler pemfigoid, pemfigoid vejetans, pemfigoid nodularis, eritrodermik pemfigoid, eritema multiforme ve anuler eritem benzeri BP'i içerir.<sup>5,6,10,11</sup>

BP'li hastaların %80-90'ında patojen olarak kabul edilen ve BP180'nin proksimal membran bölgesinde bulunan NC16A kısmına bağlanan dolanan IgG otoantikoları bulunur.<sup>12</sup> BP180 NC16A'ya spesifik bu antikoların serum düzeyleri hastalık aktivasyonu ile korelasyon gösterir. Çoğu hastalarda aynı zamanda NC16A kısmına karşı gelişmiş IgE otoantikolarına da rastlanır. IgE otoantikolarının varlığı BP'in şiddeti ile koreledir. BP'de 230 antijenine karşı gelişen IgG ve IgE antikoları da görülür ancak patojenik roller tartışmalıdır. BP'li hastalarda 230'a karşı gelişen IgG antikolarının düzeyleri hastalık aktivitesi ile korele değildir Anti BP230 antikolarının BP'in lokalize tipleri ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>5,6,11</sup>

DIF incelemede dermoepidermal bileşkede lineer IgG veya C3, veya her ikisi, nadiren de IgA ve IgE birikimi görülür. DIF ile patern analizinde EEB'den ayırımına yardımcı olan "n" şeklinde testere dişi görünümü izlenir. IIF mikroskopisi ile hastaların %70-80'inde dermoepidermal bileşkeye karşı gelişen IgG daha az sıklıkla IgA ve IgE yapısında dolanan otoantikolar saptanır. BP'i EEB, büllöz lupus eritematosus, anti-laminin332 pemfigoidi ve anti p200/lamininı pemfigoidinden ayırt edebilmek için tuzda ayrıştırılmış deride IIF tetkik uygulanır. Oluşturulan bütün epidermal kısmında (%80) veya hem epidermal hem de dermal (%20) kısımda lineer birikimin görülmesi ile BP tanısı konur. Antijen spesifik testlerden ELIZA ile BP180'in NC16A kısmı ve BP230'un C ucuna karşı gelişen dolanan IgG otoantikoları saptanır. IgG BP180 NC16A antikor seviyeleri hastalık aktivasyonu ile korelasyon gösterdiğinden ELIZA sadece tanıyı doğrulamak için değil, tedaviye yanıtı gözlemek açısından da gereklidir. BP230 için yapılan ELIZA testi daha az pozitiflik gösterir ancak tanısal değeri vardır ve ELIZA ile BP180 NC16A'sı negatif olan hastalarda BP230 testinin de yapılması önerilmektedir.<sup>6,11</sup> BP'i olmayan hastalarda düşük oranlarda ELIZA testi ile anti BP180 ve anti BP230 antikoları saptanabildiğinden, BP'de kesin tanı ELIZA ve DIF bulguları ile birlikte konur.<sup>11</sup>

## Mukoz Membran Pemfigoidi

Daha önce skatrisyel pemfigoid olarak adlandırılan MMP major klinik bulgusu mukoz membran tutulumu olan ve relapslarla seyreden, kronik, progresif otoimmün büllöz bir hastalıktır. BP'e göre daha erken yaşlarda görülen hastalıkta HLA-BQB1\*0301 ile birlikte bildirilmiştir. En sık oral mukoza (%85) tutulur. Bunu konjonktiva (%65), deri (%25-30), nazal (%20-40), anogenital (%20), farens (%20), larenks (%5-10) ve özofagus (%5-15) tutulumu izler. Oral tutulumda jinjiva ve bukal mukoza ön plandadır. Jinjiva tutulumu deskuamatif veya eroziv jinjivit gibi seyreder, sağlam vezikül ve bül görülmez. Beyaz, retiküle çizgiler halinde görülen mukozal fibrozis fonksiyon kısıtlamasına neden olur.<sup>13,14</sup> Göz bul-



guları genellikle unilaterale olup yanma, kuruluk, gözde yabancı cisim hissi şeklinde başlar ve körlüğe kadar gidebilir. İki yıl içinde 2 göz tutulur(15). MMP'de klinik şiddet oldukça değişkendir. Oral lezyonlar bazen skar bırakmadan reepitelize olabilirken bazen asifiksasyona varan larengeal ve trakeal tutulumu yol açar. Deri tutulumu BP'e benzeyen lezyonlarla seyrederek ve en çok saçlı deri, yüz ve gövdenin üst kısmında görülür, mutlaka skatris bırakarak iyileşir.<sup>13</sup>

MMP'de BP180, BP230, laminin332, α6-integrin, β4-integrin ve tip7 kollajen hedef antijenlerdir. Bu antijenlere karşı IgG ve/veya IgA otoantikörleri gelişir. Hastaların %70'inde BP180'e karşı gelişen antikörler görülür ve BP'den farklı olarak BP180'in C ucundaki epitoplara ile reaksiyona girer.<sup>14,16</sup> %60 kadar hastada IgA otoantikörleri görülebilir. IgG ve IgA otoantikörlerinin birlikte görüldüğü hastalarda hastalık daha şiddetli seyrederek.<sup>17</sup> Okuler MMP'li hastalarda β4-integrine karşı, oral MMP'li hastalarda ise α6-integrine karşı antikörler bulunur.<sup>14,16</sup> Anti-laminin332 antikörleri patojendir ve anti-laminin332 antikörleri saptanan hastaların %25'inde solid organ tümörleri görülür.<sup>18</sup>

DIF incelemede, dermoepidermal bileşkede lineer IgG, C3 ve bazı hastalarda IgA birikimi görülür ve BP'den ayırt edilemez. IIF incelemede kanda antikör varlığı BP'den daha az görülür (%50-80). IIF ile tuzda-ayırıştırma testinde BP180, BP230 ve α6,β4-integrinlere karşı gelişen antikörler epidermal kısımda, laminin332 ve tip7 kollajene karşı gelişen antikörler dermal kısımda birikir. Bu testle BP180 MMP'i ile anti-laminin332 MMP'i birbirinden ayrılır.<sup>16</sup> Bazı hastalarda IIF testi negatif olabilir, bu hastalar ile dermal kısımda birikim görülen hastalarda malignite ile ilişkisi olması nedeniyle laminin332 reaktivitesine bakılması gerekir. Bunun için immünoblotting, immünpresipitasyon veya daha pratik ELIZAgibi serolojik testler yapılarak hedef antijenler saptanır.<sup>13</sup>

### **Brunsting Perry Pemfigoidi**

Skatrisyel pemfigoidin nadir bir varyantıdır. Mukoza tutulumu olmadan, baş ve boyunda büller, hemorajik krutlar ve atrofik skarlarla karakterizedir. Hastaların çoğunda tip7 kollajene karşı gelişen antikörler bulunur ve bu nedenle EEB'nin lokalize formu olarak kabul edilir.<sup>19</sup> Her ne kadar Brunsting Perry'nin klinik bulguları MMP'den tamamen farklı ise de son yıllarda BP180'in C ucu ve laminin332'nin hedef antijenler olarak görüldüğü bildirilmiştir.<sup>20</sup>

### **Pemfigoid Gestasyones**

Gebelik ile ilişkili nadir görülen otoimmün büllöz bir hastalıktır. PG genellikle 2. veya 3. trimesterde ve hastaların %10 'unda postpartum ilk 4 hafta içinde görülür. Hastaların %90'ında diğer gebeliklerde de tekrarlar.<sup>21,22</sup> Genetik yatkınlık vardır ve HLA-DR4 haplotipleri ile ilişkilidir.<sup>23</sup> Nadiren trofoblastik tümör, mol hidatiform veya koryokarsinoma ile birlikte görülür. PG ortalama 4-6 ay devam eder ve klinik seyir genellikle benignedir. Hastaların %5'inden azında BP'ye dönüşür.<sup>22</sup> Klinik olarak şiddetli kaşıntıyı takiben genellikle simetrik dağılımlı eritematöz papül ve plaklar, eritema multiforme benzeri lezyonlar, vezikül ve gergin büller ile karakterizedir. Periumblikal bölgeden başlayan lezyonlar karın, gövde ve bacakların üst kısmına yayılır. Yüz ve mukozalar genellikle tutulmaz.<sup>21,22</sup>

PG'de majör hedef antijen BP180'dir ve amniyotik membrandan ekspresye edilir. Hastaların serumunda çoğunlukla BP180 proteinin NC16A kısmına karşı gelişen IgG tipi ve daha az

miktarda BP230'a karşı gelişen otoantikörler görülür. Anti-BP180 antikörlerinin serum seviyesi hastalık şiddeti ile koreledir.<sup>12</sup>

DIF incelemede dermoepidermal bileşkede lineer C3 ve/veya IgG birikimi görülür. PG'de hastaların tümünde C3 birikimi saptanırken %25-50'sinde IgG birikimi görülür. Tanıyı doğrulamak için IIF ile yapılan tuzda-ayırıştırma testinde serumda komplemanı fikse eden antikörlerin epidermal kısımda biriktiği görülür. Serolojik testlerden ELIZA testi ile serumda dolanan anti-BP180 NC16A antikör seviyeleri saptanır.<sup>24</sup>

### Anti-p200/anti-laminin 1 Pemfigoidi

İlk kez 1996'da tanımlanan ve nadir görülen anti-p200 pemfigoidi dermoepidermal bileşkede bulunan 200 kDa'luk proteine karşı gelişen otoantikörler ile karakterize nadir görülen, otoimmün subepidermal büllöz bir hastalıktır. Hastaların %90'ında bu proteine karşı anti-laminin 1 antikörleri gelişir.<sup>25</sup> Klinik olarak BP ve EEB'nin inflamatuvar varyantına benzer. Kaşıntılı rtikeryal plaklar, veziküller, gergin büller ve erozyonlar şeklinde görülen lezyonlar genellikle gövde ve ekstremitelerde yerleşir ve skar bırakmadan iyileşir. Hastaların %20 kadarında oral ve/veya genital mukoza tutulumu görülür. BP'den farkı daha genç hastalarda görülmesi ve tedaviye daha çabuk yanıt vermesidir. Bildirilen olguların %30'unda psoriasis ile birlikte görüldüğü ve bu hastaların hemen hepsinin Japon olduğı bildirilmiştir.<sup>26</sup>

DIF incelemede dermoepidermal bileşkede lineer IgG ve/veya C3 birikimi görülür. Patern analizinde "n" tarzında testere görünümü saptanır. IIF ile tuzda-ayırıştırma testinde serumda bulunan otoantikörler dermal kısımda görülür ve bu bulgu ile BP'den ayrt edilir, ancak anti-laminin332 pemfigoidi ve EEB'den ayrt edilemez.<sup>25</sup> Kesin tanı için Western-Blotting veya ELIZA testi ile anti-laminin 1 antikörlerinin gösterilmesi gerekir.<sup>27,28</sup>

### Lineer IgA Hastalığı

Dermoepidermal bileşkede bulunan farklı antijenlere karşı gelişen IgA antikörleri ile karakterize subepidermal, otoimmün büllöz bir hastalıktır. Çocuklarda ve erişkinlerde görülen hastalık 5 yaşından önce ve 60 yaşından sonra pik yapar. HLAB8, HLACW7 ve HLADR3 ile birliktelik bildirilmiştir. İdyopatik olabileceğı gibi ilaçlara (vankomisin, NSAİİ) ve maligniteye bağılı da gelişebilir. Deride gruplar halinde veya anuler papüller, ürtikeryal plaklar, vezikül ve büller görülür. Sıklıkla eski lezyonların kenarında yeni gelişen veziküller ile "mücevher görünümü" izlenir. Hastaların %70'inde mukozal tutulum görülür. Çocuklarda en sık yüz ve perineal bölge tutulurken erişkinlerde gövde ve ekstremiteler tutulur.<sup>29</sup>

LAH'da en sık rastlanan antijenler 180 kDa, 97 kDa ve 120 kDa'lık proteinlerdir.<sup>30</sup> Major hedef antijen BP180'dir. LAH'lı hastaların çoğunda BP180'e karşı gelişen IgA otoantikörleri ile birlikte BP180'e karşı gelişen IgG otoantikörleri da görülebilir. Ayrıca BP230'a karşı da gelişen IgA antikörleri bildirilmiştir.<sup>31</sup>

DIF incelemede dermoepidermal bileşkede lineer IgA birikimi izlenir. Bazen IgA ile birlikte IgG ve C3 görülebilir. IIF incelemede IgA tipi otoantikörler hastaların %30'unda saptanır. IIF ile tuzda-ayırıştırma testinde serum otoantikörlerinin çoğunlukla epidermal bölgede bazen de hem epidermal hem de dermal bölgede biriktiğı görülür. Serolojik testlerden immunoblotting ile 120 kDa ve 97 kDa'luk hedef antijenler saptanır.<sup>30,31</sup>

## Edinsel Epidermolizis Bülloza

EEB, tip7 kollajene karşı gelişen otoantikorlarla karakterize kronik, otoimmün büllöz bir dermatozdur. Erişkinlerde ve çocuklarda görülen hastalıkta genetik yatkınlık vardır. Klinik olarak klasik ve inflamatuvar formda seyreder. Travmaya açık alanlarda görülen klasik mekanobüllöz formda eritemsiz zeminde gergin büller ve deri frajalitesinde artış görülür. Büller genellikle skarlarla ve milia oluşumu ile iyileşir, hiper ve hipopigmentasyon sıktır. Tırnak kaybı, skatrisyel alopesi ve özofagus stenozu gelişebilir.<sup>32</sup> İnflamatuvar tip BP, LAH ve MMP'ye benzer.<sup>33</sup> BP'e benzeyen inflamatuvar tipte BP benzeri tutulum ve lezyonlar görülürken, MMP benzeri varyantta hafif veya şiddetli mukozal tutulum ön plandadır. LAH benzeri inflamatuvar tipte ürtikeryal plaklar üzerinde gergin büller görülür, skar ve milyum gelişmez. EEB'li hastaların %20 kadarında inflamatuvar barsak hastalığı bildirilmiştir.<sup>34</sup>

DIF incelemede dermoepidermal bileşkede IgG, C3 birikimi ve/veya IgA, IgM birikimi görülür. DIF'de dermoepidermal bileşkede Ig "u" paterninde görülür(35). IIF incelemede tip7 kollajene karşı gelişen antikor pozitifliği ortalama %64 olarak bildirilmiştir. IIF ile tuzda-ayırıştırma testinde hastaların sadece %40-60'ında dermal kısımda birikim görüldüğünden Ig birikim paterni önemlidir. IIF ile yapılan tuzda-ayırıştırma testi ile EEB, anti-laminin 332 MMP'den ve anti-200 pemfigoidinden ayırt edilemez, ancak bu hastalıklarda DIF "n" paterni izlenir.<sup>1,32,35</sup> Kesin tanı için anti tip7 kollajen antikorlarını gösteren Western-blotting veya ELIZA gibi serolojik testler kullanılır. ELIZA titreleri hastalık aktivasyonu ile korelasyon gösterdiğinden tedavinin takibinde de kullanılır.<sup>32</sup>

## Liken Plan Pemfigoide (LPP)

LPP nadir görülen otoimmün subepidermal büllöz bir hastalıktır. Liken planın (LP) klinik ve histolojik bulguları, gergin büller ve subepidermal ayrışma ile seyreder. Patogenezinde LP'da görülen lenfositik infiltrasyonun dermoepidermal bileşkede saklı antijenleri açığa çıkararak hemidezmozomal yapıları karşı otoimmün cevaba neden olduğu bildirilmiştir.<sup>36-39</sup> LPP'de BP 180, BP 230 ve 200 kDa'luk antijenlere karşı otoantikorlar oluşur(37,38). Klinik olarak likenoid papüller, papüllerin üzerinde veya sağlam deride gergin büller ile karakterizedir. Hastaların büyük bir kısmında başlangıçta şiddetli kaşıntı ile birlikte LP lezyonları oluşur bunu haftalar veya aylar sonra gelişen gergin vezikül ve büller izler(36). 3. ve 4. dekatta sık görülen hastalık oral mukozayı da tutabilir. LPP kaptopril, simvastatin, PUVA tedavisi ve anti-tbc ilaçlarına bağlı olarak da gelişebilir. BP'e gör daha hafif seyreder ve lezyonlar daha çok ekstremitelerde yerleşir.<sup>36-38</sup>

Histopatolojik incelemede papüllerde LP değişiklikleri, büllerde subepidermal ayrışma ön plandadır.<sup>36</sup> DIF mikroskopisinde Civatte cisimcikleri, büllerde dermoepidermal bileşkede lineer IgG ve C3 birikimi görülür. IIF ile serumda IgG otoantikorları, IIF ile tuzda-ayırıştırma testinde epidermal kısımda IgG birikimi saptanır. Immünoblotting ve ELIZA ile BP180'in NC16A kısmına ve daha az da BP230'a karşı gelişen antikorlar görülür.<sup>39-38</sup>

## Kaynaklar

1. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases.Lancet. 2013; 381: 320-332. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61140-61144. Epub 2012; 11.
2. Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E. Pemphigoid diseases: pathogenesis, diagnosis, and treatment.Autoimmunity. 2012; 45: 55-70.

3. Schmidt E, Zillikens D. Modern diagnosis of autoimmune blistering skin diseases. *Autoimmun Rev* 2010; 10: 84–89.
4. Stanley JR, Tanaka T, Mueller S, ve ark. Isolation of complementary DNA for bullous pemphigoid antigen by use of patients' autoantibodies. *J Clin Invest*. 1988; 82: 1864–1870.
5. Bernard P, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of Diagnosis, Associations and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18: 513-528.
6. Di Zenzo G, Della Torre R, Zambruno G, Borradori L. Bullous pemphigoid: from the clinic to the bench. *Clin Dermatol*. 2012; 30: 3-16.
7. Casas-de-la-Asuncion E, Ruano-Ruiz J, Rodriguez-Martin AM, ve ark. Association between bullous pemphigoid and neurologic diseases: a case–control study in Portuguese patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105: 860–865
8. Chuang TY, Korkij W, Soltani K, et al. Increased frequency of diabetes mellitus in patients with bullous pemphigoid: a case– control study. *J Am Acad Dermatol*. 1984; 11: 1099–1102.
9. Ruocco E, Wolf R, Caccavale S, Brancaccio G, Ruocco V, Lo Schiavo A. Bullous pemphigoid: associations and management guidelines: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013; 31: 400-412.
10. Di Zenzo G, Marazza G, Borradori L. Bullous pemphigoid: physiopathology, clinical features and management. *Adv Dermatol*. 2007; 23: 257–288.
11. Bağcı IS, Horváth ON, Ruzicka T, Sárdy M. Bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev*. 2017; 16: 445-455. doi: 10.1016/j.autrev.2017.03.010. Epub 2017 Mar 8.
12. Giudice GJ, Emery DJ, Zelickson BD, Anhalt GJ, Liu Z, Diaz LA. Bullous pemphigoid and herpes gestationis autoantibodies recognize a common non-collagenous site on the BP180 ectodomain. *J Immunol* 1993; 151: 5742–5750
13. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ. ve ark. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol*. 2002; 138: 370-379. Review.
14. Oyama N, Setterfi eld JF, Powell AM. ve ark. Bullous pemphigoid antigen II (BP180) and its soluble extracellular domains are major autoantigens in mucous membrane pemphigoid: the pathogenic relevance to HLA class II alleles and disease severity. *Br J Dermatol* 2006; 154: 90–98.
15. Saw VP, Dart JK. Ocular mucous membrane pemphigoid: diagnosis and management strategies. *Ocul Surf* 2008; 6: 128–142
16. Schmidt E, Skrobek C, Kromminga A, ve ark. Cicatricial pemphigoid: IgA and IgG autoantibodies target epitopes on both intra- and extracellular domains of bullous pemphigoid antigen 180. *Br J Dermatol* 2001; 145: 778–783.

17. Setterfi eld J, Shirlaw PJ, Kerr-Muir M. ve ark. Mucous membrane pemphigoid: a dual circulating antibody response with IgG and IgA signifi es a more severe and persistent disease. *Br J Dermatol* 1998; 138: 602–610.
18. Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, Yee C, Cote T, Yancey KB. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and relative risk for cancer. *Lancet* 2001; 357: 1850–1851.
19. Kurzhals G, Stolz W, Meurer M, Kunze J, Braun-Falco O, Krieg T. Acquired epidermolysis bullosa with the clinical feature of Brunsting–Perry cicatricial bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1991; 127: 391–395.
20. Daito J, Katoh N, Asai J. ve ark. Brunsting–Perry cicatricial pemphigoid associated with autoantibodies to the C-terminal domain of BP180. *Br J Dermatol* 2008; 159: 984–986.
21. Ambros-Rudolph CM, Mullegger RR, Vaughan-Jones SA, Kerl H, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 395–404.
22. Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 255–259.
23. Intong LR, Murrell DF. Pemphigoid gestationis: pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin* 2011; 29: 447–52.
24. Powell AM, Sakuma-Oyama Y, Oyama N. ve ark. Usefulness of BP180 NC16a enzyme-linked immunosorbent assay in the serodiagnosis of pemphigoid gestationis and in differentiating between pemphigoid gestationis and pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *Arch Dermatol* 2005; 141: 705–710.
25. Goletz S, Hashimoto T, Zillikens D, Schmidt E. Anti-p200 pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 185–191.
26. Dilling A, Rose C, Hashimoto T, Zillikens D, Shimanovich I. Anti-p200 pemphigoid: a novel autoimmune subepidermal blistering disease. *J Dermatol* 2007; 34: 1–8.
27. Dainichi T, Kurono S, Ohyama B. ve ark. Antilaminin gamma-1 pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 2800–2805.
28. Groth S, Recke A, Vafia K. ve ark. Development of a simple enzymelinked immunosorbent assay for the detection of autoantibodies in anti-p200 pemphigoid. *Br J Dermatol* 2011; 164: 76–82.
29. Venning VA. Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis. *Dermatol Clin* 2011; 29: 453–458.
30. Zone JJ, Taylor TB, Kadunce DP, Meyer LJ. Identification of the cutaneous basement membrane zone antigen and isolation of antibody in linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *J Clin Invest* 1990; 85: 812–820.

31. Ghohestani RF, Nicolas JF, Kanitakis J, Claudy A. Linear IgA bullous dermatosis with IgA antibodies exclusively directed against the 180- or 230-kDa epidermal antigens. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 854–858
32. Chen M, Kim GH, Prakash L, Woodley DT. Epidermolysis bullosa acquisita: autoimmunity to anchoring fibril collagen. *Autoimmunity* 2012; 45: 91–101.
33. Zone JJ, Egan CA, Taylor TB, Meyer LJ. IgA autoimmune disorders: development of a passive transfer mouse model. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 47–51.
34. Chen M, O'Toole EA, Sanghavi J. ve ark. The epidermolysis bullosa acquisita antigen (type VII collagen) is present in human colon and patients with crohn's disease have autoantibodies to type VII collagen. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 1059–1064
35. Buijsrogge JJ, Diercks GF, Pas HH, Jonkman MF. The many faces of epidermolysis bullosa acquisita after serration pattern analysis by direct immunofluorescence microscopy. *Br J Dermatol* 2011; 165: 92–98
36. Willsteed E, Bhogal BS, Das AK, Wojnarowska F, Black MM, McKee PH. Lichen planus pemphigoides: A clinicopathological study of nine cases. *Histopathology* 1991; 19: 147–154.
37. Davis AL, Bhogal BS, Whitehead P. ve ark. Lichen planus pemphigoides: Its relationship to bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1991; 125: 263–271.
38. Boulouc A, Vignon-Pennamen MD, Caux F. ve ark. Lichen planus pemphigoides is a heterogeneous disease: A report of five cases studied by immunoelectron microscopy. *Br J Dermatol* 1998; 138: 972–980.
39. Zillikens D, Caux F, Mascaro JM, Wesselmann U. ve ark. Autoantibodies in lichen planus pemphigoides react with a novel epitope within the C-terminal NC16A domain of BP180. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 117–121.

## Otoimmün Büllü Hastalıklar

# Pemfigoidlerde Klasik Tedavi

**Rıfkiye Küçükoğlu**

### Giriş

Pemfigoid grubu otoimmün hastalıklar, başlıca dört ana hastalık olarak sınıflanır. Büllöz pemfigoid, mukozal pemfigoid, pemfigoid gestasyones ve akiz epidermolizis büllöza , bazal membranın farklı düzeylerinde bulunan antijenik yapılara karşı otoantikör oluşturan ve farklı klinik tablolar gösteren pemfigoid alt gruplarıdır. Yeni antijenik özelliklerin saptanması, hiç şüphesiz bu sayıyı çoğaltacaktır. Yaş, klinik görünüm ve immünolojik yönden farklı olan bu dört hastalık için yapılan tedaviler de doğal olarak bazı farklılıklar göstermektedir.

### Büllöz Pemfigoid

Büllöz pemfigoid (BP), genellikle yaşlılarda görülen ve nörolojik tutulumlara eşlik eden bir hastalık olup risk faktörleri arasında ileri yaş, nörolojik tutulum (demans, Parkinson hastalığı, serebrovasküler hastalık) ve bazı diüretikler, nöroleptikler sayılabilir. Hastalığın yaşlılarda görülmesi mortalite oranını da artırmaktadır. Mortaliteyi etkileyen risk faktörleri; hastalığın yaygın olması, genel durumun bozuk olması ve komorbiditelerdir. Bu nedenle tedavide daha konservatif ve güvenli bir yaklaşım gerekir.

Öncelikle ilacın tetiklediği bir BP düşünülüyorsa, diüretikler, psikotik ilaçlar veya diabet için kullanılan dipeptidil peptidaz inhibitörleri kesilmeli ve daha güvenli ilaçlara geçilmelidir. Ayrıca büllere, sekonder bakteriyel infeksiyondan koruyucu topikal tedaviler uygulanmalıdır.

BP'de uygulanan tedavi seçenekleri şunlardır:

- Topikal Kortikosteroidler
- Sistemik Kortikosteroidler
- Antiinflamatuvar Tedaviler
- İmmüsupresif İlaçlar
- İntravenöz immünglobulin (IVIG)
- Rituksimab
- Omalizumab

---

Prof. Dr. Rıfkiye Küçükoğlu, *İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.*

E-Posta: rsarica@istanbul.edu.tr

## Topikal Kortikosteroidler

BP için en güvenli tedavi, topikal potent kortikosteroidlerdir. Günde 2 kez 40 gr/gün 2-4 hafta süreyle klobetazol krem uygulanması, orta-şiddetli BP 'de oral kortikosteroid tedavisine göre daha yararlı bulunmuştur.<sup>1</sup> Orta ve şiddetli BP'de yüksek potentli steroidlerin morbidite ve mortalitesini azaltmak için daha zayıf etkili topikal kortikosteroidlere geçilebileceği de belirtilmiştir.<sup>2</sup>

Klobetazol propionat krem veya pomat 30-40 g/gün dozda, günde 2 kez tüm vücuda uygulanmalıdır. Yüze sürme önerilmez . Bu tedavi dozu ile hastalık kontrol altına alındıktan sonra 15 gün daha sürdürülmelidir. Doz azaltma, 1. ay günde 1 kez, 2.ay gūnaşırı 1 kez, 3.ay haftada 2 kez, 4.ay haftada 1 kez şeklinde önerilir. Bundan sonra topikal uygulama kesilebilir veya toplam 12 aya tamamlanabilir.<sup>3</sup>

## Sistemik Kortikosteroidler

Hastalık şiddetinin hafif olduğu durumda 0.5-0.75 mg/kg/gün dozunda prednizolon yeterli olacaktır. Hastalığın oral mukoza ve yaygın tutulumlu olduğu durumlarda ise sistemik kortikosteroidler 0.75-1 mg/kg/gün prednizolon dozunda verilebilir, ancak yan etkilerini iyi gözlemek gerekir.<sup>3</sup>

## Antiinflamatuvar Tedaviler

Antiinflamatuvar etkisi ve görece güvenli bir ilaç olması nedeniyle Dapson 25 mg/gün dozunda tedaviye eklenebilir. 170 hastada yapılan metaanalizde Dapson ile %81 klinik iyileşme saptanmış, ancak KS veya diğer immunsupresiflerle birlikte kullanıldığında daha da iyi yanıt alındığı bildirilmiştir.<sup>4</sup> Antiinflamatuvar özelliğinden dolayı Tetrasiklin (2g/gün) veya Doksisiklin (200 mg/gün) yalnız başına veya Nikotinamid (1.5 g/gün) ile birlikte kullanılmış, etkili bulunduğu bildirilmiştir.<sup>5,6</sup>

## İmmunsupresif İlaçlar

Kortikosteroidler ile baskılanamayan nadir olgularda immunsupresif ilaçlar (azatiopirin, metotreksat, mikofenolat mofetil, mikofenolat sodyum ) kullanılabilirse de ilk seçenek değildir. Bu ilaçların 6 haftadan önce klinik iyileşme göstermesi beklenmemelidir. Yapılan az sayıda randomize kontrollü çalışmada hiçbirisi sistemik KS'lerden üstün bulunmamıştır.<sup>7</sup>

## İntravenöz İmmunglobulin

Dirençli olgularda intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisinin 2g/kg/gün, 5 gün süreyle, ayda bir kez verildiğinde yararlı bulunduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada 10 hastaya monoterapi olarak ,2 g/kg IVIg tedavisi 3 gün üstüste verilmiş, klinik yanıt alınana kadar ayda bir uygulandıktan sonra sikluslar dereceli olarak 16 haftaya çıkarılmış; sonuç olarak 3 ay sonra klinik yanıt ve ortalama 10 ay süresince serolojik remisyon gözleendiği bildirilmiştir.<sup>8</sup>

1999-2010 yıllarını kapsayan bir metaanalizde ise , 23 farklı çalışmadan 260 hasta (191 pemfigus, 69 pemfigoid) alınmış, 245 hastada düzelmeye görülmüştür.<sup>9</sup>



## Rituksimab

Antikor yapımında rol oynayan B lenfositleri dolaşımdan çıkararak biyolojik ajandır. BP'de özellikle yaşlı hastalarda kullanımı sınırlıdır. Otoimmün büllü hastalıklarda 2 hafta ara ile 1 gram infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. İnfüzyona bağlı ateş, baş ağrısı, bulantı, hipotansiyon, trombositopeni gibi yan etkiler görülebilir. Ancak infeksiyon riski ve otoimmün hastalıklarda henüz bildirilmemiş olan progresif multifokal ensefalopati (4/100.000 ) riski açısından dikkatli olunmalıdır.<sup>7</sup>

## Omalizumab

IgE otoantikorlarını bloke eden ve 6-8 hafta ara ile 300 mg subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanan biyolojik ajandır. 70 yaşında dirençli bir BP hastasında kaşıntı ve bül oluşumunda hızlı düzelme ve eozinofillerde düşme gözlemlendiği bildirilmiştir.<sup>10</sup> Ayrıca, yaşları 55-86 olan tedaviye dirençli 6 hastanın 5'inde bül çıkışı, kaşıntı ve eozinofil sayılarında azalma olduğu rapor edilmiştir.<sup>11</sup>

Sonuç olarak BP'in güncel tedavisi aşağıdaki gibi uygulanmaktadır:

Hafif & orta şiddetli olgularda,

- Topikal kortikosteroid (40 g/gün Klobetazol ) - yüz hariç
- Sistemik kortikosteroid ( 0.5-0.75 mg/kg/gün)
- Dapson

Şiddetli ve dirençli olgularda,

- Sist.KS+ İmmüsupresif ilaçlar
- IVIG
- İmmunadsorbsiyon
- Rituksimab

Ayrıca, beslenmesi kötü hastalarda diyet desteği, sistemik KS veya immüsupresif ilaç alanlarda grip ve pnömokok aşılarının (canlı aşı hariç) uygulanması, osteoporoz açısından D vit+ kalsiyum desteği, gerekirse M.tuberculosis profilaksisi veya tedavisi ile P.jirovecii profilaksisi , genel önlemler açısından önerilir.<sup>3</sup>

## Mukozal Pemfigoid

Öncelikli olarak oral ve oküler mukozayı tutan , daha nadir olarak deride de görülen bir pemfigoid tipidir. Ayrıca genital, ösofagus ve larinks mukozasında da büller görülebilir. Büllerin sikatris bırakarak iyileşmesi nedeniyle sikatrisyel pemfigoid de denilir.

Mukozal pemfigoid tedavi rehberi 2002'de yayınlanmış, ancak 2015 yılında son on yıllık çalışmalar eklenmiş ve modifiye edilerek güncellenmiştir.<sup>12,13</sup>

Buna göre hastalık tanısında risk değerlendirmesi yapılarak düşük ve yüksek riskli hastalık belirlenmelidir. Oral mukoza veya oral mukoza ile birlikte sınırlı deri lezyonu saptanan hastalık düşük riskli kabul edilir. Bunlarda diğer mukoza tutulumu yoktur. Yüksek riskli hastalıkta ise yaygın oral mukoza tutulumu yanında oküler, genital, ösofagus ve/veya larinks mukozaları da tutulmuştur.<sup>14</sup>

Düşük riskli hastalıkta tedavi aşağıdaki şekilde önerilir.<sup>13,14</sup>

- Orta-yüksek potentsil topikal KS
- Dapson (50-200mg/gün)
- Tetrasiklin(1-2 g/gün)+nikotinamid (2-2.5 g/gün)
- Sulfametoksipiridazin veya sulfapiridin (Ülkemizde bulunmamaktadır)

Yüksek riskli hastalıkta tedavi şu şekilde planlanır:

- Sistemik KS (0.5-1.5 mg/kg/gün) veya
- Azatiopirin (1-2 mg/kg/gün)
- Mikofenolat mofetil (MMF) (1-2 gr/gün) yeterli yanıt yoksa
- Sistemik KS ile immunsupresifler kombine edilir. Özellikle oküler lezyonlar için siklofosfamid (1-2 mg/kg/gün) tercih edilir.

yeterli yanıt yoksa

- IVIG / Rituksimab tedavisi önerilir.<sup>15</sup>

## Pemfigoid Gestasyones

Pemfigoid gestasyones (PG), gebelerde görülen, klinik ve immünolojik yönden pemfigoid grubunda yer alan otoimmün büllü bir hastalıktır. Yoğun kaşıntı ile birlikte eritemli plaklar, ürtikeryan lezyonlar ve büllerle karakterizedir. Hastaların çoğunda lezyonlar, doğum sonrası geriler ve 6. ayda kaybolur. Prognoz iyi olmakla birlikte düşük tartılı bebek veya prematüre doğum gibi fetal riskler mevcuttur.<sup>16</sup> PG nadir olarak , tedaviye dirençli veya uzun süre kalıcı olabilir. PG'in Graves hastalığı ile birlikte görülme oranı, % 10.3 olarak bildirilmiş ve normal popülasyona göre anlamlı artış gösterdiği belirtilmiştir.<sup>17</sup>

Tedavide kaşıntıyı azaltmak ve yeni bül çıkışını engellemek hedeflenir. PG'de klinik bulguların şiddeti , tedaviyi belirler. Hafif olgularda III ve IV. derece potentsil topikal kortikosteroidler , genellikle yeterlidir. Şiddetli olgularda oral kortikosteroidler , en fazla 0.5 mg/kg/gün dozunda başlanıp iyileşme görüldükten sonra düşürülmelidir.<sup>17,18</sup> Kortikosteroid yanında kaşıntı için antihistaminler verilebilir<sup>18</sup>.

Bu tedaviler ile sonuç alınmadığı takdirde immunadsorbsiyon veya anne ve fetüs açısından riskli olmayan IVIG tedavileri uygulanabilir. <sup>18,19,20</sup>

Postpartum kalıcı olmuş PG'de sistemik immunsupresifler eklenebilir.<sup>18,21</sup> Bunlar, siklosporin A, dapson, azatiopirin ve metotreksat olabilir. Ancak metotreksatın süt verme döneminde kullanılmaması gerekir.

## Akiz Epidermolizis Bülloza

Akiz epidermolizis bülloza (AEB), erişkin yaşta başlayan ve kollagen VII ye karşı otoantikorların saptandığı mukokutan bülülü bir hastalıktır. Mekanobüllöz ve inflamatuvar olmak üzere iki klinik alt tipi vardır. Sıklıkla tedaviye direnç söz konusudur. Genel önlemler arasında yara bakımı ve travmalardan korunma sayılabilir. En fazla kullanılan tedavi yöntemi, sistemik kortikosteroidlerdir. Bazı hastalarda 3 gün üstüste 500 mg metilprednizolon tedavisinden iyi sonuç alındığı ve AEB'lı hastalarda yüksek doz KS başlanması gerekliliği bildirilmiştir.<sup>22</sup>

Kolşisin, AEB'da ilk basamak tedavide yer alan, düşük yan etki profili olan ve 1-2 mg/gün dozunda kullanılan bir ilaçtır. Tek başına veya kombinasyon tedavisi olarak iyi bir tedavi seçeneğidir.<sup>23</sup> Kolşisinin antikör yapımını inhibe ederek etki gösterdiği öne sürülmüş ve bu, kollagen VII antikör düzeylerinde azalma saptanarak kanıtlanmıştır.<sup>24</sup> Aynı çalışmada klinik olarak mukokutan erozyonlarda düzelleme, özofageal stenoz ve disfaji bulgularında azalma bildirilmiştir.

Bir olgu serisinde kolşisin (0.6-1.2 mg/gün) ve dapson (25-100 mg/gün) birlikte kullanılmış ve belirgin antiinflamatuvar etkisi görülmüştür.<sup>25</sup> Dapsonun otoimmün bülülü hastalıklarda etki mekanizması tam anlaşılmamış olmakla birlikte nötrofillerin otoantikörlere bağlanması ve IL-8 salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir.<sup>26</sup>

AEB'da sistemik KS dozunu düşürmek amaçlı immunsupresifler kullanılabilir. Bunlar arasında, siklosporin (2.5-5 mg/kg/gün), mikofenolat mofetil (1-2 g/gün), metotreksat (7.5 mg/hafta), pulse siklofosamid (500 mg 1 kez) kullanılmakta olan immunsupresif ajanlardır.<sup>22,25,27</sup>

IVIG, monoterapi veya kombine olarak , dirençli AEB'lı hastalarda klasik dozda 10 siklus olarak kullanılmış ve 15 hastanın 14'ünde iyi yanıt alınmıştır.<sup>25</sup>

Rituksimab kullanan dirençli 8 AEB'lı hastada remisyon veya klinik düzelleme 4-24 ay olarak bildirilmiştir. Rituksimabın uzun remisyon sağlanması bakımından ümit verici bir tedavi olduğuna dikkat çekilmiştir.<sup>28</sup>

AEB'da seyir ve prognoz halen bilinmemektedir. Konvansiyonel tedavilerle remisyon süresi medyan olarak 9 aydır. Bir yıl tedavi sonrası tam remisyon %33, kısmi remisyon %21 oranında saptanmıştır.<sup>22</sup>

## Kaynaklar

1. Joly P, Roujeau JC, Benichou J.ve ark. Bullous Diseases French Study Group. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. N Engl J Med 2002; 31: 346: 321-327.
2. Joly P, Roujeau JC, Benichou J. ve ark. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. J Invest Dermatol 2009; 129: 1681-1687.

3. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF. ve ark. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol* 2015; 172: 867-877.
4. Gürcan HM, Ahmed AR. Efficacy of dapsone in the treatment of pemphigus and pemphigoid: analysis of current data. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10: 383-396.
5. Fivenson DP, Breneman DL, Rosen GB, ve ark. Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1994; 130: 753-758.
6. Chalmers JR, Wojnarowska F, Kirtschig G, ve ark. A randomized controlled trial to compare the safety and effectiveness of doxycycline (200 mg daily) with oral prednisolone (0.5 mg kg<sup>-1</sup> daily) for initial treatment of bullous pemphigoid: a protocol for the Bullous Pemphigoid Steroids and Tetracyclines (BLISTER) Trial. *Br J Dermatol* 2015; 173: 227-234.
7. Bernard P, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18: 513-528.
8. Sami N, Bhol KC, Ahmed AR. Treatment of oral pemphigoid with intravenous immunoglobulin as monotherapy. Long-term follow-up: influence of treatment on antibody titres to human alpha6 integrin. *Clin Exp Immunol.* 2002; 129: 533-540.
9. Gürcan HM, Jeph S, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune mucocutaneous blistering diseases: a review of the evidence for its efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol.* 2010; 11: 315-326.
10. London VA, Kim GH, Fairley JA, Woodley DT. Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *Arch Dermatol* 2012; 148: 1241-1243.
11. Yu KK, Crew AB, Messingham KA, Fairley JA, Woodley DT. Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 468-474.
12. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ ve ark. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002; 138: 370-379.
13. Taylor J, McMillan R, Shephard M. ve ark. World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of the treatment of mucous membrane pemphigoid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 120: 161-171.
14. Di Zenzo G, Carrozzo M, Chan LS. Urban legend series: mucous membrane pemphigoid. *Oral Dis* 2014; 20: 35-54.
15. Tavakolpour S. The role of intravenous immunoglobulin in treatment of mucous membrane pemphigoid: A review of literature. *J Res Med Sci* 2016; 14: 21:37.
16. Shornick JK, Black MM. Fetal risks in herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol* 1992 ;26: 63-68.
17. Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol.* 1999; 24: 255-259.

18. Sävervall C, Sand FL, Thomsen SF. Pemphigoid gestationis: current perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017; 10: 441-449.
19. Westermann L, Hügel R, Meier M. ve ark. Glucocorticosteroid-resistant pemphigoid gestationis: successful treatment with adjuvant immunoadsorption. *J Dermatol* 2012; 39: 168-171.
20. Kreuter A, Harati A, Breuckmann F, Appelhans C, Altmeyer P. Intravenous immune globulin in the treatment of persistent pemphigoid gestationis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 1027-1028.
21. Semkova K, Black M. Pemphigoid gestationis: current insights into pathogenesis and treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 145: 138-144.
22. Kim JH, Kim YH, Kim SC. Epidermolysis bullosa acquisita: a retrospective clinical analysis of 30 cases. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 307-312.
23. Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, Okon L, Brownell I, Sackett DL. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol* 2018; 178: 350-356.
24. Adachi A, Komine M, Suzuki M. ve ark. Oral colchicine monotherapy for epidermolysis bullosa acquisita: Mechanism of action and efficacy. *J Dermatol* 2016; 43: 1389-1391.
25. Gürcan HM, Ahmed AR. Current concepts in the treatment of epidermolysis bullosa acquisita. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 1259-1268.
26. Schmidt E, Reimer S, Kruse N, Bröcker EB, Zillikens D. The IL-8 release from cultured human keratinocytes, mediated by antibodies to bullous pemphigoid autoantigen 180, is inhibited by dapsone. *Clin Exp Immunol* 2001; 124: 157-162.
27. Kim JH, Kim SC. Epidermolysis bullosa acquisita. *J Eur Acad Dermatol Venereol*.2013; 27: 1204-1213.
28. Kim JH, Lee SE, Kim SC. Successful treatment of epidermolysis bullosa acquisita with rituximab therapy. *J Dermatol*. 2012; 39: 477-479.

## Psoriasis

# TNF-Alfa İnhibitörlerinin Bugünü ve Yarını

## Müzeyyen Gönül

### Giriş

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) 1975 yılında tümörün hemorajik nekrozuna sebep olan solubl faktör olarak tanımlanmıştır. İnsanlarda 29 adet TNF reseptörü ve 19 adet TNF süper ailesinin üyesi vardır. (Şekil 1) Konağın en önemli defans molekülüdür adeta «yangın alarmı» olarak işlev görür ve herhangi bir hasar ya da stres durumunda dakikalar içinde salınır. <sup>1,2</sup> Makrofajlar, mast hücreleri, monositler, granülositler, T hücreleri, B hücreleri, adipositler dendritik hücreler ve nötrofiller gibi pek çok hücreden salınırlar. <sup>3</sup> TNF süper ailesinin ligand ve reseptörleri immün sistemin gelişimi ve fonksiyonunda hayati rol oynar. TNF süper ailesinin hepsi NF $\kappa$ B aracılığı ile proinflamatuvar rol oynar. Farklı ligandlarla inflamasyon, apoptoz, proliferasyon, invazyon, anjiyogenez, metastaz ve morfogenezde de rolleri vardır. Bu rolleri nedeniyle immunolojik, kardiovasküler, nörolojik, pulmoner ve metabolik hastalıklarda rol alırlar. <sup>1</sup> (Şekil 2)

TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  reseptör (TNFR) 1 ve 2 üzerinden etki gösterir. Psoriasisde TNFR1 ve TNFR2 ve TNF- $\alpha$  seviyesi artmıştır. TNF, psoriasisin hem başlangıç hem kronik fazında etkilidir Bu nedenle anti-TNF ilaçlar hastalığın farklı evrelerine etki edebilir. Türkiye’de kullanılan 3 anti TNF ilaç bulunmaktadır, etanercept, infliximab ve adalimumab. Etanercept bir füzyon proteinidir ve solubl TNF- $\alpha$ ’yı bloke eder. İnfliximab ve adalimumab yapısal olarak benzer ancak infliximab insan ve fare kaynaklı iken adalimumab tamamen insan kaynaklıdır ve hem solubl hem de membrana bağlı TNF- $\alpha$  yı bağlarlar. <sup>2,4</sup>

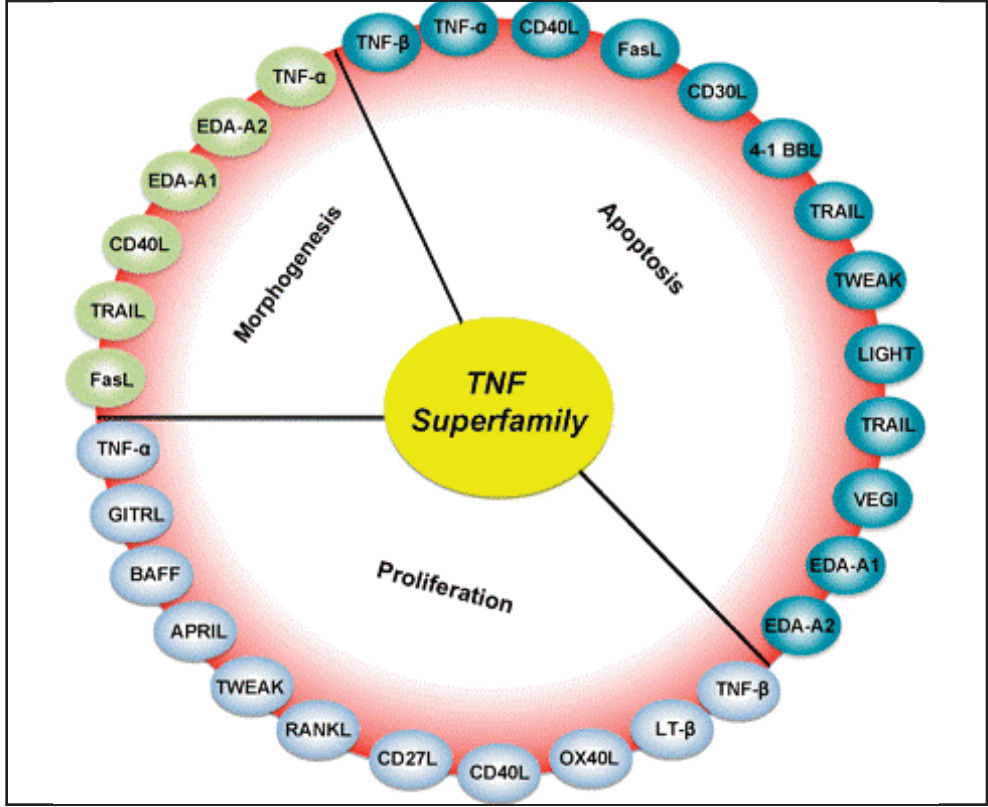
Biyolojik ilaçlarla yapılmış 21 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde: 50mg haftada iki kez etanercept ile tedavinin 12. haftasında PAŞİ75 değerine ulaşan hasta oranı %59 iken plasebo ile bu oran %11 de kalmıştır. İnfliximab ile plasebo karşılaştırıldığında PAŞİ75 oranı 12. haftada %81 plaseboda %2 bulunmuştur. Adalimumab için 16. haftada bu oran %71 plasebo için %7 dir. Ustekinumab için bu oran 12. Haftada PAŞİ75 değeri 45mg için %66.7 plasebo için %3.6 dir. <sup>5</sup> Secukinumab da ise PAŞİ75 değerleri %80’ler civarındadır ve ustekinumab ile karşılaştırmalı çalışmasında ustekinumabdan daha etkili bulunmuştur. <sup>6</sup>

Anti-TNF ajanların etkinliği: infliximab ve adalimumab Japonya’da iki katı dozlarda kullanılabilir ve yapılan çalışmalar doz artımının yan etki riskinde herhangi bir artışa neden olmadığını göstermiştir.

TNF- $\alpha$  tüberküloz enfeksiyonunun kontrolünde önemli yeri olan bir sitokindir ve anti-TNF- $\alpha$  ilaçlar için tüberküloz reaktivasyonu önemli bir risktir. Gereken hastalara reaktivasyon olasılığını azaltmak için 6-9 ay kemoproflaksi uygulanır. Ancak proflaksiye rağmen

---

Doç. Dr. Müzeyyen Gönül, *Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.*  
E-Posta: muzeyyengonul@gmail.com



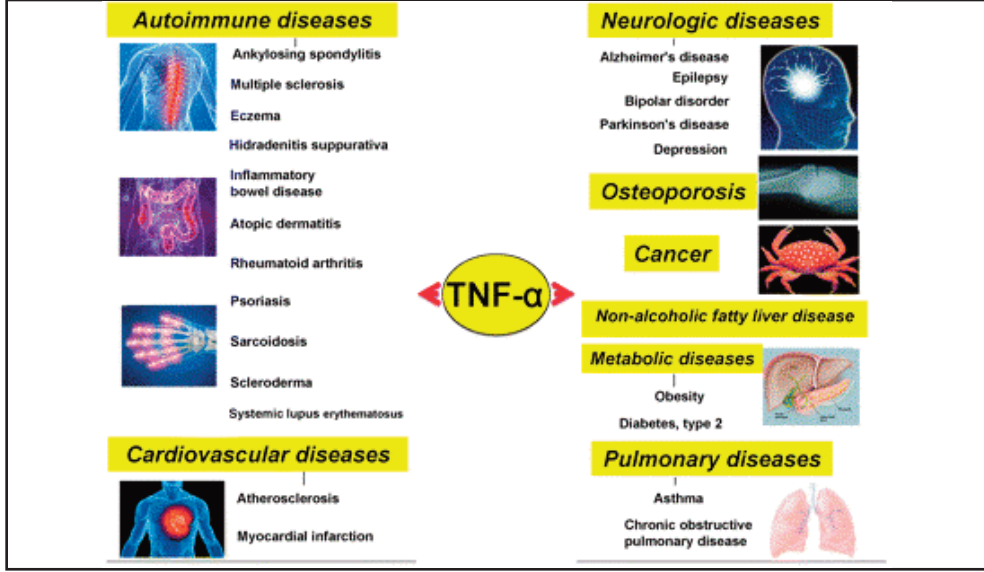
Şekil 1. TNF süper ailesi

reaktivasyon olabileceği unutulmamalıdır. Ustekinumabda reaktivasyon riski daha düşüktür, secukinumabda risk gösterilememiştir. Ancak tedbir olarak tüm biyolojiklerden önce gerekirse profilaksi önerilir.<sup>7</sup>

Anti-TNF ilaçlar psoriasis tedavisinde başarılı olmalarına rağmen romatizmal hastalıklarda kullanıldıklarında paradoksal olarak yeni psoriasis gelişimini tetikleyebilirler. Bu etkinin TNF- $\alpha$ 'nın baskılanması sonucu İFN- $\alpha$  üzerindeki baskının ortadan kalkması ve İFN- $\alpha$  seviyesinin artması ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. İFN- $\alpha$  psoriasis başlatmada etkilidir ancak devamında etkili değildir. Paradoksal reaksiyon ilaç kesimini gerektirmez.<sup>7</sup>

İnfüzyon reaksiyonu İV kullanılan infliximab için geçerlidir. İnfüzyon sırasında ya da 1-2 saat içinde gelişir, nadirdir ancak şiddetli reaksiyon olabilir.<sup>7</sup>

Mayor kardiyovasküler olay riski tüm biyolojiklerde 1.45 kat artmıştır. Ustekinumabda bu oran 4.8 olsa da biyolojikler arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır.<sup>7</sup>



Şekil 2. TNF-  $\alpha$  nın rol aldığı hastalıklar

Biyolojik ilaç kullanımı esnasında pnömoni selülit gibi ciddi enfeksiyonlar izlenebilir. Enfeksiyon izlenme sıklığı: infliximab > adalimumab > etanercept > ustekinumab. Biyolojik ilaçlar hepatit B enfeksiyonu riski de bulunmaktadır, tarama yapılarak gerekli hastalara profilaksi uygulanmalıdır.<sup>7</sup>

TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile birkaç interstisyel pnömoni (İP) olgusu bildirilmiştir. TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin kullanımı sırasında KL-6 artar. KL-6 tip II alveolar hücrelerden salınan bir glikoproteindir ve idiopatik İP, kollajen hastalıklarla ilişkili İP, diğer interstisyel akciğer hastalığı, Pnömosistis jiroveci pnömonisi ve malinitelerde yükselir. KL-6 nin yüksek olması ilacı kesmeyi gerektirir mi? Hayır. Klinik ve görüntüleme tetkikleri ile sebep araştırılmıdır. KL-6 bakılarak takip edilmesi tartışmalıdır.<sup>7</sup>

Biyolojiklerle psoriasisde dramatik etki bir etki elde edilir, ancak zamanla etkinlikte azalma ya da kayıp olabilir bu da anti-drug antikorların (ADA) gelişimi ile açıklanmaya çalışılır. ADA ve ilaçların immün kompleksler oluşturması serum biyolojik seviyesinde azalma ve nötralizasyona ve etkinlik kaybına neden olur. ADA gelişim oranları aşağıdaki gibidir.<sup>7</sup>

- İnfliximab % 5.4–43.6
- Adalimumab % 6.6–44.8
- Ustekinumab % 3.8–5.5
- İxekizumab % 9.0
- Secukinumab % 0.3



- Brodalumab % 1.8 - 2.3

40788 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada nonmelanom deri kanserleri hariç tüm biyolojik ilaçlarda benzer bulunmuş. Psoriasis grubunda erişkin popülasyona göre malinite daha fazla olsa da bunun ilaca bağlı olmadığı hastalığın kendisi ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmış.<sup>8</sup>

İL-17 inhibitörleri psoriasisde benzersiz etki gösterirler. Ancak kullanımları yeni, güvenlik profilleri ile ilgili veri azdır. En eski İL-17 inhibitörü secukinumabtır, MTX ve anti-TNF alfa inhibitörlerinden daha güvenilirdir. Bu grupta yan etki olarak kandida enfeksiyonu sıktır, hafif ve orta şiddette mukokutanöz kandidiasis şeklindedir ilaç kesmeyi gerektirmez.<sup>7</sup>

Nötropeni izlenen diğer yan etkidir enfeksiyonla ilişkisizdir, spontan düzelir. Brodalumabta depresyon ve intihara neden olabileceği konusunda uyarı vardır. İnflamatuar bağırsak hastalığında ise, etkinlik beklenirken kötüleşme olduğu görülmüştür bu nedenle İBH öyküsü varsa İL-17 inhibitörü tercih edilmemelidir.<sup>7</sup>

## Gelecekte TNF-a İnhibitörleri

TNF-alfa inhibitörleri psoriasis tedavisinde oldukça etkili ilaçlardır ancak daha etkili İL inhibitörleri kullanıma girmiştir. TNF-alfa inhibitörleri düşük yan etki profili ile uygun monitörize edilirse güvenilir ilaçlardır ancak daha güvenilir olabilecekleri düşünülen yeni biyolojikler kullanıma girmiştir

Psoriasis pek çok komorbiditenin eşlik ettiği bir hastalıktır; obezite, yağlı karaciğer hastalığı, metabolik sendrom, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kardiyovasküler hastalık gibi. Bu komorbid durumların merkezinde bulunan sitokin TNF-α'dır. TNF-α inhibitörleri ile metotrexat ve fototerapinin majör kardiyovasküler olaylar açısından değerlendirildiği retrospektif çalışmalarda anti-TNF-α inhibitörü kullanan hastalarda majör kardiyovasküler yan etkilerin diğer iki gruptan çok daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>9,10</sup> Adalimumab ile yapılan bir çalışmada karotis arterinde inflamasyonun baskılandığı PET CT ile gösterilmiştir.<sup>11</sup> Depresyon ve psoriasis yakından ilişkilidir ve TNF-α her iki hastalığın patogenezinde rol oynayan ortak bir sitokindir. Adalimumab, etanercept ve ustekinumab orta ve ciddi psoriasisli olanlarda depresif semptomları belirgin olarak azaltır.<sup>12</sup> Bu etki lezyonların iyileşmesine bağlı olabildiği gibi TNF-alfa gibi depresyon patogenezinde rol oynayabilen sitokinlerin baskılanmasına da bağlı olabilir. TNF-α inhibitörleri komorbiditesi olan bazı hastalar için tercih sebebi olabilir.

Psoriasisli özel popülasyonlar da ilaç seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır. Pediatrik hastalıklarda etanercept ve adalimumab (Ustekinumab 12 y üzeri) onaylıdır ve henüz diğer biyolojiklerin onayı yoktur.

TNF-α inhibitörleri her geçen gün yeni endikasyonlar için onay almakta ve kullanım endikasyonları artmaktadır.

İki çok uluslu çalışmada aktif ve inaktif üveiti olan erişkinlerde yapılan faz III çalışmasında, kortikosteroid tedavisinin kesilmesini takiben tedavi başarısızlığı riskini plaseboya göre önemli ölçüde azaltmıştır. Aktif hastalıkta inflamasyonu baskılar inaktif hastalıkta görme keskinliğinin bileşenlerinde anlamlı fark oluşturur. Steroidi erken kesmeyi sağlar.<sup>13</sup> Konvansiyonel tedavilere dirençli Behçet Hastalığına bağlı üveitte de başarılı bulunmuştur.<sup>14</sup>

Behçet hastalığının konvansiyonellere cevap vermeyen intestinal tutulumunda, ciddi ve dirençli Nöro- Behçette ve Behçet hastalığındaki pulmoner arter anevrizmasında etkili bulunmuştur.<sup>15-17</sup> Çok merkezli, ciddi ve dirençli Behçet hastalarında anti-TNF ilaçlarla yapılan bir çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- Üveitte hastaların % 96.3'ünde
- Mukokutanöz lezyonların % 88'inde
- Eklem bulgularının % 77'sinde
- Gastrointestinal bulguların % 77.8'sinde
- SSS bulgularının % 92.3'ünde
- Kardiyovasküler bulguların % 66'sında başarılı yanıtlar alınmıştır.<sup>18</sup>

Anti- TNF ilaçların diğer endikasyon aldıkları (yalnızca Adalimumab) hastalık hidradenitis supurativadır. Avrupa kılavuzunda orta ve şiddetli hastalıkta 2. Seçenek olarak Adalimumab yer almaktadır.<sup>19</sup>

Akne konglobata ve pitriasis rubra pilaris tip I etkili olduklarına dair delillerin olduğu diğer hastalıklardır.<sup>20,21</sup>

Vitiligo ve sarkoidozda bazı olgularda etkili bulunmuşken bu hastalıkları tetiklediklerine dair veriler de vardır.<sup>22,23</sup>

Sweet sendromunda özellikle inflamatuvar bağırsak hastalığı ve romatoid artrite eşlik eden pyoderma gangrenozumda etkilidirler. Monoklonal gamapati eşlik eden hastalarda kullanılmaz hızlıca multipil myelom gelişimine neden olur. Anti-TNF ilaçların kendisinin de Sweet sendromuna neden olabileceği unutulmamalıdır.<sup>24</sup>

TNF- $\alpha$  inhibitörleri kendileri lupus eritematozusu tetikleyebilmelerine rağmen lupus nefritinde indüksiyon dozunda etkili hızlı cevap oluşturabildikleri bildirilmektedir. Lupus artriti de anti TNF- $\alpha$  ilaçlardan yarar görmektedir ancak uzun süre kullanım gerektirir ve nüks olabilir. Hemofagositik sendromda da etkili olduğu gösterilmiştir. Hatta kutanöz lupus formlarında da etkilidir.<sup>25</sup>

Bu endikasyonların dışında ümit vaat eden diğer endikasyonlar:<sup>26</sup>

- Multisentrik retikülohistiositoz
- Skatrisyel pemfigoid
- Eozinofilik fasit
- Pannikülit
- Nekrobiyozis lipoidika

## Sonuç

Yeni etkinliği yüksek biyolojik ilaçlar kullanıma girse de anti-TNF ilaçlar etkinlik ve güvenilirlik profilini iyi bildiğimiz yeni biyolojilere göre hakkında verilerin oldukça fazla olduğu ilaçlardır. Komorbid durumlar, özel popülasyonlardaki ve yeni endikasyonlardaki kullanımları ile uzun bir süre tıbbın hizmetinde olacaklardır.

## Kaynaklar

1. Rink L. Tumor necrosis factor  $\alpha$ . Encyclopedia of immunology. 1998; 2435-2440
2. Monaco M, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF Therapy: Past, Present and Future. Int Immunol 2015; 27: 55-62.
3. Aggarwal BB, Gupta SC, Ki JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. Blood.2012; 119: 651-665
4. Koç E. Psoriasisde biyolojik ajan kullanımı. Turkderm Arch Turk Dermatol Venerology. 2016; 50: 29-32.
5. Sandoval LF, Pierce A, Feldman SR. Systemic Therapies for Psoriasis: An Evidence-Based Update. Am J Clin Dermatol 2014; 15: 165-80.
6. Atakan N. Sekukinumab. Turkderm Arch Turk Dermatol Venerology. 2016; 50: 46-47.
7. Kamata M, Tada Y. Safety of biologics in Psoriasis. J Dermatol 2017; 1-8.
8. Kimball AB, Scheinfeld J, Accortt NA, Anthony MS, Rothman KJ, Pariser D. Cohort study of malignancies and hospitalized infectious events in treated and untreated patients with psoriasis and a general population in United States. Br J Dermatol 2015; 173: 1183-1190.
9. Wu JJ, Guerin A, Sundaram M, Dea K, Cloutier M, Mulani T. Cardiovascular event risk assesment in Psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors versus methotrexate. J Am Acad Dermatol 2017; 76: 81-90.
10. Wu JJ, Sundaram M, Cloutier M. ve ark.The risk of cardiovascular events in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors versus phototherapy. J Am Acad Dermatol 2018;
11. Jokai H, Szakonyi J, Kontar O.ve ark. Impact of effective tumor necrosis factor-alfa inhibitör treatment on arterial intima-media tickness in psoriasis: results of a pilot study. J Am Acad Dermatol 2013; 69: 523-529.
12. Fleming P, Roubille C, Richer V. ve ark. Effect of biologics on depressive symptoms in patients with psoriasis: a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 1063-1070.
13. Hoy SM. Adalimumab: A review of in non-enfectious non-anterior uveitis. BioDrugs 2017; 31: 135-142.

14. Martin-Varillas JL, Calvo-Rio V, Beltran E. ve ark. Succesful optimization of adalimumab therapy in refractory uveitis due to the Behçet's disease. *Ophthalmology* 2018; 27:
15. Tanida S, Inoue N, Kobayashi K. ve ark. Adalimumab for the treatment of Japanese patients with intestinal Behçet's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13: 940-948
16. Desbois AC, Addimanda O, Bertrand A. ve ark. Efficacy of Anti-TNF $\alpha$  in Severe and Refractory Neuro-Behcet Disease: An Observational Study. *Medicine (Baltimore).* 2016 ;95: e3550.
17. Chan E, Sangle SR, Coghlan JG, D'Cruz DD. Pulmonary artery aneurysms in Behçet's disease treated with anti-TNF $\alpha$ : A case series and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2016; 15: 375-378.
18. Vallet H, Riviere S, Sanna A. ve ark. French Behçet Network. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun* 2015; 62: 67-74.
19. 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
20. Yiu ZZ, Madan V, Griffiths CE. Acne conglobata and adalimumab: use of tumour necrosis factor- $\alpha$  antagonists in treatment-resistant acne conglobata, and review of the literature. *Clin Exp Dermatol.* 2015; 40: 383-386
21. Petrof G, Almaani N, Archer CB, Griffiths WA, Smith CH. A systematic review of literature on the treatment of pityriasis rubra pilaris type 1 with TNF-antagonists. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: e131-135.
22. Webb KC, Tung R, Winterfield LS, ve ark. Tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibition can stabilize disease in progressive vitiligo. *Br J Dermatol.* 2015;m 173: 641-650
23. Amber KT, Bloom R, Mrowietz U, Hertl M. TNF- $\alpha$ : a treatment target or cause of sarcoidosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 2104-2111
24. Maalouf D, Battistella M, Bouaziz JD. Neutrophilic dermatosis: disease mechanism and treatment. *Curr Opin Hematol:* 2015; 22: 23-29.
25. Aringer M, Smolen JS, Therapeutic blockade of TNF in patients with SLE: promising or crazy?. *Autoimmunity reviews* 2012; 11: 321-325.
26. Karampetsou MP, Liossis S.-NC, Sfikakis PP. TNF- $\alpha$  antagonists beyond approved indications: stories of success and prospects for the future *Q J Med* 2010; 103: 917-928.

## Psoriasis

# Anti-İnterlökin Tedavilerin Bugünü ve Geleceği

Burhan Engin, M. Çiğdem Oba

## Giriş

Psoriasis prevalansı %0,9 (Amerika Birleşik Devletleri) ile %8,5 (Norveç) arasında değişebilen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır.<sup>1</sup> Günümüzde psoriasis patogenezinin daha iyi anlaşılması ile yeni tedavi ajanları giderek artmaktadır. Psoriasisteki patogenetik süreç T hücre aracılı aşırı sitokin salınımından kaynaklanmaktadır. İnterlökin (IL)-23/ T yardımcı hücre (Th)17 ve Th1 yolları psoriasis patogenezinde temel rol oynamaktadır.<sup>2,3</sup> Hedefe yönelik tedavide, T hücreleri hedef alan ilk ajanları (alefacept), TNF-alfa inhibitörleri ve interlökin inhibitörleri izlemiştir. Hastalığın eradikasyonu mümkün olmasa da son yıllarda geliştirilen IL-12, IL-17 ve IL-23'ü inhibe eden yeni monoklonal antikorlar belirti ve bulguların anlamlı derecede kontrol altına alınmasını sağlar.<sup>4</sup>

## I. Günümüzdeki Anti-İnterlökin Ajanlar

Günümüzde interlökin hedefli tedavilerde ustekinumab ve sekukinumab klinik kullanıma girmiş durumdadır.

### i. Ustekinumab

IL-12 ve IL-23'ün ortak p40 alt birimini hedef alan insan monoklonal antikorudur. 2009 yılından beri sistemik tedavi adayı erişkin hastalarda, orta ila şiddetli plak psoriasis tedavisinde onaylıdır. Dozu kiloya göre belirlenir (100 kg ve altındaki hastalarda 45 mg, 100 kg'dan fazla hastalarda 90 mg) 0, 4. hafta ve sonrasında 12 haftada bir subkütan olarak uygulanır.<sup>4</sup> Faz III klinik çalışmalar (PHOENIX 1 ve PHOENIX 2) ustekinumabın etkinliğini kanıtlamıştır. PHOENIX 1 çalışmasında 12. haftadaki PAŞİ 75 yanıtları ustekinumab ile %67 iken plasebo ile %3 olarak bildirilmiştir. 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>5,6</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>7</sup>

Etanersept ile karşılaştırıldığında ustekinumab psoriasis tedavisinde daha etkili bulunmuştur. Hastalarda ustekinumab uygulanan grupta 12. haftadaki PAŞİ 75 oranları

---

Prof. Dr. Burhan Engin, Dr. M. Çiğdem Oba *İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.*

E-Posta: burhanengin2000@gmail.com

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 yanıtız hastalarda ustekinumaba geçilmiş ve hastaların %49'unda en az PAŞI 75 yanıtına ulaşılmıştır.<sup>8</sup>

Ustekinumabın tırnak psoriasisinde anlamlı iyileşme sağladığı da bildirilmiştir. PHOENIX 1 çalışmasındaki hastalardan elde edilen verilere göre PAŞI 50 ve altındaki grupta NAPSİ'de %30 gerileme gözlenirken, PAŞI 90 ve üzerindeki grupta NAPSİ'da %57 gerileme kaydedilmiştir.<sup>9</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>10</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>11</sup>

## ii. Sekukinumab

IL-17A'yı hedef alan tam insan monoklonal antikordur. (2) 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>12</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 PAŞI 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 PAŞI 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 sekukinumab 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>13</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>14</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>15</sup> Sekukinumab ile ustekinumabın etkinliklerini karşılaştıran bir başka çalışma olan CLARITY çalışması ise halen sürmektedir.<sup>12</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>16</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 psoriasisli hastaların 1/3'ünde sekukinumab ile 16. haftada tam veya tama yakın iyileşme gözlenmesi palmoplantar psoriasisli bugüne kadar bildirilmiş en başarılı sonuçtur.<sup>17</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>18</sup> 198 tırnak psoriasisli hastanın dahil edildiği TRANSFIGURE çalışmasında sekukinumab 150 mg ve 300 mg dozlarında NAPSI skorlarındaki düzelmeye açısından plasebodan 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>19</sup>

## II. Geleceğin Anti-İnterlökin Ajanları

### i. 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>15</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>20</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 plasebodan üstün bulunmuştur. 12. Haftada iksekizumab 2 haftada bir, iksekizumab 4 haftada bir, etanersept ve plasebo uygulamaları ile PAŞİ 90 yanıtları 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>21</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 düzelmeye bildirilmiştir.<sup>22</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>21</sup>

## ii. 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-1de 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'i 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>23</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>24</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, hiçbirisi sistemik değildir.<sup>24</sup> 12.-52. haftalardaki idame fazında iki hastanın intiharı brodalumab tedavisi ile süsüid riski arasında ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Yapılan güvenlik çalışmalarında bu vakaların tesadüfi olduğu, ilacın süsüid riskini artırmadığı belirtilmiştir.<sup>25</sup>

### iii. Rizankizumab

Selektif olarak IL-23'ün p19 alt biriminin inhibe edilmesi p40 blokajına kıyasla hem etkinlik hem de güvenilirlik açısından üstünlük göstermektedir.<sup>26</sup> 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 plaseboda 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>27</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>28</sup> Rizankizumabın faz III çalışmaları halen sürmektedir.<sup>29</sup>

### iv. Guzelkumab

Guzelkumab p19 alt birimini hedef alan IgG1 yapıda tam insan monoklonal antikordur.

Randomize kontrollü çift-kör faz III 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>30</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 yanıtsız grupta (PAŞİ 90'a ulaşılama) guzelkumabla %66.1 oranında PAŞİ 90 yanıtı elde edilmiştir.<sup>31</sup>

Yeni yayınlanan başka bir faz III çalışması olan NAVIGATE çalışmasında ise 16. haftada ustekinumaba yetersiz yanıt alınan olgularda ustekinumab ile guzelkumabın etkinliği karşılaştırılmıştır. 52. haftada PASI 90, PASI 100 ve DYKI verileri incelendiğinde guzelkumab ustekinumabdan üstün bulunmuştur. Guzelkumabın psoriatik artite etkisi bakımında faz II çalışmalar umut verici olup faz III çalışmalar halen devam etmektedir.<sup>32</sup>

Guzelkumabın sekukinumab ile karşılaştırmalı çalışması (ECLIPSE) sürmektedir.<sup>33</sup>

## v. Tildrakizumab

Tildrakizumab p19'a karşı geliştirilmiş hümanize IgG1 yapıda monoklonal antikordur.

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 reSURFACE-2 çalışmasında ise tildrakizumab 100 mg ve 200 mg dozları, etanersept 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>12, 33, 34</sup>

## Sonuç

Günümüzde ve gelecekteki psoriasis tedavisinde interlökinleri hedef alan biyolojikler önemli yer tutmaktadır. Bu biyolojik ajanlar psoriasis tedavisinde çığır açıcı nitelikte başarı göstermiştir. Genel olarak yan etkiler açısından güvenilir olmakla beraber sınıfa özgü spesifik yan etkiler gözlenebilmektedir. Bu ajanlarla karşılaştırmalı çalışmalar ve uzun dönem güvenlik çalışmalarının verileri, ilerideki kişiselleştirilmiş psoriasis tedavisi için ilk adımları oluşturabilir.

## Kaynaklar

1. 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.
2. 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.
3. Tausend W, Downing C, Tying 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.
4. 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.
5. 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.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Campanati A, Ganzetti G, Giuliadori K, Molinelli E, Offidani A. Biologic Therapy in Psoriasis: Safety Profile. *Curr Drug Saf.* 2016; 11: 4-11.
10. 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.
11. Reszke R, Szepietowski JC. Secukinumab in the treatment of psoriasis: an update. *Immunotherapy.* 2017; 9: 229-238.
12. 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.
13. Roman M, Madkan VK, Chiu MW. Profile of secukinumab in the treatment of psoriasis: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 1767-1777.
14. Taçi 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.

20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Puig L. The role of IL 23 in the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 20:1-10.
26. 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.
27. 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.
28. Dong J, Goldenberg G. New biologics in psoriasis: an update on IL-23 and IL-17 inhibitors. *Cutis*. 2017; 99: 123-127.
29. 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.
30. 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.
31. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, ve ark. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*. 2018; 178:114-123.
32. Machado Á, Torres T. Guselkumab for the Treatment of Psoriasis. *BioDrugs*. 2018; 32:119-128.

33. Galluzzo M, D'adamio S, Bianchi L, Talamonti M. Tildrakizumab for treating psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2017; 17: 645-657.
34. 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.

## Psoriasis

# Çocuk Psoriasis Yönetimi

Yelda Kapıcıoğlu, Gülbahar Saraç

### Giriş

Psoriasis kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Genel popülasyonun % 2.5-3'ünü etkilemektedir. Çocukluk ve adölesan dönemdeki prevalansı ise %0.5-2 arasında değişmektedir. Tüm psoriasis olgularının yaklaşık üçte birinin 20 yaş öncesi ve özellikle 7-11 yaş arasında başladığı tahmin edilmektedir. Ancak pediatrik dönemde başlayan bu olguların bir kısmının erişkinlik dönemine kadar tanı almadığı bilinmektedir.<sup>1</sup> Pediatrik psoriasisli olguların yaklaşık %30'unda pozitif aile öyküsü vardır. Pediatrik psoriasis özellikle genetik yatkınlığı olan çocuklarda çevresel faktörlerle tetiklenebilir. Psoriasis patogenezinde; doğal, kazanılmış immünite, genetik faktörler ve bir çok tetikleyici faktörün rol oynadığı net olarak anlaşılamamış kompleks bir süreçtir. Tetikleyici faktörler pediatrik psoriasisin ortaya çıkmasında erişkin psoriasisine göre daha önemli bir yer tutar. Bu tetikleyici faktörler arasında; enfeksiyonlar (özellikle perianal ve boğaz enfeksiyonları), viral hastalıklar, ilaçlar (özellikle sistemik steroidin ani çekilmesi, lityum, beta blokörler, anti-malaryaler) stres ve travma en iyi bilinenlerdir.<sup>2</sup> Ancak bazı çalışmalar tetikleyici faktörlerle ilgili ilginç veriler ortaya koymuştur. Yapılan bir çalışmada pediatrik olgularda en önemli tetikleyiciler; evde sigara maruziyeti, stresli yaşam olayları ve yüksek vücut kitle indeksi olarak vurgulanmıştır.<sup>3</sup> Son yıllarda özellikle pediatrik olgularda obezite üzerinde durulmuştur. Yapılan çalışmalarda pediatrik psoriasisli olguların, psoriasis başlanmadan önce genellikle obezite şikayetlerinin başladığını göstermiştir.<sup>4</sup> Pediatrik olgular, kız çocuklarında daha sık görülür ve daha erken yaşlarda başlar. Ancak erişkin popülasyonunda bunun tam tersi olarak bir kadın hakimiyeti görülmez.<sup>5</sup>

### Klinik Özellikler

Pediatrik olgular erişkin olgulara benzer ve farklılık gösteren klinik özellikler taşımaktadır. Pediatrik hastalarda da erişkin hastalarda olduğu gibi en yaygın görülen klinik form plak psoriasisidir. Erişkinlerde olguların %90 plak psoriasis iken pediatrik olguların ise %70'ini oluşturur. Plaklar klinik özellikleri açısından erişkin olgularla karşılaştırıldığında lezyonlar daha monomorfik, küçük ve daha az skuamlıdır. Saçlı deri, alın, yüz, post-auriküler bölge, peri-umbilikal bölge, kalçalar ve bez bölgesi en çok etkilenen bölgelerdir. Saçlı deri tutulumu olguların yaklaşık %79'unda görülür.<sup>4</sup> Pediatrik olgularda saçlı deri tutulumu genellikle ilk tutulum bölgesi olabilmektedir. Bez bölgesinin tutulumu erişkin hastalara oranla çok daha yüksektir. Bu bölgenin tutulumu sıklıkla diaper dermatit olarak yanlış tanı alabilmektedir.<sup>1</sup> Saçlı deri tutulumu özellikle pediatrik dönemde seboreik dermatit veya tinea amiantacea gibi yanlış tanıları alabilmektedir. Tırnak tutulumu yönünden erişkinlerle kıyaslandığında yapılan çalışmalarda çocuklarda tırnak tutulum oranının daha

---

Prof. Dr. Yelda Kapıcıoğlu, Dr. Öğr. Gör. Gülbahar Saraç, *İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.*  
E-Posta: yeldakapicioglu@gmail.com

az olduğu görülmüştür. Erkek çocuklarda tırnak tutulumunun kız çocuklarına göre daha fazla olduğu saptanmıştır.<sup>4</sup>

Psoriasis klinik formları açısından bakıldığında ise çocuklarda tüm vakaların %30'unu guttat psoriasis oluşturmaktadır. İnvers psoriasis ise erişkinlere oranla daha sık görülmektedir. Eritrodermik psoriasis ise oldukça nadirdir ancak hayatı tehdit edecek kadar şiddetli görülür.<sup>4</sup>

## Pediyatrik Psoriasisde Görülen Komorbiditeler

Son yıllarda psoriasis ve bununla ilişkili komorbiditeleri ortaya koyan birçok çalışma yayınlanmıştır. Psoriasisde artmış pro-inflamatuvar sitokin düzeyi kardiyovasküler ve metabolik sendroma yol açmaktadır. Metabolik sendromun erişkinlerdeki klinik özelliği; abdominal obezite, yüksek açlık glikozu, yüksek kan basıncı, artmış trigliserit düzeyi ve azalmış düşük yoğunluklu lipoprotein seviyesinden en az üçünün olmasıdır. Ancak çocuklarda bu parametrelerin açık net bir eşik değerinin olmaması nedeniyle erişkinlerdeki gibi açık bir şekilde tanımlanamamıştır. Yetişkin psoriasis hastalarına benzer şekilde pediyatrik psoriasis hastalarında kendi grubundaki sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında artmış bir metabolik sendrom oranı izlenmiştir.<sup>5</sup>

Son yıllarda tüm dünyada ve ABD'de obez birey sayısı hızla artmaktadır. ABD'de psoriasisli çocuklar ve sağlıklı çocuklar karşılaştırıldığında psoriasisli çocuklarda obezite prevansının sağlıklı çocuklara göre anlamlı derece yüksek olduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışmada obezitenin psoriasisden yaklaşık 2 yıl önce başladığı saptanmıştır. Bu da aşırı adipoz dokunun artmış pro-inflamatuvar sitokin üretimi ve bunun sonucunda kişide psoriasis oluşumunun tetiklenebileceği şeklinde savunulmuştur.<sup>6</sup>

## Tedavi Yaklaşımları

Pediyatrik hasta grubunda da erişkin hastalarda kullanılan birçok tedavi seçeneği kullanılabilir. Ancak bu ajanların uzun dönemdeki etkinliklerini ve güvenlik verilerini, yetişkin hasta popülasyonundaki gibi net olarak tanımlanamamıştır. Son yıllarda pediyatrik psoriasis hastalarındaki tedavi paradigması deri dışı komorbiditelerin tanımlanması, potansiyel kronikleşme riski nedeniyle önemli ölçüde değişmiştir. Ancak pediyatrik psoriasis tedavisinde uluslararası standart bir kılavuz bulunmamaktadır.<sup>2</sup> Tedavi planlanırken hastanın yaşı, hastalık şiddeti, yaşam kalitesi üzerine etkisi, lezyonların morfolojisi, tedavinin uygulanabilirliği, tolerabitesi, güvenliği, hasta ve ailenin tercihi göz önüne alınmalıdır.<sup>4</sup> Hastalık kontrolünde kullanılan tedaviler; topikal ajanlar, sistemik ajanlar ve fototerapi yöntemleridir. Bu tedavi yöntemlerini tek tek gözden geçireceğiz.

## Topikal Tedavi Ajanları

Bu ajanlar daha çok hafif-orta şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak FDA'nın 12 yaş altındaki çocuklarda psoriasis tedavisi için kullanılan hiçbir topikal ajan için onayı bulunmamaktadır. Ancak topikal ajanların güvenlik ve etkinlikleriyle ilgili geniş klinik deneyim ve uzman görüşleri bulunmaktadır. Topikal ajanlar hafif-orta şiddetteki olgular için birincil tedavi basamağı olmuştur.<sup>2</sup>

**Topikal steroidler;** anti-inflamatuvar, anti-proliferatif ve anti-pruritik özelliklerinden dolayı eritemi, skuamı ve kaşıntıyı azaltırlar. Bu özelliklerinden dolayı en sık tercih edilen

topikal ajanlar arasındadırlar. Topikal steroidler tercih edilirken; yüz, intertriginöz bölgeler ve genital bölge lezyonları için sınıf V-VII, avuç içi, ayak tabanı, gövde lezyonları için sınıf II-IV, sınıf-I ise sadece kalın, dirençli lezyonlarda ve 2 haftadan kısa süreliğine tercih edilmelidir. Bu ajanlar, stria, atrofi, telenjektazi, hipotalamo-hipofizer aksın baskılanması yapabileceği yan etkiler arasındadır. Özellikle ekstremitelerin proksimal-medial bölgesinde yüksek potensli steroid tercih edilmesi kısa sürede atrofi ve telenjektaziye yol açabilir. Topikal steroidler psoriasis tedavisinde kısa süreli bir tedavi ajanı olarak veya rotasyonel tedavilerde tercih edilmelidir.<sup>4</sup>

Kalsipotriol ve kalsitriol; psoriasis tedavisinde kullanılan iki D vitamini analogudur. Bu ajanlar keratinositlerin proliferasyonunu inhibe ederken, keratinositlerin differensiasyonunu ise indüklerler. Bu ajanlar monoterapide veya kombinasyon tedaviler şeklinde tercih edilebilirler. En önemli yan etkileri deride irritasyon, yanma ve kaşıntı hissidir. Bu ajanlar kullanılırken dikkate edilecek bir diğer nokta ise sistemik absorpsiyon yoluyla kalsiyum ve fosfat seviyelerinde değişikliğe neden olarak kalsiyum dengesini bozabilmeleridir. Bu ajanlar yüz, saçlı deri, intertriginöz bölgeler ve genital bölgede kullanılmamalıdır. Topikal vitamin-D analoglarına Avrupa'da çocuklar için onay verilmiştir. Altı yaşına kadar haftalık 50 gr/hafta, 6-12 yaş arasındaki çocuklarda ise 75 gr/hafta dozu aşılmalıdır.<sup>1</sup>

**Topikal kalsinörin inhibitörleri;** takrolimus ve pimekrolimus non-steroidal immunmodülatör ilaçlar olup, pediatrik hasta grubunda atopik dermatit için onayı bulunmaktadır. Bu ajanlar IL-2 üretimini inhibe ederek T hücre aktivasyonunu baskırlar. Ancak bu ajanların psoriasis için onayı bulunmamaktadır. Bunlar; özellikle yüz, genital bölge ve intertriginöz bölge gibi topikal steroid kullanımının uzun vadede yan etki geliştirebileceği bölgelerde tercih edilmelidir. Bu ajanların diz-dirsek bölgesi ve gövdedeki kalın plaklar üzerindeki etkinliği ortaya konulmamıştır. Özellikle fissürlü plaklara uygulandığında yanma ve batma hissine neden olmaları en iyi bilinen yan etkileridir. UV ile kombine edilmeleri gerekir, kombine edilmeleri durumunda deri kanseri ve lenfoma gelişimine neden olabilirler.<sup>7</sup>

**Keratolitik ajanlar;** psoriasisin tedavisinde daha çok adjuvan tedavi olarak tercih edilirler. Bunlar kalın keratotik dokuyu kaldırın topikal ilaçların deriye daha iyi penetre olması amacıyla kullanılırlar. Ancak bu ajanlar cildi travmaya karşı daha az korunaklı hale getirip Koebner fenomenine neden olabilirler. En sık kullanılan keratolitik ajanlar ise salisilik asit ve üredir. Salisilik asitin 2 yaşından küçük çocuklarda salisilizm riskinden dolayı kullanımını önerilmez. Daha çok 6 yaşından büyük çocuklarda kullanımı önerilir.<sup>4</sup> Salisilik asitin çocuklarda %6'luk konsantrasyonları küçük, sınırlı bölgelerdeki plak lezyonlar için kullanımını önerilir.<sup>2</sup>

Pediatrik psoriasisde kullanılan ikincil basamak topikal ajanlar ise; tazaroten, antralin ve kömür katranıdır. Tazaroten, topikal bir retinoid analogu olup yetişkin psoriasis hastaları için kullanım onayı varken pediatrik psoriasis olguları için kullanımı onayı yoktur. Keratinosit proliferasyonunu inhibe edip differansiasyonun ise arttırarak etki gösterir. Bu ajan daha çok topikal steroidlerle kombine edilerek kullanılır. Lokal irritasyon en sık görülen yan etkisidir.<sup>1</sup> Irritasyon riskini azaltmak için psoriatik alana 10-60 dakika uygulanması önerilir.<sup>2</sup> Çocuklarda tırnak psoriasisinde etkili olduğunu ortaya koyan yayınlar mevcuttur.<sup>8</sup> Antralin ise anti-inflamatuvar ve anti-proliferatif etkiye sahip, pediatrik olgularda kullanımını etkili ve güvenli bir ajandır. En önemli yan etkisi deride irritasyon ve lekelenmelere yol açmasıdır. Yan etkileri azaltmak için kısa süreli uygulanıp deriden temizlenmesi önerilir. Eritrodermik ve püstüler psoriasisde kullanımı kontrendikedir.<sup>2,4</sup> Kömür katranı da



anti-inflamatuvar ,anti-pruritik özelliklerinden dolayı psoriasis tedavisinde kullanılan ucuz bir ajandır. Kötü kokusu ve rengi kullanımını sınırlamaktadır. UVB ile kombinasyon tedavisi kalın plakların tedavisinde etkili bir yöntem olan Goeckerman rejimi olarak bilinir. Ciltte kızarıklık, kuruluk, fotosensitivite ve yüksek konsantrasyonlarda kullanımı karsinojenik olabilmektedir. 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.<sup>1,2</sup>

## Fototerapi

Pediyatrik olgularda etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir. Fototerapi keratinositlerin proliferasyonunu inhibe ederken T lenfositlerinde apoptozisini indükler. Özellikle vücut yüzey alanının %15-20'sinden fazlasının tutulduğu ve topikal ajanlara yanıt vermeyen olgular, şiddetli palmoplantar tutulum, dirençli ve hastanın sistemik tedavi kullanmadığı durumlarda tercih edilir. Ancak tedaviye uyum sorunu ve okul çağındaki çocuklarda ise haftada 2 veya 3 kez hastane ziyareti gerektirmesi en önemli problemidir.<sup>1</sup>

Psoriasis tedavisinde 3 tip fototerapi kullanılır. Bunlar; geniş bant UVB (290-320 nm), darbant UVB (311-313 nm) ve UVA (320-400 nm)'dir. Çocuklarda en sık tercih edilen ve en güvenli fototerapi yöntemi darbant UVB'dir. Özellikle guttat ve plak psoriasis tedavisinde bütün cilt tipleri için kullanılabilir. Fototerapinin kısa dönem yan etkileri; kızarıklık, kuruluk, bül oluşumu ve herpes virüs reaktivasyonuyken uzun dönemde ise fotoyaşlanma ve karsinogenezisdir. Ancak pediyatrik olgulara ilişkin yeterli kadar veri bulunmamaktadır. DARBANT UVB antralin, vitamin-D ve tazarotenler kombibe edildiğinde kümülatif dozun azalması sağlanabilir. Fototerapi öncesi emolyen sürülmeside fototerapinin etkinliğini artıracaktır.<sup>9</sup>

Ultraviole A tedavisi (UVA) çocuk hastalarda kullanılan bir diğer fototerapi yöntemidir. UVA genellikle ışığa duyarlı psorolen ile birlikte PUVA tedavisi şeklinde kullanılır. Ancak bu tedavi yönteminin çocuklar için net güvenlik ve etkinlik verileri bulunmamaktadır. Çünkü yapılan çalışmalar da az hasta sayısı üzerinde uygulanmıştır. PUVA tedavisi 12 yaşında büyük çocuklara tavsiye edilmektedir. Tedavinin kısa dönem yan etkileri; bulantı, kusma, baş ağrısı, keratit, toksik hepatit, jeneralize fotosensitizasyon iken, uzun dönem yan etkileri ise; katarakt, fotoyaşlanma ve artmış deri kanseri riskidir. Topikal PUVA çocuklar için daha güvenli bir yöntem olmasına rağmen uzun dönem karsinojenisite verileri çocuklar için yeterli düzeyde bulunmamaktadır.<sup>4,10</sup>

## Sistemik Tedaviler

Pediyatrik hastalarda sistemik tedavi endikasyonları erişkin hastalardaki gibi net bir şekilde kılavuzlarda bulunmamaktadır. Bu hasta grubunda sistemik tedaviler ilgili yeterli randomize çalışma bulunmaması ve kullanılan sistemik tedavilerin etkinlik-güvenlik verilerinin sınırlı olması nedeniyle, pediyatrik psoriasis tedavisi için konvansiyonel sistemik tedaviler için FDA bulunmamaktadır. Pediyatrik olgularda kullanılan bazı biyolojik ajanlar için ise FDA onayı mevcuttur. Pediyatrik olgularda sistemik tedaviler konvansiyonel (non-biyolojik) ve biyolojik tedaviler olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Bu ajanları tek tek gözden geçireceğiz.

## Konvansiyonel (Non-Biyolojik) Tedaviler

Bu gruptan en iyi bilinen ve pediyatrik olgularda en sık kullanılan ilaçlar; metotreksat, siklosporin, asitretin iken yakın zamanda erişkin hastalar için onay alan bir fosfodiesteraz

tip-4 inhibitörü olan apremilast ile ilgili pediatrik vaka raporları mevcuttur (1). Pediatrik psoriasis için kullanılan konvansiyonel tedavilerin topikal tedaviler veya fototerapi ile kombine edilmesi ve rotasyonel tedavi uygulanması ile tedavilere bağlı oluşacak yan etkilerin azaltılması için önerilmektedir.<sup>11</sup>

**Metotreksat;** çocuklarda en sık kullanılan konvansiyonel ajandır. Şiddetli plak, eritrodermik psoriasis, püstüler psoriasis ve psoriatik artrit kullanılır. Pediatrik hastalarda doz bilgisiyle ilgili net bir konsensus bulunmamaktadır. Önerilen 0.1-0.4 mg/kg/hafta ve haftalık doz maximum 25 mg dozdur. Tedaviye test dozu ile başlanması ve toksik etkiye rastlanmaması durumunda, haftalık 5 mg doz artışı yapılarak terapötik doza ulaşılması önerilir. Bulantı, kusma, kemik iliği supresyonu, intersitisyel pnömoni, hepatotoiksite, fotosensitivite, diyare en önemli yan etkileridir. Haftada 6 veya 7 gün folik asit kullanılması gastrointestinal yan etkileri azalttığı görülmüştür. Metotreksat tedavisi planlanan hastaya tedaviye başlamadan önce CBC, karaciğer fonksiyon testleri, renal fonksiyon testleri, hepatit A,B,C ve risk faktörü varsa HIV mutlaka bakılmalıdır. Metotreksat test dozu verildikten 5-7 gün sonra karaciğer fonksiyon testleri ve CBC kontrolü yapılmalıdır. Pediatrik hastalarda karaciğer biyopsisi tavsiye edilmez, ağır karaciğer hastalığında tedavi önerilmemektedir. Ayrıca alkolizm, karaciğer hastalıkları, immün yetmezlik, gebelik veya gebelik planlanması, hematolojik hastalıklar, şiddetli aktif enfeksiyon durumunda kullanılmamalıdır.<sup>2</sup>

**Retinoidler;** vitamin-A deriveri olup bu grubun en önemli iki üyesi olan; etretinat ve asitretin ikinci jenerasyon sentetik yani aromatik retinoidler olarak bilinirler. Asitretin, etretinatın aktif ve serbest metabolitidir. Etretinat güçlü lipofilik özelliğinden dolayı adipoz dokuda daha fazla birikir ve daha uzun bir yarılanma ömrüne sahip olduğu için yerini büyük oranda asitretine bırakmıştır.<sup>12</sup> Pediatrik psoriasis olgularında da kullanılan sistemik retinoid analogu asitretindir. Asitretin, ikinci jenerasyon bir retinoid analogu olup, keratinositlerin nukleus reseptörlerine bağlanarak proliferasyonu inhibe eder, ayrıca inflamasyonu azaltır.<sup>4</sup> Özellikle jeneralize püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis, palmoplantar psoriasis ve şiddetli rekalsitran plak psoriasisde oldukça etkili iken psoriatik artrit üzerine etkisi yoktur. Asitretinin monoterapi olarak veya diğer ajanlarla kombinasyon tedavisinde tercih edilebilmesi ve immunosupresif olmaması en büyük avantajıdır.<sup>5</sup> Özellikle jeneralize eritrodermik psoriasis olgularında intermitant tedavi kullanılması önerilir.<sup>13</sup> Önerilen doz günlük 0.5-1 mg/kg/gündür. En sık görülen yan etkiler ise; kuruluk, keilit, deri frajilitesi, blefaro-konjunktivit, katarakti miyalji ve artralji iken, en önemli yan etkisi prematür epifiz kapanma, osteoporoz, hiperostosis ve ligament kalsifikasyonudur.<sup>4</sup> Çocuklar için önemli yan etkisi olan büyüme ve kemik üzerindeki anormallikleri açısından dikkatli olmak gerekir. Fakat rutin radyografik testler, radyasyonunu zararlı etkileri nedeniyle önerilmemektedir. Ancak atipik muskolo-iskeletal ağrı durumunda radyografik incelemelerin yapılması tavsiye edilir.<sup>5</sup> Tedaviye başlanmadan önce CBC, karaciğer fonksiyon testleri, renal testler, açlık lipid profili ve gebelik testi mutlaka bakılmalıdır. İlacın takibi aylık yapılan karaciğer fonksiyon testleri ve lipid profili şeklinde yapılmalıdır. Teratojen olduğu iyi bilinen bu ilaca başlanmadan 1 ay önce kontrasepsiyon uygulanması ve ilacı kesiminden 3 yıl sonrasına kadar kontrasepsiyonun devamı önerilir.<sup>4</sup>

**Siklosporin;** anti-inflamatuvar ve immunosupresif özelliğinden dolayı erişkin ve pediatrik psoriasis olgularında kullanılan bir ajandır. En önemli özelliği etkisinin hızlı ortaya çıkmasıdır. Bu nedenle hızlı progresyon gösteren psoriasis olgularında ve püstüler psoriasis tedavisi için iyi bir seçenektir. Pediatrik psoriasisde etkin olduğu doz aralığı 1.5-5 mg/kg/gün olup, etkinliği 4-8 haftada başlar. Pediatrik olgular erişkin olgularla karşılaş-

tırdığında daha yüksek ilaç dozuna ihtiyaç duyulur. Çünkü ilacın absorpsiyonu yetişkinlere göre daha az olup renal klerensi ise daha yüksektir, ayrıca çocuklar yetişkinlere göre kilolarına göre daha yüksek bir volüm dağılımına sahiptir. Bunlar ilacın farmakokinetik etkilerini etkileyen faktörlerdir.<sup>14</sup> İlacın etkisi 3. ayda stabilize olur.<sup>4</sup> Siklosporinin, kümülatif toksik dozu nedeniyle 5mg/kg/gün dozunu 2 yıl süreyle aşmamak gerekir. İlaç tek başına, bir topikal veya asitretinle kombine edilebilir. Ancak non-melanom deri kanserlerini artırabilmesi nedeniyle, fototerapiyle kesinlikle kombine edilmemesi gerekir.<sup>2</sup> Tedaviye başlamadan önce CBC, karaciğer fonksiyon testler, renal testler, idrar analizi, elektrolitler, lipit profili ve kan basıncına bakılmalıdır. İlk ay 2 haftada bir bu testler tekrar kontrol edilmeli, 1-2 ay sonra kontroller her ay yapılmalıdır. Bulantı, diyare, miyalji, baş ağrısı, hipertrikoz, gingival hiperplazi, hiperkalemi, hipomagnezemi, nefrotoksisite ve hipertansiyon en önemli yan etkileridir. Nefrotoksisite ve hipertansiyon doz bağımlı yan etkilerdir. İlacın 1-2 yıldan fazla kullanılmaması ve doz düşürülerek kesilmesi önerilir.<sup>1</sup>

**Apremilast;** bir fosfodiesteraz tip-4 reseptör inhibitörü olup erişkin psoriasis için son dönemlerde onay almıştır. Pediatrik psoriasis için faz-2 çalışmalar 6-17 yaş arasındaki popülasyon için yürütülmektedir. Ondört yaşındaki bir pediatrik olguda etkili olmuştur. Güvenliği ve etkinliği yapılacak çalışmalarla ortaya konulabilirse, pediatrik olgular için gelecekte iyi bir seçenek olabilecektir.<sup>4</sup>

**Fumarik asit esterleri;** çeşitli ülkelerde kullanılan ve özellikle erişkin psoriasis olguları için Avrupa kılavuzlarına girmiş bir ilaçtır. İlacın etki mekanizması immünmodülatör etkisine bağlıdır. İlacın erişkin hastalarda uzun dönem güvenli olması nedeniyle, psoriasisın uzun süreli tedavileri için iyi bir alternatiftir. Pediatrik psoriasis olgularında kullanımıyla ilgili vaka serileri mevcuttur. Tedaviye genellikle 30 mg/gün dozunda başlanıp tedavi kademesi olarak doz artırılır ve günlük maksimum 720 mg/gün dozuna kadar yükseltilebilir. Tedavi başlamadan önce CBC, karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin, bilirubin ve idrar testleri yapılmalıdır. Yan etkileri; gastrointestinal şikayetler, flushing, baş ağrısı, lenfositopeni, eozinofili ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmadır. İlaç orta-şiddetli plak psoriasisli pediatrik hastalarda kullanılmış ve veriler daha çok vaka serileri şeklindedir. İlacın pediatrik hastalarda kullanımıyla ilgili uzun süreli ve yeterli bilgiler mevcut değildir.

## Biyolojik Ajan Tedavileri

Biyolojik ajanlar son yıllarda psoriasis tedavisine girmiş olup, dikkat çekmeyi başaran tedavilerdir. Hedefe yönelik bu tedavilerin psoriasis için onay alması tedavi algoritmalarını önemli ölçüde değiştirmiştir. Çünkü bu ajanlar psoriasisın inflamatuvar kaskadındaki sitokinleri direkt olarak hedeflemesi nedeniyle, psoriasis tedavisinde kullanılan konvansiyonel ajanlara göre daha az toksisite göstermeleri en büyük avantajlarıdır. Bu ajanların temel hedefi psoriasis etyopatogenezinde rol alan tümör nekrosis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin (IL) 12/23 ve IL-17 inhibisyonudur. Bu ajanlar arasında etanersept 4 yaş ve üzeri pediatrik psoriasis olgularında 2016 yılında FDA onayı almıştır. FDA onayından sonra yapılan çift-kör randomize kontrollü çalışmalarla uzun dönem etkinlik ve güvenlik verilerinin ortaya konulması ile Avrupada da pediatrik psoriasis için onay almıştır.<sup>15,16</sup> 2015 yılında ustekinumab 12 yaş ve üzeri pediatrik hastalarda, adalimumab ise 4 yaş ve üzeri pediatrik hastalar için Avrupa'da kullanım onayı almıştır.<sup>4</sup>

Lakin bu ilaçlarla juvenil inflamatuvar hastalığa sahip pediatrik olguların tedavisi esnasında; fırsatçı enfeksiyonlar, tüberküloz re-aktivasyonu, malignansiler, oto-İmun hastalıklar ve demyelizan hastalıklar gibi ciddi komplikasyonlarla karşılaşmıştır.<sup>4</sup> Bu nedenle

biyolojik ajanlar pediatrik psoriasis tedavisinin ikincil veya üçüncül tedavi basamağı olarak görülmelidir. Bu ajanlar özellikle şiddetli veya tedaviye dirençli yaygın plak psoriasis, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis ve/veya bunlara eşlik edebilecek psoriatik artrit durumunda tercih edilmelidir.<sup>17</sup> Biyolojik ajanlar; TNF- $\alpha$  inhibitörleri (Etanersept, İnfliksimab, Adalimumab), anti-IL 12/23 (Ustekinumab) ve IL-17 inhibitörleri (Sekukinumab, İkssekizumab)'tır. Bu ajanlanlardan interlökin-17 inhibitörlerinin çocuklarda kullanımıyla ilgili literatür verileri henüz yoktur.

**Etanersept;** bir füzyon proteini olup tamamen insan kaynaklıdır. TNF- $\alpha$ 'nın ekstraselüler kısmına bağlanarak etki gösterir. Bu ajanın hem FDA hem de Avrupa ilaç ajansı tarafında pediatrik psoriasis için kullanım onayı bulunmaktadır. İlacın güvenirliliği ile ilgili geniş bir veri mevcuttur. Çünkü ilaç ilk olarak 2 yaş ve üzerindeki juvenil inflamatuvar artrit tanısı ile onay alıp, pediatrik hasta grubunda kullanılmıştır. Yapılan çift-kör, randomize klinik çalışmalarda etkinliği ve güvenirliliği ortaya konulduktan sonra 4-17 yaş arasındaki orta-şiddetli psoriasis hastalarında da kullanım onayı almıştır.<sup>18</sup> Etanerseptin pediatrik hastalarda en az 6 yıldır psoriasis olup diğer sistemik ajanlara veya fototerapiye yanıt vermeyen veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda kullanılması önerilir. İlacın pediatrik dozu; haftada 2 kez 0.4 mg/kg veya haftada 1 kez 0.8 mg/kg ve maximum doz 50 mg/haftadır. Tedavi yanıtı için 12 hafta beklenmelidir. İlaça başlanmadan önce PPD/kuantiferon, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, Hepatit A-B-C eğer risk varsa HIV ve aşular güncellenmelidir. En önemli yan etkileri ise; baş dönmesi, boğaz ağrısı, öksürük, mide ağrısı, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, üst solunum yolu, baş ağrısı ve rinittir. İlacın takibinde CBC, karaciğer fonksiyon testleri ve yıllık PPD takibi önerilir. Tedavi esnasında canlı veya attenüe aşılardan kaçınılması gerekir ve ev halkının aşılınması önerilir. İlaça ilgili uzun dönem güvenlik verilerine bakıldığında ise, ilaca bağlı bir fırsatçı enfeksiyon, malignensi, demiyelizan hastalık ve ölüm raporlanmamıştır. Etanersept pediatrik psoriasisle ilgili en uzun ve geniş verilere sahip biyolojik ajan olup, şiddetli veya dirençli psoriasis, eritrodermik psoriasis ve püstüler psoriasis için güvenli bir tedavi seçeneğidir.<sup>1,4</sup>

**İnfliksimab;** şimerik, monoklonal IgG yapısında TNF- $\alpha$ 'yı hedefleyen bir antikordur. Bu ilacın pediatrik psoriasis için kullanım onayı yoktur. İnfliksimab'ın FDA onayı pediatrik Chron hastalığı içindir. Pediatrik psoriasis için verileri oldukça sınırlı olup, daha çok vaka raporları ve anektodal deneyimler şeklindedir. Pediatrik hastalardaki raporlar, plak psoriasis ve püstüler psoriasisli olgulardır. Pediatrik kullanım dozu 3.3-5 mg/kg olup 0, 2, 6. haftalarda uygulanır ve bunu takiben her 7-8 haftada bir tekrar uygulanır. İntermitant uygulamalarda ise ilaca bağlı nötralizan antikör gelişimine ve bunun sonucunda da ilacın etkisizliğine, tranfüzyon reaksiyonlarına neden olabilir. İlaça ilgili bir diğer ilgi çekici nokta ise, inflamatuvar bağırsak hastalığı için kullanan çocuklarda kronik-inflamatuvar, psöriaziform deri lezyonlarının raporlanmasıdır.<sup>19</sup> İlaç başlanmadan önce; CBC, karaciğer fonksiyon testleri ve yıllık PPD takibi önerilir. Tedavi esnasında canlı veya attenüe aşılardan kaçınılması gerekir ve ev halkının aşılınması önerilir. İlacı kullanan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinin yakın takibi önerilir. İlaça bağlı gelişebilecek reaksiyonlar ise; infüzyon reaksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, döküntü, öksürük, mide ağrısı görülebilir. Yapılan çalışmalarda Chron hastalığı nedeniyle infliksimab kullanan pediatrik hastalarda; tüberküloz reaktivasyonu, varisella enfeksiyonu, Hodgkin lenfoma raporlanmıştır.<sup>1</sup> İlacın pediatrik psoriasis ile ilgili onayı ve yeterli etkinlik-güvenlik verileri mevcut değildir.

**Adalimumab;** tamamen insan kaynakla TNF-alfa inhibitörüdür. Bazı ülkelerde 4 yaş ve üzeri pediatrik psoriasis olgularında, topikal tedaviye ve fototerapiye yanıtız hastalar için kullanım onayı almıştır. İlaç 0.4-0.8 mg/kg ve maksimum 40 mg iki haftada bir subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. İlaç başlanmadan önce; CBC, karaciğer fonksiyon testleri ve yıllık PPD takibi önerilir. Tedavi esnasında canlı veya attenüe aşılardan kaçınılması gerekir ve ev halkının aşılınması önerilir. İlaça bağlı görülen yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonu, abdominal ağrı, baş ağrısı, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, idrar yolu enfeksiyonudur. İlaç pediatrik hastalarda şiddetli plak psoriasis için güvenli, etkili ve uzun dönem verilerin mevcut olduğu bir ajandır.<sup>1,20</sup>

**Ustekinumab;** monoklonal bir antikor olup IL-12 ve IL-23'ün p40 subünitesine bağlanarak etki gösterir. İlaç yakın zaman önce Avrupa ve Kanada da orta-şiddetli plak psoriasisli pediatrik olgularda, 12-17 yaş arasında kullanım onayı almıştır. İlaç 60 kg altındaki olgular için 0.75mg/kg, 60 kg'ın üzerinde 45 mg dozunda eğer 100 kg üzerinde ise 90mg dozunda 0, 4 ve devamında 12 haftada bir subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. İlacın terapötik etkinliği 4-12 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Tedaviye başlanmadan önce; CBC, karaciğer fonksiyon testleri ve yıllık PPD takibi önerilir. Tedavi esnasında canlı veya attenüe aşılardan kaçınılması gerekir ve ev halkının aşılınması önerilir. İlaça bağlı görülen yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonları, sırt ağrısı, baş ağrısı, yorgunluk, enjeksiyon bölgesinde kızarıklık iken kullanan hastalarda malignensiler, tüberküloz aktivasyonu, fırsatçı enfeksiyonlar, anafaksi veya serum hastalığı benzeri reaksiyonlar raporlanmamıştır.<sup>1,2</sup>

IL-17 inhibitörü olan Sekukinumab ve İksekizumab yakın zamanda erişkin psoriasis için kullanım onayı almıştır. Ancak bu iki ajanı pediatrik hasta grubunda kullanımıyla ilgili hiçbir veri bulunmamaktadır. Bu iki ajanın pediatrik yaş grubundaki çalışmaları devam etmektedir.

## Kaynaklar

1. Tangtatco JAA, Lara-Corrales I. Update in the management of pediatric psoriasis. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29: 434-442.
2. Eichenfield LF, Paller AS, Tom WL. ve ark. Pediatric psoriasis: Evolving perspectives. *Pediatr Dermatol* 2018; 35: 170-181.
3. 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
4. Maria Relvas, Tiago Torres. Pediatric Psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18: 797-811
5. Subedi S, Yu Q, Chen Z, Shi Y. Management of pediatric psoriasis with acitretin: A review. *Dermatol Ther* 2018; 31:
6. Osier E, Wang AS, Tollefson MM. ve ark. Pediatric Psoriasis Comorbidity Screening Guidelines. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 698-704.
7. Bronckers IM, Paller AS, van Geel MJ. ve ark. Psoriasis in children and adolescents: diagnosis, management and comorbidities. *Pediatr Drugs* 2015; 17: 373-384.

8. Diluvio L, Campione E, Paterno EJ. ve ark. Childhood nail psoriasis: a useful treatment with tazarotene 0.05%. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 332–333.
9. Berne B, Blom I, Spangberg S. Enhanced response of psoriasis to UVB therapy after pretreatment with a lubricating base: a single-blind controlled study. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 474–477.
10. Delrosso G, Bornacina C, Farinelli P. ve ark. Bath PUVA and psoriasis: is a milder treatment a worse treatment? *Dermatology* 2008; 216: 191–193.
11. Marqueling AL, Cordoro KM. Systemic treatments for severe pediatric psoriasis: a practical approach. *Dermatol Clin* 2013; 31: 267–288.
12. Grønhøj Larsen, F, Steinkjer, B, Jakobsen, P. ve ark. Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake. *British Journal of Dermatology* 2000; 143: 1164–1169.
13. Marqueling AL, Cordoro KM. Systemic treatments for severe pediatric psoriasis: a practical approach. *Dermatol Clin* 2013; 31: 267–288
14. Marqueling AL, Cordoro KM. Systemic treatments for severe pediatric psoriasis: a practical approach. *Dermatol Clin* 2013; 31: 267–288
15. Van Geel MJ, van de Kerkhof PC, Oostveen AM, de Jong EM, Seyger MM. Fumaric acid esters in recalcitrant pediatric psoriasis: A prospective, daily clinical practice case series. *J Dermatolog Treat* 2016; 27: 214–220.
16. Langley RG, Paller AS, Herbert AA, ve ark. Patient-reported outcomes in pediatric patients with psoriasis undergoing etanercept treatment: 12-week results from a phase III randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 64–70.
17. Shah KN. Diagnosis and treatment of pediatric psoriasis: current and future. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14: 195–213.
18. Papoutsaki M, Costanzo A, Mazzotta A, ve ark. Etanercept for the treatment of severe childhood psoriasis. *Br J Dermatol* 2006; 154: 181–183.
19. Malkonen T, Wikstrom A, Heiskanen K. ve ark. Skin reactions during anti-TNFalpha therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a 2-year prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20: 1309–1315.
20. Napolitano M, Megna M, Balato A. ve ark. Systemic treatment of pediatric psoriasis: a review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2016; 6: 125–142

## Dermatoskopi

# Atipik Nevüslerde Dermatoskopi

**Burhan Engin, Defne Özkoca**

### 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 obezite gibi komorbiditeler de hastalığın başlangıcında veya seyri sırasında psoriasis eşlik edebilir.<sup>3</sup>

Klinik atipi gösteren nevüsler farklı bir nevüs subgrubu olarak kabul edilmektedirler. Selim lezyonları kapsayan bu subgrup klinikopatolojik olarak melanomların erken radyal büyüme patterni ile benzerlik gösterirler. Bazı kaynaklar atipik melanositik nevüsleri melanom risk faktörü ve melanom prekürsörü olarak kabul etmektedir.<sup>1</sup> Mantıksal ve histopatolojik bağlamda atipik nevüslerden melanom gelişmesi beklense bile bu ilişkiyi ortaya koyan epidemiyolojik çalışmaların sayısı yetersizdir. Yaklaşık 40 yıldır tartışılmakta olan bu ilişkide henüz ortak bir karara varılamamıştır.<sup>2</sup>

### Atipik Nevüs Tanımı

Atipik nevüsler kütane melanomlar ile banal nevüsler tarafından iki ucunun oluşturduğu bir spektrumun geçiş bölgesinde yer alırlar ve bu nedenle her ikisi ile de yer yer ortak özellikler taşırlar.<sup>1,2</sup> Atipik nevüsleri tanımlamak için tek bir özellik yetersizdir; bir grup özelliği içeren nevüsler atipik nevüs olarak adlandırılır. Ancak bir nevüs ne kadar fazla atipi ile bağdaşan klinik özellik içerir ise histolojik olarak atipi saptanması ihtimali o kadar artar.<sup>2</sup>

#### Melanositik nevüs fenotipleri <sup>2</sup>

	Banal Patern	Atipik Patern
<b>Sayı</b>	< 25nevüs	>50 nevüs
<b>Boyut</b>	< 5mm	Değişken: küçük veya büyük, genellikle >5 mm
<b>Renk</b>	Homojen renkte, üniform pigmente	Düzensiz veya gelişigüzel renkte, zaman zaman eritemli
<b>Sınırlar</b>	Düzenli, kesin ve net sınırlar	Düzensiz ve belirsiz sınırlar

Prof. Dr. Burhan Engin, Dr. Defne Özkoca, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.  
E-Posta: burhanengin2000@gmail.com

## Atipik nevüslerin morfolojik özellikleri <sup>1,2</sup>

-Asimetri: ayna görüntüsü özelliğini taşımaz, asimetri ile atipi düzeyi paralellik gösterir.

-Düzensiz ve belirsiz sınırlar

-Renk: en az 2 renk içeren irregüler pigmentasyon. Kahverenginin 2 veya 3 tonunu aynı anda içerebilir. Pembe, gri, siyah veya ten rengi alanlar da içerebilir. Ancak bazı atipik melanositik nevüslerin tek ve regüler pigmente olabileceği unutulmamalıdır.

-Boyut: 5 mm ve üzeri çap; artan çap ile atipi riski artmıştır.

-Maküler komponent içermesi

Atipik melanositik nevüsler genellikle gövdede yerleşirler. Saçlı deri de sık tutulan yerlerden biridir. Kadınlarda göğüsler, erkeklerde ise genital bölge ve kasıklar da atipik nevüslere sık rastlanan bölgelerdir.<sup>2</sup>

## Epidemiyoloji

Atipik nevüslerin toplum genelindeki prevalansı farklı çalışmalarda %2 ile % 50 arasında raporlanmaktadır. Bu prevalans melanom hastalarında daha yüksektir: %34 ile %59 arasındadır. Genel olarak atipik nevüslere banal nevüslere göre daha seyrek olarak rastlanır.<sup>1</sup> Atipik nevüsler tekil veya çoğul olarak iki farklı hasta grubunda gözlemlenebilir. Birinci grup sporadik olarak atipik nevüs gözlenen hastalar iken ikinci grup atipik nevüs ve/veya melanom aile öyküsü bulunan hastalardır. Her iki grupta da atipik nevüslerin melanom riskinde artışa sebep olduğu konusunda konsensusa varılmıştır.<sup>3</sup> Daha güncel çalışmalar ise histolojik olarak orta veya şiddetli atipi gösteren nevüslerin artmış melanom riski ile ilişkili olduğunu kanıtlamıştır.<sup>4</sup>

Bu noktada dikkat edilmesi gereken iki kavram vardır: atipik nevüsler ve displastik nevüsler. Atipik nevüsler daha önce açıklanmış olan atipik makroskopik klinik özellikleri taşıyan nevüsleri tariflemek için kullanılan bir tanımdır. Displastik nevüs terimi ise dermoskopik incelemede düzensizlik ve atipi gösteren nevüsleri tarif etmek için kullanılır.<sup>1,5</sup>

Atipik nevüsler kadınlarda ve erkeklerde eşit oranda gözlemlenir. Ancak atipik nevüslerin prevalansı ırklar arasında farklılık göstermektedir.<sup>1</sup> Sporadik atipik melanositik nevüsler her yaşta ortaya çıkabilir. Atipik nevüs veya melanom yönünde aile öyküsü bulunan kişilerde görülen atipik nevüsler ise en yoğun olarak yaşamın ilk yirmi yılında ortaya çıkar.<sup>2</sup> Her iki grubu ortak olarak ele aldığımızda ise atipik nevüsler üçüncü ile dördüncü on yıllarda daha sık olarak gözlemlenir ve 60 yaşın üzerindeki kişilerde görülen atipik nevüslerde özellikle dikkatli olunmalıdır.<sup>1</sup>

## Dermoskopi

Makroskopik olarak atipi gösteren nevüsler dermoskopik olarak incelenmeyi hakederler. Atipik nevüslerin dermoskopik incelemelerinde atipik/irregüler pigment ağı; düzensiz dağılmış ve düzensiz şekilli kahverengi globüller ve noktalar; ve regresyon alanları gözlenebilir.<sup>1</sup>



Atipik ağ yapısında gözlenen ağ atıkları kalın ve kahverengi-gri renklerde, ağ gözleri düzensiz büyüklükte ve ağ dağılımı düzensiz ve asimetriktir. Atipik ağ yapısı atipik nevüslerde ve melanomlarda gözlemlenebilir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta kaba ağ yapısı ile atipik ağ yapısının ayrımıdır. Kaba ağ yapısında ağ atkı yapıları ve gözleri kalın ve koyu renkte, atkı ve ağ gözü genişlikleri ağın genelinde benzer ve ağ yapısı lezyonda düzenli dağılımlıdır. Kaba ağ yapısı atipi belirtisi değildir.<sup>5</sup>

Negatif ağ yapısı da atipik nevüslerde gözlemlenebilen bir demoskopik bulgudur. Pigment ağ yapısının aksine, negatif ağ yapısında ağ çizgilerini hipopigmente çizgiler oluşturur ve bu yapılar polarize dermoskopi ile belirginleşir. Negatif ağ yapısı atipik nevüsler dışında spitz nevüsler ve melanomda da görülebilir.<sup>5</sup>

Globüller ve noktalar nevüslerde pigmentasyonu sağlayan yapılardır. Globül ve noktaların düzensiz şekilli ve düzensiz dağılımda olması atipik nevüslerin dermoskopisinde sıklıkla gözlemlenir.<sup>1</sup> Periferik yerleşimli globüller ise lezyonun radyal büyümesine işaret eder. Çocuk ve adolesan hastalardaki nevüslerde periferik globüllerin gözlenmesi olağandır ve büyümekte olan nevüs olarak değerlendirilir. Ancak erişkin hastalarda (otuz yaş ve üzeri) periferik yerleşimli globüller, malign melanomun dermoskopik bulgusu olabileceği için dikkatli olunmalıdır.<sup>5</sup>

Krizalit yapı da atipik melanositik nevüslerde gözlenebilen dermoskopik bir yapıdır. Dik açı dizilimli beyaz çizgilerden oluşur. Atipik nevüsler haricinde spitz nevüsler ve melanomda gözlenebilir.<sup>5</sup>

Dermoskopide gözlenen milium benzeri kistler intraepidermal kistlere karşılık gelen beyaz yuvarlak yapılardır. Komedon benzeri açıklıklar ise farklı şekillerde gözlenebilen kahverengi, gri veya siyah renkte keratotik tıkaçlardır. Her iki yapı da nonmelanositik lezyonlar, melanositik nevüsler, displastik nevüsler ve melanomda gözlenebilir, bu nedenle dermoskopik incelemede saptanmaları nonspesifik olup atipiyeye işaret etmez.<sup>5</sup>

Melanositik nevüslerde çeşitli pigmentasyon dağılımları gözlenebilir. Bunlar uniform pigmentasyon, merkezi hiperpigmentasyon, merkezi hipopigmentasyon, periferik hiperpigmentasyon, periferik hipopigmentasyon, multifokal hiper/hipopigmentasyon ve ekzanterik hiperpigmentasyondur. Bu dağılımlar içerisinde spesifik bir öneme sahip olan ekzanterik hiperpigmentasyondur çünkü benign lezyonlarda da gözlemlenebilen bu dermoskopik bulgu melanoma da işaret edebilmektedir. Dermoskopide pigmentasyon dağılımını inceleyen dikkat edilmesi gereken bir başka nokta ise Black Lamella'nın varlığıdır. Black lamella, stratum korneumda melanin birikimi nedeniyle oluşan siyah renkli ince tabakadır. Bu tabakanın flaster ile kaldırılmasını takiben dermoskopik muayene yapılmalıdır.<sup>5</sup>

Melanositik nevüslerde çeşitli dermoskopik paternler gözlenebilir. Retiküler paternde lezyon genelinde pigment ağı hakimdir. Globüler paternde ise lezyon genelinde globüller hakim olup geniş, yakın yerleşimli, köşeli globüller gözlenmesi durumunda bu patern kaldırım taşı paterni olarak adlandırılır. Homojen paternde diffüz pigmentasyon hakimdir. Retiküloglobüler paternde pigment ağı ve globüller hakim iken, retikülohomojenöz paternde pigment ağı ve homojen pigmentasyon, globülohomojenöz paternde ise globüller ve homojen pigmentasyon hakimdir. Bahsedilen paternlerden hiç birinin saptanmaması durumu nonspesifik patern olarak adlandırılır. Paternler konusunda dikkat edilmesi gereken husus ise üç veya daha fazla patern içeren lezyonlar çok bileşenli(multikomponent) patern olarak adlandırılırlar ve melanom şüphesi uyandırılırlar.<sup>5</sup>

**Dermoskopik Vaka Örnekleri <sup>6</sup>**



**PERİFERİK GLOBÜLLER:**

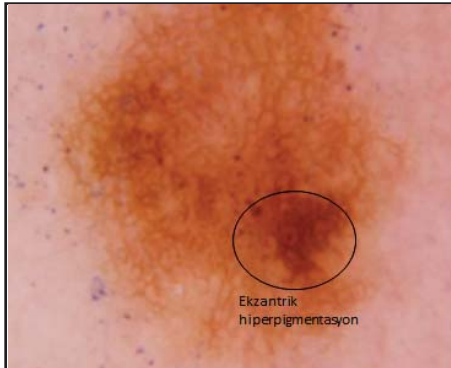
- ÇOCUK VE ADOLESAN HASTALARDA OLAĞAN, BÜYÜMEKTE OLAN NEVÜS
- ERİŞKİN HASTA (>30 YAŞ) → MELANOM ŞÜPHEİ



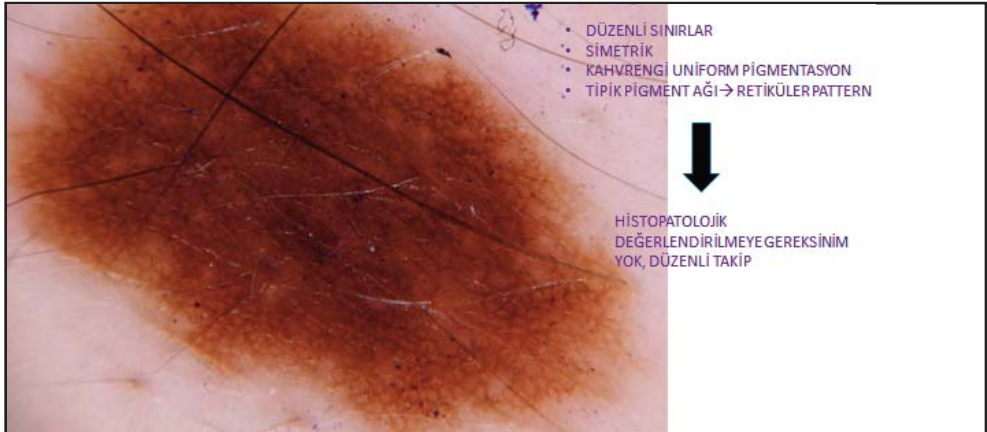
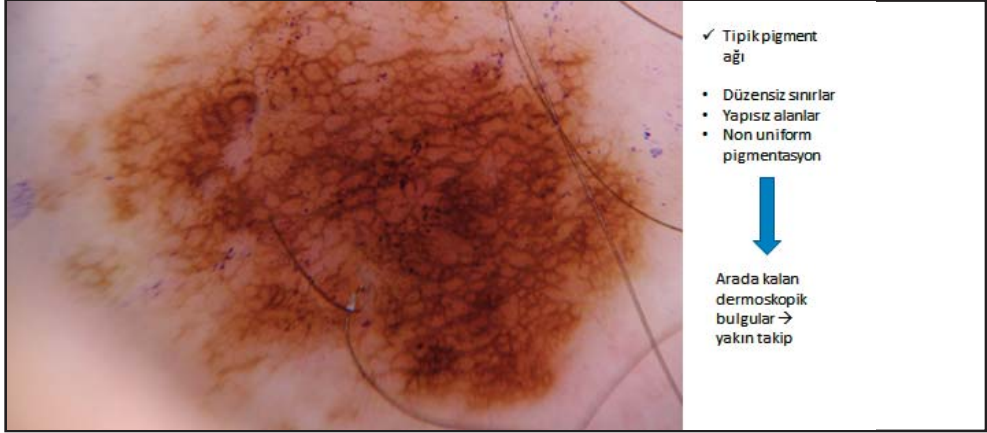
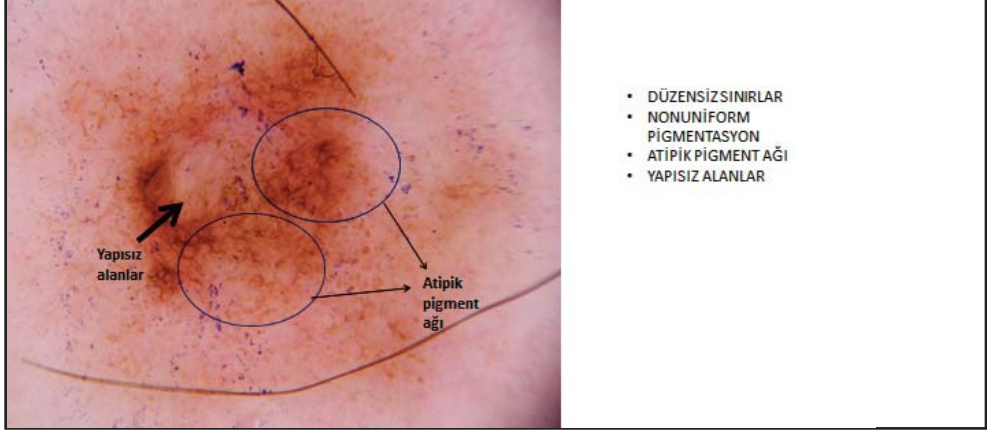
- DÜZENSİZ SINIRLAR
- PERİFERAL HIPOPIGMENTASYON (NON UNIFORM PİGMENTASYON)
- ATİPİK AĞ YAPISI
- YAPISIZ ALANLAR

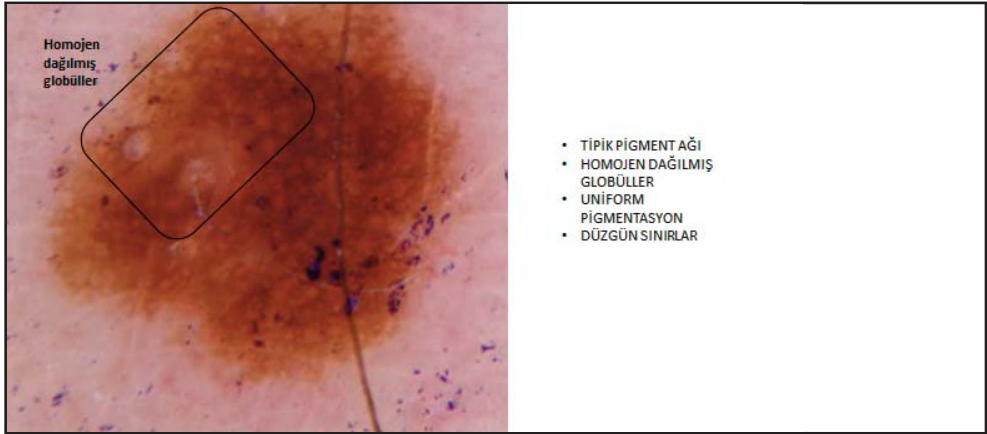
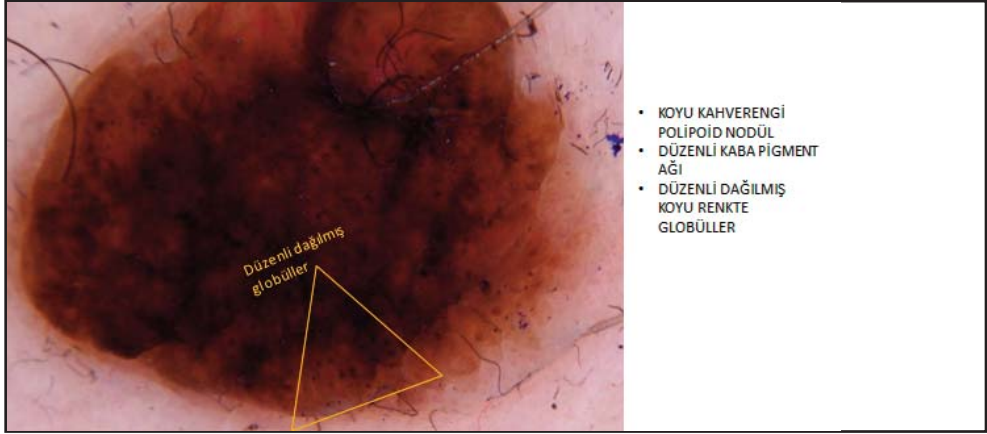


Hastanın displastik nevüs öyküsü göz önünde bulundurularak ekzzyon önerilebilir.



- DÜZENSİZ SINIRLAR
- NONUNIFORM PİGMENTASYON
- EKZANTİRİK HİPERPİGMENTASYON
- ATİPİK AĞ YAPISI





## Atipik Nevüslerde Melanom Riski

Daha önce bahsedildiği üzere atipik nevüsler bir ucunda melanomun bulunduğu bir spektrumun bir parçasıdır. Atipik nevüsler ile melanom ilişkisinde çeşitli parametreler öne sürülmüştür. Bunlar, atipik nevüs sayısı, özgeçmiş ve soygeçmiştir. Sporadik atipik nevüslerde lezyon sayısı arttıkça hastada de novo melanom gelişme riski artmaktadır. Bu risk tek lezyonu olan bir hastada 1.45 iken beş lezyonu olan bir hastada 6.36'dır.<sup>1</sup> Tucker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada on veya daha fazla atipik nevüsü bulunan hastalarda de novo melanom riski 12 kat artmış olarak saptanmıştır.<sup>3</sup>

Atipik nevüsler ile melanom riski arasındaki ilişki beş farklı ülkede farklı parametrelerle araştırılmıştır. Roush, Nordlund ve arkadaşları tarafından Avustralya'da yapılan çalışmada atipik nevüsler 5 mm'nin üzerinde çapta, düzensiz sınırlı ve gelişigüzel pigmente olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada atipik nevüsler ve melanom arasındaki rölatif risk 7.7 olarak saptanmıştır.<sup>7,8</sup> Mackie ve arkadaşlarının İskoçya'da yaptığı çalışmada ise atipik nevüsler 5 mm'nin üzerinde çapta, irregüler pigmente veya enflame olarak tanımlanmıştır, rölatif risk 2.1-4.5 arasında hesaplanmıştır.<sup>9</sup> Holy ve arkadaşlarının Amerika'da yaptığı çalışma ise atipik nevüsleri tanımlamak için altı kriterden üçünün karşılanması gerektiğini savunmaktadır. Bu altı kriter ise belirsiz sınırlar, düzensiz sınırlar, düzensiz pigmentasyon, 5 mm'nin üzerinde çap, eritem ve belirginleşmiş lezyon sınırlarıdır. Bu çalışmada rölatif risk 3.8-6.3 arasında hesaplanmıştır.<sup>10</sup> Amerikada yapılan bir başka çalışma ise Halpern ve arkadaşları tarafından yürütülmüş olup atipik nevüsler 4 mm'nin üzerinde çapa sahip, maküler komponenti ve renk çeşitliliği barındıran düzensiz ve belirsiz sınırlı lezyonlar olarak tariflenip rölatif risk 8.8 olarak hesaplanmıştır.<sup>11</sup> Garbe ve arkadaşlarının Almanya'da yaptığı bir çalışma ise atipik nevüsleri tanımlamak için beş kriterden üçünün gerekliliğini vurgulamıştır: 5mm'nin üzerinde çap, düzensiz sınırlar, belirsiz sınırlar, renk çeşitliliği ve maküler ile papüler komponentlerin birlikteliği. Bu çalışmada rölatif risk 7 olarak saptanmıştır.<sup>12,13</sup>

## Atipik Nevüslerde Takip ve Tedavi

Atipik nevüsler melanom prekürsoru olmaktan çok melanom risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Çoğu melanom de novo gelişmekte ve bu nedenle de atipik nevüslerin eksize edilmesi sonrasında da atipik nevüslü hastalarda melanom riski devam etmektedir. Tüm bu sebepler göz önüne alındığında atipik nevüsleri profilaktik olarak eksize etmeye gerek yoktur.<sup>1</sup>

Dermoskopik muayenede rahatsız edici bulguların saptandığı, displastik olarak tanımlanan nevüslerde 2-3 mm cerrahi sınır ile eksizyon önerilmektedir. Bu lezyonları eksize etmemizdeki amaç melanoma in situ lezyonlarını ekarte etmektir.<sup>1,2</sup> Böyle bir lezyon eksize edildikten sonra patolojide şiddetli atipi saptanması durumunda re-eksizyon gündeme gelebilir. Orta şiddette atipi gösteren lezyonlarda re-eksizyon ise tartışmalıdır. Orta şiddette atipi saptanan lezyonlarda cerrahi sınırların da pozitif olması durumunda çoğu dermatolog re-eksizyon yapılmasını gerekli görmektedir.<sup>14</sup> 127 displastik nevüsün re-eksizyonunun incelendiği bir vaka serisinde, sadece 2 vakada re-eksizyon sonrası tanıda değişiklik gözlenmiş ve bu 2 vaka da başlangıçta orta-şiddetli atipi şeklinde tanı almıştı; orta şiddette atipi tanısı alıp da re-eksizye edilen 52 lezyondan hiçbirinin tanısı değişmemişti.<sup>15</sup> İkinci bir çalışmada ise 1809 hafif ve orta şiddette atipi içeren lezyondan 765 tanesinde pozitif cerrahi sınır saptanmış olup 495 tanesi re-eksizye edilmiş, bu lezyonlardan sadece bir tanesinde tanıda anlamlı değişiklik saptanmıştı.<sup>16</sup> Özetle orta şiddette atipi gösteren nevüs-

lerin re-eksize edilmesi tartışmalıdır ve yapılan çalışmalar re-eksizyonun anlamlı olduğunu kanıtlamamıştır.

Multipl atipik nevüsü olan hastaların dermoskopik takipleri konusunda bir fikir birliği olmamakla birlikte genel görüş hastaların altı ay ile bir yıl ara ile dermatolojik muayeneden geçmesi yönündedir. Bunun yanı sıra, hastaların da düzenli olarak kendi kendini muayene etmesi gerekir. Kendi kendine muayenenin özellikle önem kazandığı hasta grubu ise çok sayıda atipik nevüsü olanlar, soygeçmiş veya özgeçmişinde melanom öyküsü olanlardır. Bu gruptaki hastaların güneş koruyucu krem kullanımı konusunda da bilinçlendirilmesi ve gerekli özeni göstermesi gerekmektedir.<sup>1</sup>

## Sonuç

Atipik nevüsler banal nevüsler kadar sık görülmemesine rağmen kütane melanom riskinde artışa sebep olabilmesi nedeniyle önemli dermatolojik oluşumlardır. Atipik nevüslerin dermoskopik incelemelerinde atipik/irregüler pigment ağı; düzensiz dağılmış ve düzensiz şekilli kahverengi globül ve noktalar; ve regresyon alanları gözlenebilir ve bu durumda displastik nevüs adını alırlar.<sup>1</sup> Dermoskopik muayenede rahatsız edici bulguların saptandığı nevüslerde 2-3 mm cerrahi sınır ile eksizyon önerilmektedir.<sup>1,2</sup> Multipl atipik nevüsü olan hastaların dermoskopik takipleri konusunda genel görüş hastaların altı ay ile bir yıl ara ile dermatolojik muayeneden geçmesi ve düzenli olarak kendi kendilerini muayene etmeleri yönündedir.<sup>1</sup>

## Kaynaklar

1. Benign Melanocytic Proliferations and Melanocytic Naevi. (2016). Rook's Textbook of Dermatology Sussex, UK: John Wiley & Sons pp. 42-47
2. Bologna, JL. Benign Melanocytic Neoplasms. In Bologna Dermatology Elsevier 172-176
3. Tucker MA, Halpern A, Holly EA, ve ark. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. JAMA 1997; 277: 1439-1444.
4. Shors AR, Kim S, White E, ve ark. Dysplastic naevi with moderate to severe histological dysplasia: a risk factor for melanoma. Br J Dermatol 2006; 155: 988-93.
5. Özdemir, F. Melanositik Nevüsler. Dermoskopi Atlası Ankara, Türkiye: Dünya Tıp Kitapevi 2018 108-119
6. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları A.B.D Fotoğraf Arşivi
7. Roush GC, Nordlund JJ, Forget B, ve ark. Independence of dysplastic nevi from total nevi in determining risk for nonfamilial melanoma. Prev Med 1988; 17: 273-279.
8. Nordlund JJ, Kirkwood J, Forget BM, ve ark. Demographic study of clinically atypical (dysplastic) nevi in patients with melanoma and comparison subjects. Cancer Res 1985; 45: 1855-1861.
9. MacKie RM, Freudenberger T, Aitchison TC. Personal risk-factor chart for cutaneous melanoma. Lancet 1989; 2: 487-490.

10. Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 459–468.
11. Halpern AC, Guerry D 4th, Elder DE. ve ark. Dysplastic nevi as risk markers of sporadic (nonfamilial) melanoma. A case-control study. *Arch Dermatol* 1991; 127: 995–999.
12. Garbe C, Buttner P, Weiss J. ve ark. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the central malignant melanoma registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 695–699.
13. Garbe C, Buttner P, Weiss J. ve ark. Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentiginos: multicenter case-control study of the central malignant melanoma registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 700–705.
14. Duffy KL, Mann DJ, Petronic-Rosic V, Shea CR. Clinical decision making based on histopathologic grading and margin status of dysplastic nevi. *Arch Dermatol* 2012; 148: 259–260.
15. Reddy KK, Farber MJ, Bhawan J. ve ark. Atypical (dysplastic) nevi outcomes of surgical excision and association with melanoma. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 928–934.
16. Strazzula L, Vedak P, Hoang MP. ve ark. The utility of re-excising mildly and moderately dysplastic nevi: A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 1071–1076.

## Dermatoskopi

# Saçlı Deri Dermoskopisi

Didem Altiner

## Giriş

Saç ve saçlı deri dermoskopisi trikoskopi olarak adlandırılır. Çok sayıda saç hastalığının teşhisi ve takibi için kullanışlı bir tekniktir. Çıplak gözle görülemeyen morfolojik yapıları tanınamıza izin veren hızlı ve noninvaziv araçtır. Trikoskopi paternleri dört grupta toplanabilir:

- 1. Folliküler Paternler;** sarı noktalar, iğne ucu şeklinde beyaz noktalar, kırmızı noktalar, mavi-gri noktaların bir hedef deseninde düzenlenmesi, keratotik tıkaçlar, gri-beyaz halolar, peripilar işaretler, boş folliküller, folliküler açıklık kaybı
- 2. İnterfolliküler Paternler;** skuamlar (interfolliküler, peripilar silindirler), damarlar (dallanmış damarlar, dev kapillerler, basit kırmızı döngüler, bükülmüş kırmızı döngüler), petek pigmenti, beyaz yamalar
- 3. Saç shaftı;** saç çapı çeşitliliği, kısa yeniden büyüyen saç telleri, daire kılları, saç püsküllenmesi, kırık saç, ünlem işareti kılları, uyarı tüyleri, kırık tüyler (monilethrix benzeri saçlar, cadaverized kıllar veya "siyah noktalar", soru işareti kılları, virgül tüyleri, alev telleri, tirbuşon kılları)
- 4. Saç derisi yoluyla saç kökleri;** steroidlere bağlı saçlı deri atrofisi, aplazia kutis konjenita, saçlı derinin eroziv püstülozu

Normal saçlı deri dermoskopisi; çoğunlukla iki veya üçlü gruplar halinde çıkan saçlar, interfolliküler kırmızı döngüler, dallanan kırmızı çizgilerle karakterizedir.

## Trikoskopi Araçları Ve Muayene Yöntemi

**Handyscope:** Mobil bağlantılı dermatoskop. iPhone 5S, 5, 6 ve iPod Touch için e modelleri polarize ve polarize edilmemiş, iPhone 4, 4S ve 3GS için eski modeller yalnızca polarize görüntülerin alınmasını sağlar. 20 × 'ye kadar büyütme sağlar.

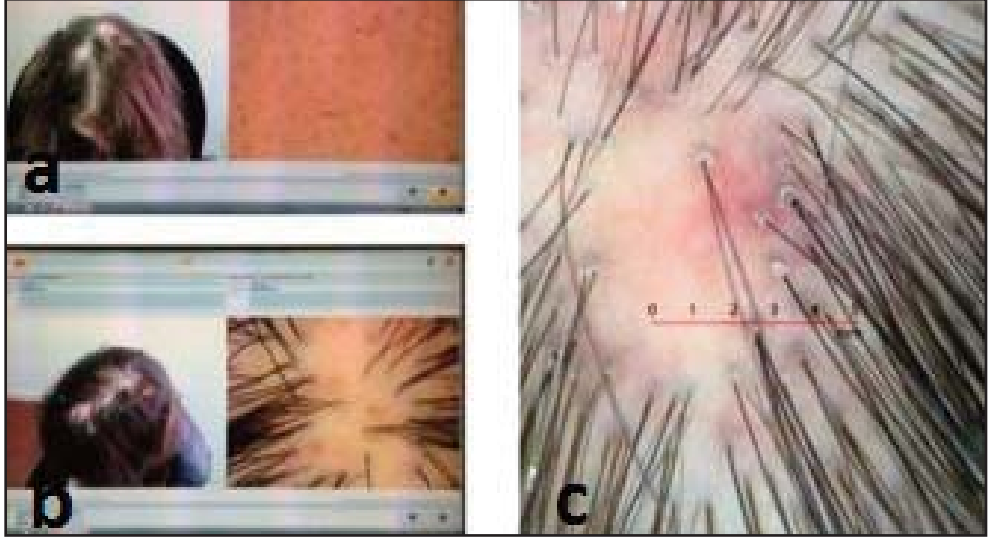
**Veox DermScope:** iPhone 4, 4S ve 5, iPod Touch ve iPad (2, 3, 4 ve air) için mobil bağlantılı dermatoskoptur. Polarize ve polarize edilmemiş aydınlatma modlarında çalışır, kontaklı polarize görüntüleme, 10 × büyütme, tek dokunma zumu, 30 × 'lik büyütme sağlar.

**Dermlite el dermatoskopu:** iPhone 4, 4S, 5, 5S ve 6, iPad 3, Air ve Mini ve Samsung Galaxy için bir bağlantı kiti vardır. 10 × büyütme, dijital bir kamera ile bağlanarak optik zoom lensiyle 30 × büyütme sağlar (Resim 1a,b,c).<sup>1</sup>

---

Doç. Dr. Didem Altiner İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir.  
E-Posta: didemaltiner@yahoo.com





**Resim 1.** Yama alopesinin dermoskopik değerlendirilmesi: Folliküler açıklıklara karşılık gelen sarı noktalar, skatrisyel olmayan alopesiyi (a), folliküler açıklıkların bulunmaması, skatrisyel alopesiyi (b) düşündürür. Polarize dermoskopi peripilar silindirleri tanımlamak için kullanılır (c).

**FotoFinder videodermatoskop:** 20 × 'den 70 ×' e kadar büyütme, videokameraya sahip polarize edilmemiş immersiyon dermoskopi sistemidir. Görüntüler monitörde görselleştirilir kişisel bilgisayarda saklanır. Polarize dermoskopi için polarizasyon kiti vardır.

**Folliscope:** Otomatik dijital phototrichogram sistemi, bilgisayar ve ekrana bağlı basit USB bağlantı tabanlı cihazdır. Saç yoğunluğu, çapı ve farklı saç tiplerinin oranları gibi parametreleri otomatik ölçer.

**Diffüz/paternli alopesilerde;** merkezi bölüm sonrası verteks, orta ve frontal kafa derisi ve kontrol olarak oksipital kafa derisi muayene edilmelidir. Yama alopesilerde; yamanın ortası ve çevresi incelenmeli, skuamlar ve peripilar silindirler için polarize dermoskopi kullanılmalıdır.

Marjinal alopesilerde, vellus kıllarının varlığı ve yokluğunu değerlendirmek için saç çizgisini değerlendirmek önem arzeder. Skuamlar ve peripilar silindirler için polarize dermoskop kullanılmalıdır. Kalıtsal saç shaft bozukluklarındaysa; oksipital kafa derisi, kaşlar ve kirpikler değerlendirilmelidir. Edinilmiş saç shaft bozukluklarında; çekme / koparma testi ile elde edilen distal shaft ve saç parçalarını incelenmelidir. Polarize dermoskopi daha iyi görüntü sağlamaktadır.

## A. Sikatriyel olmayan alopesiler

### 1. Erkek Tipi Saç Dökülmesi/Androjenetik Alopesi (AA)

Erkeklerde saç dökülmesinin en yaygın biçimidir. Saçın çapı, uzunluğu ve pigmentasyonunda ilerleyici azalma olur. Androjene bağımlı kafa derisi bölgelerine sınırlı saçlarda inceleme izlenir.

Dermoskopide: Saç çap çeşitliliği (>% 20 AA için tanısıl), kısa vellüs tüyleri, iğne ucu şeklinde beyaz noktalar, peripilar işaretler (yeni çıkan saç shaftının etrafındaki folliküler ostiyumda yaklaşık 1 mm çapında kahverengi depresif bir halo varlığı) sarı noktalar ve kafa derisi pigmentasyonu (bal peteği paterni) görülür (Resim 2a-b).<sup>2</sup>



**Resim 2.** Saç çap çeşitliliği (>% 20 AA için tanısıl), kısa vellüs tüyleri, iğne ucu şeklinde beyaz noktalar, peripilar işaretler (yeni çıkan saç shaftının etrafındaki folliküler ostiyumda yaklaşık 1 mm çapında kahverengi depresif bir halo varlığı) sarı noktalar ve kafa derisi pigmentasyonu (bal peteği paterni) görülür

### 2. Kadın Tipi Saç Dökülmesi

Kadınların %50'ye yakını etkiler. Saçın çapı, uzunluğu ve pigmentasyonunda ilerleyici azalma olur. Androjene bağımlı kafa derisi bölgeleriyle sınırlı ya da yaygın saç incelmeleri izlenir.

Dermoskopide: Saç çap çeşitliliği, peripilar işaretler, sarı noktalar ve frontal kafa derisinde kısa vellus kılları, kafa derisi pigmentasyonu, iğne ucu şeklinde beyaz noktalar, fokal atrichia mevcuttur (Resim 3a-b).<sup>3</sup>

### 3. Alopesi Areata

Genetik olarak yatkın bireylerden oluşan T hücre aracılı otoimmün hastalık olup, tüm saçlı deriyi veya tüm vücut kıllarını etkileyebilecek tek / çoklu saç kaybının izlendiği yamalar şeklinde izlenir.



**Resim 3.** Saç çap çeşitliliği, peripilar işaretler, sarı noktalar ve frontal kafa derisinde kısa vellus kılları, kafa derisi pigmentasyonu, iğne ucu şeklinde beyaz noktalar, fokal atrichia mevcuttur

Dermoskopi: Sarı noktalar, ünlem işareti tüyleri (kırık saçlar), distrofik tüyler, siyah noktalar, alev kılları, kısa yeniden büyüyen minyatürize saç kılları, daire tüyleri, pseudo-monilethrix (birkaç tüy ile sınırlı olan saç shaftında çoklu kısıtlamalar), caudability (genişleyen yamaların periferinde saç shaftının proksimal daralması) mevcuttur (Resim 4a-c).<sup>4</sup>

#### 4. Akut Telogen Effluvium

İncelme olmaksızın şiddetli saç dökülmesinden yakınmayla başvururlar. Saç yoğunluğu normal veya azalmıştır. Androjenetik alopesinin başlangıcını hızlandırır veya seyirini zorlaştırır.

Başlangıcından 2-4 ay önce tetikleyici faktör (ilaçlar, sistemik hastalıklar, doğum, kilo kaybı, beslenme yetersizlikleri ve inflamatuvar saç derisi bozuklukları) mevcuttur. Çekme testi, telogen kılların çekilmesi ile pozitiftir.

Dermoskopi: Spesifik özellik göstermediğinden teşhis için yararlı değildir. Kısa saç telleri belirgindir.

#### 5. Kronik Telogen Effluvium

Orta yaş kadınlarda saç dökülmesi ve bitemporal incelmeden yakınma mevcuttur. Saç kütlesi normal görünmesine rağmen, hastaya göre önemli ölçüde azalmıştır. Çekme testi; negatif, mikroskopiye telogen tüyler gösterilir. Dermoskopiye: Normal kalınlıkta ve saç sapı (shaftı) değişkenliği olmayan kısa saç tüyleri izlenir.

#### 6. Trikotillomani

Çocuklarda en sık görülen kronik kompulsif bozukluktur. Kafa derisinde tek / çoklu düzensiz alopesik yamalar şeklinde izlenir. Kaşları ve / veya kirpikleri de etkileyebilir. Alopesik yamalar farklı uzunluklarda kırık saçlarla kaplanmıştır.

Dermoskopiye: Kırık kıllar, siyah noktalar, soru işareti tüyleri, uzunlamasına bölünmüş kısa kıllar (hamburger işareti), alev kılları, saç tozu, sarı noktalar izlenir. Alopesi areatada izlenen ünlem işareti kılları yoktur (Resim 5 a-b).<sup>5</sup>

#### 7. Dissekan selülit

Sıklıkla siyah erkekleri etkileyen folliküler oklüzyon bozukluğudur. Pürülan materyal boşalan sinüs traktlarına sahip multifokal ağırlı nodüllerle karakterizedir. Alopesi, hastalığın



**Resim 4.** Sarı noktalar, ünlem işareti tüyleri (kırık saçlar), distrofik tüyler, siyah noktalar, alev kılları, kısa yeniden büyüyen minyatürize saç kılları, daire tüyleri, pseudo-monilethrix (birkaç tüy ile sınırlı olan saç shaftında çoklu kısıtlamalar), caudability (genişleyen yamaların periferinde saç shaftının proksimal daralması) mevcuttur



**Resim 5.** Kırık kıllar, siyah noktalar, soru işareti tüyleri, uzunlamasına bölünmüş kısa kıllar (hamburger işareti), alev kılları, saç tozu, sarı noktalar izlenir. Alopesi areatada izlenen ünlem işareti kılları yoktur

erken dönemlerinde geri döndürülebilir iken uzun süredir devam eden lezyonlarda sikatris izlenebilir. Dermoskopide: Sarı noktalar, siyah noktalar ve keratotik tıkaçlar saptanır (Resim 6 a-b).<sup>6</sup>

## B. Primer sikatrisyel alopesiler

### 1. Liken Pilanopilaris

Sikatrisyel alopesinin en yaygın nedenidir. Şiddetli saçlı deri kaşıntısı hastalık şiddeti ile koreledir. Muayenede; multipl düzensiz sikatrisyel alopesik alanlar, perifolliküler eritem ve papüllerin izlendiği alopesik alanlarla çevrili follüküller şeklinde izlenir.

Dermoskopide: Follüküler açıklıkların yokluğu, peripilar silindirler, kırık tüyler, beyaz lekeler, kafa derisi eritemi, pili torti ve follüküler ostium etrafında hedef deseninde düzenlenmiş mavi-gri noktalar izlenir. Vellus kılları genellikle yoktur (Resim 7 a-b-c).<sup>7</sup>

### 2. Frontal Fibrozan Alopesi

Fronto-temporal saç çizgisinde ilerleyici geri çekilme-girintiye neden olan sikatrisyel alopesi tipidir. Çoğu zaman postmenopozal kadınları etkiler. Saç çizgisi kenarındaki kıl follüküllerinin hiperkeratozu, perifollüküler eritem, follüküler orifis kaybıyla birlikte band benzeri frontal alopesi mevcuttur. Kısmen veya tamamen kaş kaybı izlenebilir.

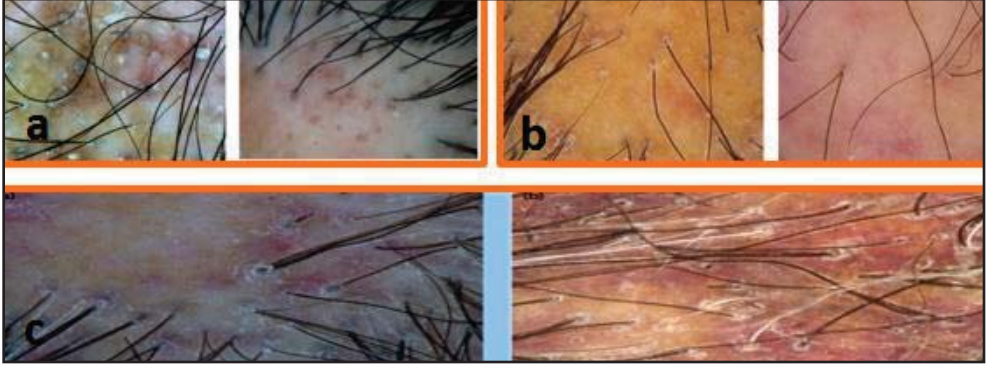
Dermoskopide: Follüküler açıklıkların olmaması, vellüs kıllarının olmaması, peripilar silindirler, kırık tüyler, siyah noktalar, pili torti öne çıkan özelliklerdir (Resim 8).<sup>5</sup>

### 3. Diskoid Lupus Eritematozus

Saçlı deri diskoid lupus eritematozusu (DLE) yaygın değil, kutan lokalizasyonlar ile ilişkilidir. Tekli veya çoklu alopesik yamalarla karakterizedir. Aktif hastalıkta; saçlı deride



**Resim 6.** Sarı noktalar, siyah noktalar ve keratotik tıkaçlar saptanır



**Resim 7.** Folliküler açıklıkların yokluğu, peripilar silindirler, kırık tüyler, beyaz lekeler, kafa derisi eritemi, pili torti ve folliküler ostium etrafında hedef deseninde düzenlenmiş mavi-gri noktalar izlenir. Vellus kılları genellikle yoktur

ödem, eritem, skuam, folliküler hiperkeratoz, atrofi ve telenjektazi görülür. Pigment kaybı; siyah saçlı deride yaygın izlenen bulgudur.

Dermoskopide: Folliküler açıklıkların kaybı, beyaz yamalar, peripiler silindirler, keratotik tıkaçlar, kırmızı noktalar, genişlemiş dallanan damarlar, koyu deride benekli desende mavi-gri noktalar görülür (Resim 9 a-b).<sup>6</sup>

#### 4. Follikülitis Dekalvans

Sikatrisyel alopsiyle sonuçlanan, saç derisinde kronik, ciddi, tekrarlayan inflamasyon bozukluğudur. Klinikte; papülopüstüler lezyonlar, eksudatif krustalı alanlar, sikatrisyel alopsi, tufted (küme şeklinde) follikülit izlenir. Sentrifugal progresyon tipiktir.

Dermoskopide: Kalın konsantrik skuamalarla çevrili püskül gibi küme şeklinde kıllar ile krustalı saçlı deri ödemi, halka şeklinde genişlemiş kapiller damarlar, birlikte ortaya çıkan altı veya daha fazla tüy kümesinin varlığı ve saç dökülmeleri görülür (Resim 10 a-b).<sup>4</sup>



**Resim 8.** Folliküler açıklıkların olmaması, vellüs kıllarının olmaması, peripilar silindirler, kırık tüyler, siyah noktalar, pili torti öne çıkan özelliklerdir



**Resim 9.** Folliküler açıklıkların kaybı, beyaz yamalar, peripiler silindirler, keratotik tıkaçlar, kırmızı noktalar, genişlemiş dallanan damarlar, koyu deride benekli desende mavi-gri noktalar görülür



**Resim 10.** Kalın konsantrik skuamalarla çevrili püskül gibi küme şeklinde kıllar ile krustalı saçlı deri ödemi, halka şeklinde genişlemiş kapiller damarlar, birlikte ortaya çıkan altı veya daha fazla tüy kümesinin varlığı ve saç dökülmeleri görülür

## C. Saç shaftı bozuklukları

### 1. Monilethrix

Saç shaftı kırılabilirliğinden kaynaklanan alopesi tipidir. Sürtünme bölgelerinde daha şiddetli izlenir. Otozomal dominant veya otozomal resesif geçişli olabilir. Oksipital bölgede folliküler keratozla karakterizedir.

Dermoskopide: Saç shaftında boncuklanma, düğüm noktası seviyesinde kopma ve etkilenen kıllarda farklı yönlerde bükülme gözlenir (Resim 11).<sup>6</sup>

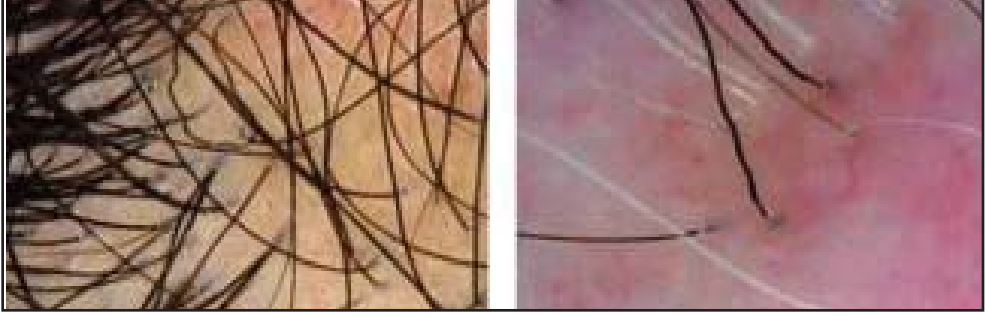


**Resim 11.** Saç shaftında boncuklanma, düğüm noktası seviyesinde kopma ve etkilenen kıllarda farklı yönlerde bükülme gözlenir

## 2. Pili torti

Normal saç derisinde ara sıra izlenen bir bulgudur. Saç şaft bozuklukları ve genetik sendromlu hastalarda sık izlenir. Sikatriyel alopesilerde de sıklıkla görülür.

**Dermoskopide:** Düz ve düzensiz kıvrılmış, bükülmüş saçlar saptanır (Resim 12).<sup>3</sup>



Resim 12. Düz ve düzensiz kıvrılmış, bükülmüş saçlar saptanır

## Kaynaklar

1. Ralph M. Trueb, Lidia Rudnicka, ve ark. Hair and scalp (trichoscopy). Atlas of Dermoscopy. Second edition. Edt.By. Ashfaq A. Marghoob, Josep Malvehy, Ralph P.Braun. p. 291-300.
2. Vincenzi C, Tosti A. Trichoscopy patterns. Dermoscopy of the hair and nails. Second edition 1-19
3. Tosti A. Normal scalp. Dermoscopy of the hair and nails. Second edition 21-22.
4. Vincenzi C, Tosti A. Instruments for scalp dermoscopy. Dermoscopy of the hair and nails. Second edition 25-26.
5. Vincenzi C, Tosti A. Nonscarring alopecias. Dermoscopy of the hair and nails. Second edition 29-47.
6. Tosti A. Primary scarring alopecias. Dermoscopy of the hair and nails. Second edition 50-68.
7. Tosti A. Hair shaft disorders. Dermoscopy of the hair and nails. Second edition 71-76

## Dermatoskopi

# Mukozal Dermatoskopi

**Sedat Akdeniz**

## Giriş

Mukozal pigmentasyonun en sık nedeni melanozistir. Mukozalarda nadir görülen melanomun erken dönem bulgularının benign melanozisten ayrımı zor olabilir. Dermatoskopik inceleme oral ve genital mukozaların pigmente lezyonlarının takip ve tanısında önemlidir.<sup>1,2</sup>

Oral melanotik maküller daha çok 40 yaş üzeri bireylerde görülüyor. En sık dudaklarda, daha az sıklıkta gingiva, bukkal mukoz ve damakta görülür. Oral mukozanın pigmente lezyonları ekzojen nedenli olarak diş tedavisinde kullanılan amalgam, ağır metaller ve si-garaya bağlı gelişebilir.<sup>1,2</sup>

Bazı sendromlarda oral mukozada pigmentasyon gelişebilir. Sistemik olarak kullanılan bazı ilaçlar mukozalarda pigmentasyona neden olabilir.<sup>3-5</sup> Çocukluk çağında görülen mukozal melanotik maküler lezyonlar görüldüğünde genodermatozlar düşünülmelidir.<sup>6-9</sup>

Mukozal melanomalar tüm deri melanomalarının %5'den azdır ancak damarsal ve lenfatik zenginliğinden dolayı daha agresif seyirlidirler.<sup>10</sup>

Mukozaların pigmente lezyonlarının değerlendirilmesi zordur çünkü lezyonların dermoskopik özelliklerini tanımlayan veriler azdır. Dermoskopun başlığı enfeksiyon riski nedeniyle polivinil klorid örtü (streç) ile kullanılmalıdır. Enfeksiyon riski için izopropil alkol ile dermoskop başlığının temizlenmesinin yeterli olduğunu bildiren çalışmalar vardır.<sup>11</sup>

Mukozal yüzeylerde en sık benign melanotik maküller görülür. Malign melanositik proliferasyonlar ile birlikte bazal hücreli kanser, skuamöz hücreli kanser ve seboreik keratoz gibi melanositik olmayan lezyonlar görülebilir.<sup>12,13</sup>

Genital mukozanın benign ve malign pigmente lezyonlarının klinik ve histolojik özellikleri benzerlik gösterir. Mukozal benign melanotik maküller bazal keratinositlerin benign hiperpigmentasyonudur. Melanositlerin sayısı normal veya hafif artmıştır ancak kümeler oluşturmamıştır. Genellikle doğurganlık yaşındaki bayanlarda görülür.<sup>14-17</sup>

Vulvar melanozis daha çok multiple asimetric maküller şeklindedir ancak tek lezyon şeklinde de görülebilir. Genellikle maküler lezyonlar kahverengi-siyah renkte, düzensiz kenarlı olup 1-10 mm arasında değişir.<sup>18-19</sup>

Lezyonlar labia minor ve labia major yerleşimli olabilir. Vulvar melanozis daha sık labia majorlarda görülürken melanoma daha çok labia minor yerleşimlidir.<sup>17</sup>

---

Prof. Dr. Sedat Akdeniz *Acıbadem Fulya Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.*

E-Posta: sedat.akdeniz@acibadem.com



Mukozal pigmentasyonun rengi pigment derinliğine bağlı olarak kahverengi, mavi, siyah olabilir. Mukozal alanlardaki pigmente lezyonların dermoskopik özellikleri derideki pigmente lezyonlardan farklıdır. Bundan dolayı pigmente lezyonların benign ve malign ayrımı daha zordur. Mukozal melanozis farklı dermoskopik patern özellikleri gösterebilir. Dermoskopik olarak homojen, globuler ve retiküler patern özelliklerini gösterir. Yapılan çalışmalarda görülen patern özellikleri farklılık göstermektedir. *Francesca* ve ark. maküler benign mukozal melanotik lezyonlarda paralel patern, yapısız alanlar paterni ve retiküler yapı benzeri paterni olarak 3 farklı patern tanımlamışlar.<sup>20</sup> *Angela* ve ark vulvar melanososis olgularında ringlike patern tanımlamışlar.<sup>21</sup>

Tanımlanan paternler noktasal globuler patern, homojen veya yapısız patern, ringlike patern, fingerprint-like patern, paralel patern, balık derisi benzeri patern, hifal patern şeklindedir. Mukozalardaki pigmente lezyonlar en sık ringlike patern özelliği gösteriyor. Ringlike patern multiple yuvarlak-oval yapılar, bazı alanlarda sınırları belirgin üzüm tanesi görünümündedir.<sup>22-23</sup>

Paralel patern linear ve kıvrımlı uzantular, çizgiler veya globuller şeklindedir. Bu patern fingerprint like patern özelliğinde olabilir. Genellikle epitelyal pigmentasyonu gösterir. Homojen veya yapısız patern difüz homojen kahverengi veya gri-mavi pigmentasyonu gösterir. Noktalı globuler patern benign mukozal melanotik makül ve melanositik nevuslarda gözlenir. Mukozal melanotik maküllerdeki dotlar (nokta) melaninin üst dermiste birikimi ile gelişiyor. Melanositik nevuslardaki dot ve globuler yapılar ise pigmente melanosit veya melanofajların agregasyonu sonucu gelişir. Homejenöz patern yapısız alana karşılık gelişir.<sup>20</sup>

Balık derisi benzeri patern ve hifal patern mukozal melanotik lezyonlarda gözlenir, ring benzeri paternin bir varyantıdır. Bu paternler histopatolojik olarak bazal tabakada rete ridgelerin hiperpigmentasyonu ve dermal papillarda daha az veya pigment yokluğuna bağlı olarak gelişiyor.<sup>20-21</sup>

Ring benzeri patern ile birlikte balık derisi benzeri ve hifal paternler mukozal melanotik maküllerde ayırt edici özelliktedir. Dermoskopik olarak görülen paralel patern, dotlar, globuller ve ring benzeri patern pigmente mukozal lezyonlar için spesifik olup benignite göstergesidir. Benign mukozal melanotik lezyonlarda sık olarak görülen homojenöz patern mukozal melanomda da görülüyor. Homojenöz patern özelliği gösteren büyük lezyonlarda birden fazla renk veya gri-mavi renk görülmesi durumunda melanom ayrımı için biopsi endikasyonu vardır.<sup>23-25</sup>

Bu nedenle mukozal melanomlarda erken tanı daha fazla önem kazanıyor. Dermoskopi ile pigmente deri lezyonlarının tanısı çok iyi gelişmiş olmasına rağmen pigmente mukozal lezyonların dermoskopik algoritması tam olarak tanımlanamamıştır.

Yapılan çalışmalarda deri için kullanılan ABCD kuralı, Menzies yöntemi mukozal melanomalraın tanınmasında yüksek sensitivite (%62-100) ve spesifite (%94-100) göstermiştir. Derideki pigmente lezyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan algoritmaların mukozal pigmente lezyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilir.<sup>23</sup>

## Kaynaklar

1. Hedin CA, Axell T. Oral melanin pigmentation in 467 Thai and Malaysian people with special emphasis on smoker's melanososis. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 8-12.

2. Greenberg M, Glick M. Burkets oral medicine diagnosis and treatment. 10th ed. Hamilton, Ontario: B. C. Decker; 2003. pp. 126–136.
3. Gaeta GM, Satriano RA, Baroni A. Oral pigmented lesions. *Clin Dermatol* 2002; 20: 286-288.
4. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RC, editors. *Oral Pathology. Clinical Pathologic Correlations*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders 2009;
5. Anil Kumar N, Divya P. Adverse drug effects in mouth. *International Journal Of Medical And Applied Sciences* 2015; 4: 82–91.
6. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, ve ark. Peutz-Jeghers syndrome: A systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010; 59: 975-986.
7. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: Diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4041-4016.
8. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. LEOPARD syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 13.
9. Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Condon LM, Burke BA. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 44: 307-314.
10. Froix AJ, Salti GI. Primary malignant melanoma of the lip. *J Surg Oncol* 2003; 84: 7–9.
11. Bombonato C, Longo C, Piana S, Moscarella E. Dermoscopy and confocal microscopy patterns of mucosal melanosis. *Pigment Int* 2017; 4: 21-28.
12. Murzaku EC, Penn LA, Hale CS, Pomeranz MK, Polsky D. Vulvar nevi, melanosis, and melanoma: An epidemiologic, clinical, and histopathologic review. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 1241-1249.
13. Heller DS. Pigmented vulvar lesions: A pathology review of lesions that are not melanoma. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: 320-325.
14. Rock B. Pigmented lesions of the vulva. *Dermatol Clin* 1992; 10: 361-370
15. Elder DE. Precursors to melanoma and their mimics: Nevi of special sites. *Mod Pathol* 2006; 19: S4-20
16. Hosler GA, Moresi JM, Barrett TL. Naevi with site-related atypia: A review of melanocytic naevi with atypical histological features based on anatomic site. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 889-898.
17. Ferrari A, Zalaudek I, Argenziano G, ve ark. Dermoscopy of pigmented lesions of the vulva: A retrospective morphological study. *Dermatology* 2011; 222: 157-166.
18. Sison-Torre EQ, Ackerman AB. Melanosis of the vulva: A clinical simulator of malignant melanoma. *Am J Dermatopathol* 1985; 7: 51-60

19. Karney MY, Cassidy MS, Zahn CM, Snyder RR. Melanosis of the vagina: A case report. *J Reprod Med* 2001;46: 389-391.
20. Francesca M, Vincenzo DG, Antonio C ve ark. Dermoscopic features of mucosal melanosis. *Dermatol Surg* 2004; 30:1118-1123.
21. Angela F, Pierluigi B, Renato C ve ark. The ringlike pattern in vulvar melanosis. *Arch Dermatol* 2008; 144:1030-1034.
22. Ferrari A, Buccini P, Covello R, ve ark. The ringlike pattern in vulvar melanosis: A new dermoscopic clue for diagnosis. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1030-1034.
23. Lin J, Koga H, Takata M, Saida T. Dermoscopy of pigmented lesions on mucocutaneous junction and mucous membrane. *Br J Dermatol* 2009;161:1255-12561.
24. Wick MR. Prognostic factors for cutaneous melanoma. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 713-718.
25. Saida T, Kawachi S, Takata M ve ark. Histopathologic characteristics of malignant melanoma affecting mucous membranes: a unifying concept of histogenesis. *Pathology* 2004; 36: 404-413.

## Dermatoskopi

# Tırnak Dermatoskopisi

**Filiz Canpolat**

## Giriş

Dermoskopi, non-invaziv bir teknik olması nedeniyle tırnak pigmentasyonları, melanositik ve non-melanositik tırnak tümörleri, tırnağın inflamatuvar, travmatik ve infeksiyöz hastalıklarının tanısında kolay uygulanabilen ve faydalı bir yöntemdir.<sup>1</sup> Tırnak dermoskopisi (onikoskopi) hem polarize hem de nonpolarize dermoskoplar kullanılarak uygulanabilir. Muayenede tırnak plağı, tırnak plağının serbest kenarı, hiponisyum ve tırnak kıvrımlarına bakılmalıdır. Hasta tek bir tırnaktaki pigmentasyon için başvursa bile tüm tırnaklar muayene edilmelidir. Tırnak plağının nonpolarize kontak dermoskopisinde ara yüzey oluşturmak ve net görüntüleme açısından ultrason jeli kullanılırken, proksimal ve distal tırnak kıvrımı ve hiponisyumu incelerken alkol kullanılabilir. Polarize dermoskoplarda jel kullanmaya ihtiyaç duyulmaz.<sup>2</sup>

Bu yazıda tırnak pigmentasyonlarının nedenleri ve basamaklı tanısal algoritmadan bahsedilerek gereksiz biyopsi alınmaması amaçlanırken, hangi durumlarda maligniteden şüphelenilmesi gerektiği vurgulanacaktır.

## Melanonişi

Melanonişi, tırnak plağında pigmentasyon sonucu oluşan durumdur. Tırnak plağı yarı geçirgen keratinöz bir yapıya sahiptir ve normalde pigmente değildir. Tırnak plağı üzerindeki, içindeki veya tırnak yatağındaki pigment nedeniyle tırnaktaki renk değişikliği görülebilir. Tırnak üzerinde pigmentasyon, en sık uzun bantlar halinde yani longitudinal melanonişi şeklinde görülür. Tırnaktaki pigmente bir lezyon görüldüğünde aşağıdaki basamaklı algoritma takip edilmelidir (Şekil 1, 2).

1. Öncelikle pigmentasyonun melanosit orijinli mi (longitudinal melanonişi), non-melanositik (subungual hemoraji, infeksiyon) mi olduğu ayırt edilmelidir. Melanositik olanlarda longitudinal melanonişi görülürken, non-melanositiklerde devamlı olmayan renk değişikliği vardır.
2. Tırnaktaki longitudinal melanonişi varlığında öncelikle pigmente bant rengini değerlendirmek gerekir. Bant rengi griyse melanosit aktivasyonunu gösterir ve ileri inceleme gerektirmez.
3. Bant rengi kahverengi / siyahsa melanosit proliferasyonuna bağlıdır ve mutlaka benign / malign ayırımı yapılmalıdır. Şüpheli durumlarda patolojik değerlendirme gerekir.

---

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

4. Longitudinal melanonişide melanin birikiminin melanin aktivasyonuna mı melanosit proliferasyonuna mı bağlı olduğu ayırt edilmelidir.

Melanosit aktivasyonunda melanosit sayısında artış olmaksızın, tırnak matriks epitelinde melanin pigmentasyonunda artış görülür. Gebelik, etnik, travmatik, dermatolojik, sistemik veya iyatrojenik nedenlere bağlı pigmentasyon melanosit aktivasyonuna bağlı görülür. Melanosit aktivasyonunda gri, düzenli paralel çizgiler izlenirken, melanosit proliferasyonunda renk, kahverengi ve siyah olabilir.

5. Pigmentasyon, melanosit proliferasyonuna bağlıysa, benign lezyonlardan lentigo, nevüs veya malign melanom ayırımı yapılmalıdır.<sup>3,4</sup>

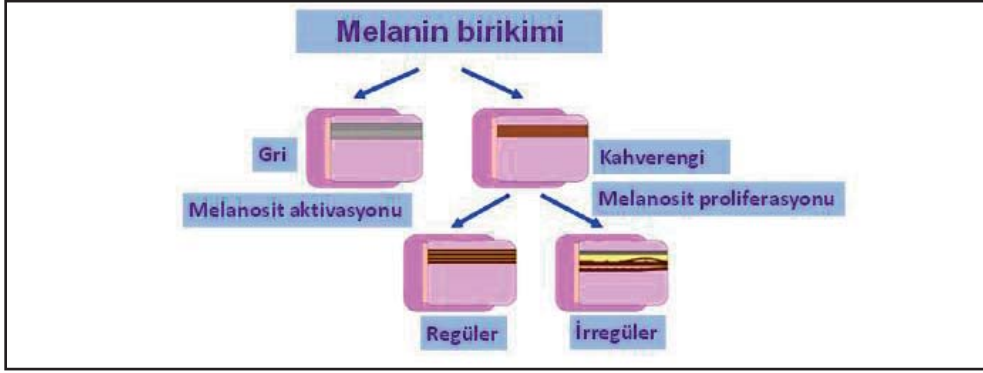
Tırnak pigmentasyonlarını incelerken tanıya ulaşmada kullandığımız dermoskopik yapılar ile tırnaktaki longitudinal melanonişide neden olan durumlar (Tablo 1,2)'de belirtilmiştir.

### a. Non-Melanositik Melanonişi

1. Subungual hemoraji (hematom): Tırnaktaki en sık görülen pigmentasyon nedenidir. Dermoskopiye kırmızıdan mavimsi siyaha kadar kanama noktaları tanıya yardımcıdır. Kanama noktaları iyi sınırlı nokta, globül veya leke şeklinde; taze kanama kırmızı, mor, mavi iken eski kanamalar kahverengi veya siyah olabilir. Proksimal kenar yuvarlak ve iyi sınırlıyken, distal kenarda lineer paralel yapılar görülür. Perifere doğru solma gözlenmesi ve ışınal çizgiler, proksimal uçta satelit globüller sık görülen dermoskopik özelliklerdir. Bazen proksimal subungual hematom şeffaf kütikülün altında görülebilir ve mikro-Hutchinson belirtisi ile karıştırılabilir. Bu durumda tırnak plağının uzaması takip edilebilir. Tırnak uzadıkça, hematom da distale doğru ilerler. İlerlemezse melanom açısından biyopsi yapılmalıdır.<sup>5,6</sup>

**Tablo 1.** Longitudinal melanonişide tanıya yardımcı dermoskopik yapılar

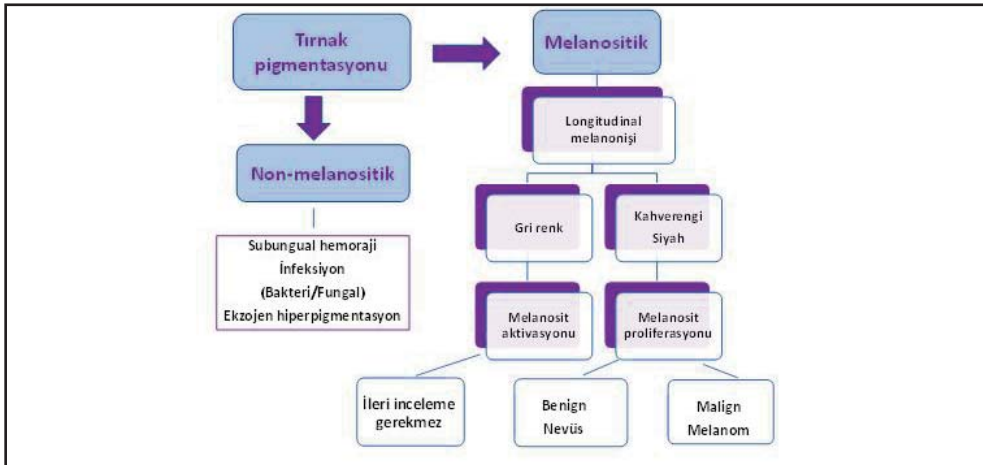
• Kanama noktaları (subungual hemorajiye bağlı yuvarlak kırmızı-mor globüller)
• Zeminde açık veya koyu kahve renk veya bantlar
• Düzenli ince çizgiler (melanositik hiperplazi)
• Düzensiz çizgiler (melanom)
• Gri zemin veya ince gri çizgiler (epitelyal melanin)
• Mikro-Hutchinson belirtisi (çıplak gözle görülmeyen kütiküler pigmentasyon, malignite göstergesi)
• Mikroskobik oluklar
• Granüler inklüzyonlar (ince gri veya kahverenkli noktalar melanosit orijinli olduğunu gösterir)



Şekil 1. Melanosit orijinli tırnak pigmentasyonlarının 2 basamaklı algoritması

## 2. Fungal Enfeksiyonlar

Sarı renk, beyaz-sarı streakler, subungual keratoz, ters trikülar patern (tırnak pigmentasyonunun distalde, proksimale göre daha geniş olması) görülür. Onikomikoza bağlı onikolitik alan pürüzlü proksimal kenar özelliği gösterir, tırnağın serbest kenarından başlayıp proksimale doğru ilerleyen beyaz-sarı longitudinal strialar ve tipik olarak spike olarak adlandırılan testere ucu benzeri çıkıntılar izlenir. Diğer daha nadir görülen özellikler ise, siyahımsı nokta ve globüller, splinter hemorajiler, tırnak plağında ayrılan mat homojen bir renk, tırnakta yeşil, sarı, turuncu ve kahverengi renkler (kromonişi), bitişik deride ve tırnak plağında kuruluk ve skuam şeklindedir. Travmatik onikolizde pürüzlü kenar yerine lineer bir kenar görülmesi ile onikomikozdan ayrılır.<sup>7-9</sup>



Şekil 2. Tırnak pigmentasyonu algoritması

**Tablo 2.** Tırnakta longitudinal melanonişiyeye neden olan durumlar

<b>a. Non-melanositik melanonişi</b>	<b>b. Melanositik melanonişi</b>
Subungual hemoraji	Lentigo/benign melanositik hiperplazi
	İlaçlar
Fungal enfeksiyonlar	Endokrin hastalıklar
	İnflamatuvar deri hastalıkları
Bakteriyel enfeksiyonlar	Travma
	Etnik tip tırnak pigmentasyonu
Ekzojen pigmentasyon	Non-melanositik tırnak tümörleri
	Melanositik nevüs
Sistemik hastalıkların tırnak tutulumu	Malign melanom

### 3. Bakteriyel Enfeksiyonlar

Psödomonas aeruginosa enfeksiyonunda, bakterinin subungual boşlukta veya dorsal tırnak plağında kolonize olması ve piyosiyanın pigment üretimine bağlı sarı-yeşil renk değişimi görülür (yeşil tırnak). Ayırıcı tanıda piyosiyanın veya piyoverdin içeren kimyasal solüsyonlara maruziyet düşünülmelidir. Hastanın hikayesi, paronişi ve onikoliz görülmesi psödomonas lehinedir.<sup>10,11</sup>

### 4. Ekzojen Pigmentasyon

Tırnak plağındaki pigment birikimi tırnakta renk değişimine neden olabilir. Nikotin, kına, gümüş nitrat, etakridinaldehit, saç boyaları gibi kimyasal ajanlar tırnakta diffüz ekzojen pigmentasyona yol açabilir.<sup>12</sup> Bir küret yardımıyla tırnak plağı kazındığında pigmentasyonun kalktığı görülecektir.<sup>2</sup>

#### b. Melanosit Orijinli Melanonişi

##### 1. Lentigo

Homojen longitudinal ince gri çizgiler ve zeminde açık kahveden koyu kahverengine kadar renk değişikliği görülebilir.<sup>1,12</sup>

##### 2. İlaçlar

Tırnakta en sık pigmentasyon yapan ilaçlar zidovudine (AZT), hidroksiüre ve minosiklin, antimalaryaller ve psorolendir. Bir veya birden fazla tırnak tutulabilir. Şüpheli ilaçtan 1-2 ay sonra ortaya çıkar. Dermoskopisi lentigo ile benzer. Düzenli kalınlık, aralık, renk ve paralellik gösteren ince longitudinal gri çizgilerden oluşan zeminde homojen gri renk görülür. Pigmentasyon proksimal tırnak kıvrımına yayılabilir.<sup>5,12</sup>

### 3. Endokrin Hastalıklar

Addison hastalığı, Cushing sendromu, hipertiroidizm, akromegali ve hamileliğe bağlı tırnakta pigmentasyon görülebilir. Dermoskopik özellikleri ilaca bağlı longitudinal melanonişi ile benzerlik gösterir.<sup>12</sup>

### 4. Travma

Tırnak yemek, ayakkabıya bağlı sürtünme, radyoterapi gibi nedenlere bağlı tırnakta pigmentasyon görülebilir. Tırnak yemeye bağlı dermoskopik özellikler, tırnak kıvrımında skuam ve krut, tırnak plağında kısılma ve hemoraji odakları görülmesidir.<sup>13,14</sup>

### 5. Etnik Tip Tırnak Pigmentasyonu

Multipl el veya ayak tırnağında tutulum görülür. Lentigo ile benzer özellikler gösterir.<sup>2</sup> karakteristik dermoskopik özelliği gri zemin ve ince düzenli gri çizgiler görülmesidir.<sup>5</sup>

### 6. Tırnak Psoriasis

Pitting, yağ damlası (tırnak plağı üzerinde pembe kırmızı oval renk değişikliği), onikoliz, splinter hemoraji, kan damarları, tırnak plağında kalınlaşma ve ufalanma, lökonişi, lunulada kırmızı noktalar görülebilir.<sup>15</sup> Psoriatik pittingin özelliği büyük ve derin yerleşimli olmasının yanı sıra şekil, büyüklük ve dağılımının da irregüler olmasıdır. Alopesi areatada görülen pitting ise daha yüzeysel, homojen dağılımlı, geometrik pitting şeklindedir.

### 7. Non-Melanositik Tırnak Tümörleri

Onikomatrikoma, glomus tümörü, onikopapilloma, Bowen hastalığı, dijital miksoid kist, pyojenik granulom ve viral sigillere bağlı tırnakta longitudinal melanonişi görülebilir. Non-melanositik tümör varlığında bütün longitudinal melanonişler biyopsi gerektirir.<sup>12</sup>

Onikomatrikoma matriksin nadir görülen benign tümörlerindedir. Klasik tetradı, unguall hiperkeratoz, splinter hemoraji ve tırnak plağında transvers ve longitudinal aşırı eğriliktir. Sık görülen dermoskopik özellikleri, longitudinal, paralel beyaz çizgiler, paralel lateral kenarlar, keskin lateral demarkasyon, splinter hemorajiler, koyu noktalar, serbest kenarda pitting ve kalınlaşmadır.<sup>13,16</sup> Distal kenarda ağaçkurduna benzer boşluk olması patognomoniktir.<sup>16</sup>

Glomus tümörü ellerin yumuşak tümörlerinin %1-5'ini oluşturur. Tırnak altında mavi mor, basınç ve soğukla beraber ağrılı, tırnak ünitesinin miyoarteriyel yapılarından kaynaklanan bir tümördür. Dermoskopide birbirinden ayrı lineer, irregüler, kırmızı veya mor noktalar ile küçük telanjiektaziler gibi vasküler yapıların görülmesi tanıda yardımcıdır. Tırnak plağının konveksite deformitesi, triangular distal onikoliz, eritronişi, lunula kaybı ve löko-ksantonişi görülebilir.<sup>17,6</sup>

Onikopapilloma distal matriks/tırnak yatağından kaynaklanan benign tırnak tümörüdür. Dermoskopik olarak longitudinal eritronişi en sık görülen bulgu olmakla birlikte longitudinal lökonişi veya melanonişi ve splinter hemorajiler de görülür. Splinter hemorajiler, distalde fissürlenme ve subungual keratotik kitle dermoskopide görülebilen diğer bulgulardır. Splinter hemorajinin serbest kenar dermoskopisinde de görülmesi tipiktir ve travmatik splinter hemorajiden ayırt edici bir bulgudur. Tırnak plağının distali longitudinal



yarılma ve kama şeklinde çentiklenme gösterir. Dermoskopide tırnak plağının serbest kenarında subungual keratotik kitle kesin tanı için bir ipucudur.<sup>6,18</sup>

Bowen hastalığı (in situ skuamöz hücreli karsinom) klinik olarak lateral onikolize eşlik eden periungual veya subungual verrüköz plak ile karakterizedir ve yakın tırnak plağında melanonişi bantı bulunur. Karakteristik olarak lineer düzenlenmiş kahverengi gri noktalar görülebilir.<sup>19,20</sup>

Dijital miksoid kist, sıklıkla distal interfalangeal eklem veya proksimal tırnak kıvrımını tutar. Sinovial sıvının eklem kapsülü içine sızmasıyla oluşur. Dermoskopide lezyona kompresyon yapılmadan bakılırsa dallanan damarlar, noktasal, lineer, polimorfik damarlar şeklinde vasküler patern görülür. Kompresyon sonrası dermoskopide parlak beyaz translusen bir yapı ve damarlanmada azalma görülür.<sup>21,22</sup>

Piyojenik granulom dermoskopisinde sıklıkla periferde beyaz yakalık ile birlikte kırmızı homojen bir alan, damarsal yapılar ve eski lezyonlarda lezyon ortasında kesişen tren rayına benzer beyaz bantlar görülebilir. Benzer dermoskopik özellikleri nedeniyle amelanotik melanomdan ayırt edilmesi zor olabilir.<sup>23,24</sup>

Viral siğil tanısı çoğu kez klinikle konulsa da, dermoskopi şüpheli durumlarda tanıyı kesinleştirmede yardımcı olabilir. Lezyonun dermoskopisinde tipik olarak düzenli mikropapüller ile iyi sınırlı hiperkeratotik ve sert lezyonlar, papiller dermisteki dilate ve tromboze kapillerlere bağlı küçük siyah noktalar görülür.<sup>19,20</sup>

## 7. Melanositik Nevüs

Dermoskopik olarak zemindeki çizgilerde renk, genişlik, aralık ve paralellik açısından düzenli bir patern ile kahverengi siyah renkte bantlar görülür.<sup>23-25</sup> Siyah bantın şeffaf kütikül boyunca görülür olması yani psödo-Hutchinson belirtisi tırnak matriks nevüslerinde sık görülen bir bulgudur hem benign hem malign durumlarda görülebilir.<sup>26</sup> Çocuklarda görülen melanositik nevüslerde kahverengi-siyah bantlarda sıklıkla irregüler patern görülebilir. Bantlar değişik renk ve kalınlıkta olabilir, sıklıkla paralellik kaybı görülür ve pigmentasyon tüm tırnağı tutabilir.<sup>27</sup> Çocukluk döneminde longitudinal melanonişi, tedavisiz bırakılıp periyodik olarak düzenli takip edilmelidir. Ancak çocuklarda, tüm tırnağı kaplayan siyah renkte pigmentasyon varlığında biyopsi önerilir.<sup>14</sup> Psödo-Hutchinson belirtisinin görülebildiği diğer durumlar (Tablo 3)'de belirtilmiştir.<sup>28</sup>

**Tablo 3.** Psödo-Hutchinson belirtisinin görülebildiği durumlar

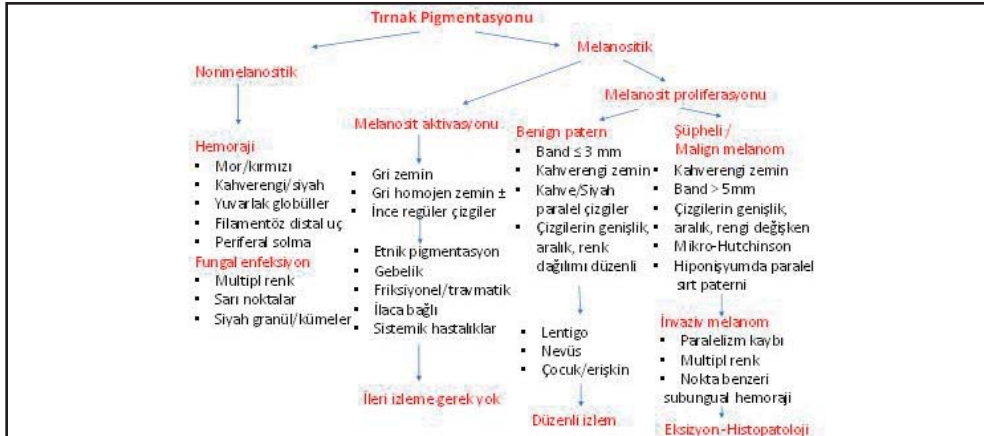
Addison Hastalığı
AIDS
Bowen hastalığı
İlaca bağlı pigmentasyon
Laugier Hunziker Sendromu
Malnutrisyon
Tırnak matriks nevüsü
Peutz-Jegher Sendromu
Etnik tip pigmentasyon (Fototip 4-5)
Radyoterapi
Travma

## 8. Malign Melanom

Tırnak melanomu en sık el başparmağı, işaret parmağı ve ayak başparmağında görülür. Longitudinal kahverengiden siyaha kadar olan çizgiler düzensiz renk, aralık ve kalınlıktadır. Çizgilerde ani sonlanma görülebilir, paralelliği bozuktur. Hızlı büyüyen melanomlarda pigmente bantın genişliği proksimalde distale göre daha kalındır, >3 mmden büyük bantlar görülür.<sup>1,28</sup> Zeminde kahverengilik vardır. Maligniteyi destekleyen bir bulgu olan, klinik olarak görülmediği halde dermoskopik olarak kütikul pigmentasyonu görülmesi yani mikro-Hutchinson belirtisi pozitifdir. Lateral tırnak kıvrımları da dahil, periungual deride ve hiponışyumda da pigmentasyon görülebilir. Hiponışyumda paralel sırt paterni görülür. Her malign lezyonda olması şart değildir. Varlığında insizyonel biyopsi yapılmadan etkilenen tüm tırnağın çıkarılması gerekir.<sup>29,30</sup> Melanomda ayrıca, tırnak plağında fissürleşme, mikroskobik oluklanma veya yıkım görülebilir. Sütlü kırmızı alanlar ile polimorfik vasküler patern ve kanama noktaları, tırnakta distrofi, ülserasyon görülebilir.<sup>31</sup>

Şüpheli durumda patolojik değerlendirme yapılmalıdır. Eksizyon, lezyonun tümünü göstermesi açısından biyopsi yapılmasına tercih edilir. 3mm veya daha küçük lezyonlarda punch biyopsi yapılabilir. Diğer durumlarda matriksin shave biyopsisi önerilir.<sup>30,32</sup> İrregüler patern gösteren her lezyondan biyopsi yapılmalıdır. Onun dışında dermoskopide görülen yapılardan bağımsız olarak, şu durumlarda maligniteden şüphelenilmelidir.<sup>4-6</sup> dekarda, tek bir parmakta izole pigmente band görülmesi, aniden tırnak pigmentasyonu gelişmesi, pigmentasyonda ani koyulaşma veya genişleme görülmesi, baş, işaret ve ayak başparmağında akkiz pigmentasyon, digital travma öyküsü zemininde çıkan lezyon, kişisel melanom öyküsü, tırnak plağında distrofi/ destrüksiyon ve Hutchinson belirtisi.<sup>28</sup>

Tırnak pigmentasyonlarında dermoskopik özellikler (Şekil 3)'de özetlenmiştir.



Şekil 3. Tırnak pigmentasyonlarında dermoskopik özellikler

## Kaynaklar

1. Lencastre A, Lamas A, Sa D, Tosti A. Onychoscopy. *Clin Dermatol* 2013; 31: 587.
2. Piraccini BM, Dika E, Fanti PA. Tips for diagnosis and treatment of nail pigmentation with practical algorithm. *Dermatol Clin* 2015; 33: 185-195.
3. Lencastre A, Lamas A, Sa D, Tosti A. Onychoscopy. *Clin Dermatol* 2013; 31: 587-593.
4. Tosti A, Argenziano G. Dermatoscopy allows better management of nail pigmentation. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1369-1370.
5. Ronger S, Touzet S, Ligeron C, ve ark. Dermoscopic examination of nail pigmentation. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1327-1333.
6. Haenssle HA, Blum A, Hofmann-Wellenhof R, ve ark. When all you have is a dermatoscope-start looking at the nails. *Dermatol Pract Concept* 2014; 4: 2
7. Piraccini BM, Alessandri A. Onychomycosis. A review. *J Fungi* 2015; 1: 30-43.
8. De Crignis G, Valgas N, Rezende P, Leverone A, Nakamura R. Dermatoscopy of onychomycosis. *Int J Dermatol* 2014; 53: e97-99.
9. Ohn J, Choe YS, Park J, Mun JH. Dermoscopic patterns of fungal melanonychia: A comparative study with other causes of melanonychia. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 488-493
10. Chiriac A, Brzezinski P, Foia L, Marincu I. Chloronychia: green nail syndrome caused by *Pseudomonas aeruginosa* in elderly persons. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 265-267.
11. Leung LK, Harding J. A chemical mixer with dark-green nails. *BMJ Case Rep* 2015; 2015: bcr2014209203.
12. Akay BN. El içi, ayak tabanı ve tırnak lezyonlarında dermoskopi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 64-71.
13. Grover C, Jakhar D. Onychoscopy: A practical guide. *IJDVL* 2017; 83: 536-549.
14. Piraccini BM, Bruni F, Starace M. Dermatoscopy of non-skin cancer nail disorders. *Dermatol Ther* 2012; 25: 594-602.
15. Yorulmaz A, Artüz F. A study of dermoscopic features of nail psoriasis.
16. Lesort C, Debarbieux S, Duru G, Dalle S, Poulhalon N, Thomas L. Dermoscopic features of onychomatricoma. A study of 34 cases. *Dermatology* 2015; 231: 177-183.
17. Maehara Lde S, Ohe EM, Enokihara MY, Michalany NS, Yamada S, Hirata SH. Diagnosis of glomus tumor by nail bed and matrix dermoscopy. *An Bras Dermatol* 2010; 85: 236-238.
18. Tosti A, Schneider SL, Ramirez-Quizon MN, Zaiac M, Miteva M. Clinical, dermoscopic, and pathologic features of onychopapilloma: A review of 47 cases. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 521-526.

19. Alessandrini A, Starace M, Piraccini BM. Dermoscopy in the evaluation of nail disorders. *Skin Appendage Disord* 2017; 3: 70-82.
20. Perruchoud DL, Varonier C, Haneke E.ve ark. Bowen disease of the nail unit: a retrospective study of 12 cases and their association with human papillomaviruses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1503-1506.
21. Tosti A. Nail tumors. In: *Dermoscopy of the hair and nails*, 2nd ed, Taylor & Francis Group, Boca Raton 2016. p182.
22. Salerni G, Gonzales R, Alonso C. Dermatoscopic pattern of digital mucous cyst: report of three cases. *Dermatol Pract Concept*. 2014; 4: 65-67.
23. Braun R, Oliviero M, Kolm I. ve ark. Dermoscopy: what's new? *Clin Dermatol* 2009; 27: 26-34.
24. John R, Izakovic J. Dermoscopy/ELM for the evaluation of nail apparatus pigmentation. *Dermatol Surg*. 2011; 27: 315-322.
25. Kawabata Y, Ohara K, Hino H. ve ark. Two kinds of Hutchinson's sign, benign and malignant. *J Am Acad Dermatol* 2001; 27: 315-322.
26. A, Hassam BE. Dermoscopy of pyogenic granuloma. *Pan Afr Med J*. 2017; 27: 110.
27. Zaballos P, Carulla M, Ozdemir F, ve ark. Dermoscopy of pyogenic granuloma: a morphological study. *Br J Dermatol*. 2010;163:1229-237.
28. Braun R, Baran R, Le Gal F. ve ark. Diagnosis and management of nail pigmentations. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 835-847.
29. Andre J, Lateur N. Pigmented nail disorders. *Dermatol Clin* 2006; 24(3): 329-39.
30. Tosti A, Piraccini B, de Farias D. Dealing with melanonychia. *Semin Cutan Med Surg* 20019; 28: 49-54
31. Phan A, Dalle S, Touzet S, Ronger-Savle S, Balme B, Thomas L. Dermoscopic features of acral lentiginous melanoma in a large series of 110 cases in a white population. *Br J Dermatol* 2010; 162: 765-771.
32. Di Chiaccho ND, Farias DC, Piraccini BM. ve ark. Consensus on melanonychia nail plate dermoscopy. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 309.

## Saç ve Tırnak Hastalıkları

### Kıl Şaftı Anomalileri

Serap Öztürkcan, Fatmagül Gülbaşaran

#### Giriş

Kıl shaftı anomalilerinde saçın renginde, yoğunluğunda, uzunluğunda ve yapısında değişiklik mevcuttur. Konjenital olabilir veya sonradan görülebilir. Shaft anomalisinde saç fibrillerinde ve kütikulada değişiklik olur ve saçlar taranmaz ve kırılğan bir hal alır. Hastalar kuru ve mat saçlardan yakınrlar. Kıl shaftı anomalileri lokal veya diffüz olabilir. Genetik yatkınlık veya eksojen faktörler kıl shaftı anomalilerine neden olabilir. Tedavide neden önemlidir. Kıl shaftını etkileyecek travmalardan uzak durulmalıdır. Bu makalede kıl shaftı anomalileri frajilite varlığına göre iki grup halinde gözden geçirilmektedir. İnsanlarda kıl shaftının üretimi, pilosebase ünitedeki biyolojik sinyallerin karmaşık bir orkestrasyonu ile gerçekleşir. Bu sinyaller döngüsel büyüme ve dinlenme dönemlerine neden olur. İç kök kılıfı, saç kütikülü, korteks ve büyük liflerde medullayı oluşturmak için saç döngüsü sırasında birçok farklı hücre tipi etkileşir. Bu hücre farklılaşması, major saç keratin genlerinin ekspresyonundan kaynaklanır. Folikülün büyüme fazı sırasında, veya anagende matriksin aktif olarak bölünen hücreleri, kıl shaftı oluşumu sürecini başlatır. Saç shaftının ana yapısal bileşeni olan saç korteksi, paralel olarak yönlendirilmiş ve hücreler arası matriks proteini tarafından bir arada tutulan interdijital keratinositlerden oluşur. Saç shaftı, bir çatı üzerindeki kiremitlere benzeyen üst üste binen hücreleri ile kütikül tabakası tarafından korunur. Kütikülde hasar olursa, maruz kalan saç korteksi hala bir arada bulunur, ancak çevresel hasara ve kırılmaya daha duyarlıdır. Saç shaftı, gücü, esnekliği, ve çevreye karşı direnci açısından benzersiz bir yapıdır. Bu yapıda çevresel ya da kalıtsal herhangi bir defekt optik, şekil ve güç gibi fiziksel özelliklerde değişikliklere yol açabilir. Bu özelliklerdeki bir değişiklik, güç değişikliği (kırılğanlık veya saç uzaması için yetersizlik), doku, görünüm ve şekillendirilebilirlikte değişim olarak klinik olarak fark edilir.<sup>1,2</sup>

Kıl shaftı anomalilerinde hastaların saç renginde, yoğunluğunda, uzunluğunda ve yapısında değişiklik mevcuttur. Shaft anomalisinde saç fibrillerinde ve kütikulada değişiklik olur ve saçlar taranmaz ve gevrek bir şekil alır. Hastalar saçlarının kuru ve mat olmasından yakınrlar. Kıl shaftı hastalıkları lokal veya yaygın olabilir. Genetik yatkınlık veya dış faktörler kıl shaftı anomalilerine neden olabilir.<sup>3,4</sup>

Kıl shaftı üç major bölgeden oluşur: medulla, korteks ve kütikül. Epitelial ve trikosit (saç) keratinleri, iki keratin gen grubu olarak haritalandırılmıştır –17q12-q21 yerleşimli asidik keratin kümesi ( tip I ) ve 12q11-q13 yerleşimli bazik keratin gen kümesi – ve bu nedenle kalıtsal kıl anomalileri çalışmaları bu gen bölgelerine odaklanmıştır. Bu yazıda yapısal kıl anomalileri iki geniş kategoriye ayrılmıştır; artmış kıl frajilitesi ile ilişkili olanlar ve olmayanlar<sup>3</sup>. Kıl shaftı anomalilerinin rutin ışık mikroskopisi ile analizinde, en iyi muayene ke-silmiş saç shaftının proksimal 2,5-5 cm kısmında yapılır. Kıl shaftları aynı zamanda elektron

---

Prof. Dr. Serap Öztürkcan, Uzm. Dr. Fatmagül Gülbaşaran, *Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Manisa, Tokat Devlet Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat.*

E-Posta: seralbercan@yahoo.com

mikroskopisi ile de muayene edilebilir ve düşük sülfür seviyelerini belirlemek için aminoasit analizleri de yapılabilir.<sup>1,3,4</sup>

## Artmış Kıl Frajilitesi ile İlişkili Yapısal Kıl Şaftı Anomalileri

### Kabarcıklı Saç

Bu karakteristik kıl şaftı anomalisi sıklıkla genç kadınlarda, düzgün olmayan, frajil lokalize saç alanları şeklinde görülür. Bu bölgedeki saçlar normalden daha düz ve serttir. Işık mikroskobu ile kıl şaftı; korteksi genişleten ve incelten irregüler yerleşimli kabarcıklar (baloncuklar) içerir.

Problem kötü çalışan kurutma makinaları kaynaklı sıcaklık benzeri travmatik saç bakım teknikleridir. Hasarlı kıl kesildiğinde, problem daha nazik bir saç bakım rutini ile çözülür.<sup>4</sup>

### Moniletriks

Moniletriks Yunan ve Latin kökenli “kolye saç” anlamına gelen bir kelimedir. Bu bozukluk değişken ekspresyonlu otozomal dominant modelde kalıtılır. Moniletriks 12q11q13 üzerindeki epitelyal keratin gen kümesine haritalanmış ve KRT86 ve KRT81 korteksi spesifik keratin genlerinde nokta mutasyonlar saptanmıştır. Ek olarak K83 ve desmoglein 4 ü kodlayan genlerde de mutasyonlar saptanmıştır.<sup>3</sup>

Saç frajilitesine ve distrofik alopesiye yol açan nadir görülen yapısal saç şaftı defekti olarak tanımlanmıştır. Saç şaftının bir tespah dizisi gibi olduğu moniletrikte bu görünüme yol açan eliptik nodlar mevcuttur. Bu nodlar arasında daha dar olan internodal alanlar mevcuttur. Saçlarda kırılma bu kısımlardan olmaktadır. Keratotik folliküler papüllerden kaynaklanan son derece kısa ve kırılğan saçlar ayırt ettiricidir. Etkilenmiş bireyler genellikle doğumda normal görünümlü saçlara sahip olup, ilk birkaç ay içinde bu saçlar yerlerini kısa, frajil, gevrek (kırılğan) saçlara bırakırlar. Genellikle skalp, tek etkilenen bölgedir. Ancak daha ciddi vakalarda kaş kirpik ve tırnak etkilenimi de ( en sık koilonişi ) olabilir. Perifolliküler eritem ve foliküler hiperkeratoz sık gözlenir. Bazen ileri yaşlarda başlayabilir. Genellikle ense ve oksipital bölgede yerleşmiştir. Bununla birlikte tüm vücut kılları etkilenmiş olabilir. Tipik olarak hastada alopesi mevcuttur ve kıl folikülde kalarak kaz derisi görünümüne yol açar. Beraberinde mental retardasyon, keratozis pilaris, sindaktili, diş ve tırnak anormallikleri hatta juvenil katarakta rastlanabilir. Aminoasit metabolizması anormalliği olup olmadığı tartışmalıdır ancak idrarda artmış aspartik asit ve arginin atılımı bildirilmiştir. Spesifik veya küratif bir tedavisi yoktur. Saç fiziksel ve kimyasal hasarlardan korunmalıdır. Sistemik vitaminler, griseofulvin, etretinat, L-sistein, minoksidil kullanılabilir. Topikal soyucular denenebilir. Yaygın tutulum varsa peruk takılması önerilebilir.<sup>4,5,6,7</sup>

### Psödomoniletriks

OD geçişli olan bu hastalıkta genetik olarak saç çok frajildir ve saç tarama, fırçalama ve diğer travmalarla kolayca kırılır. Mikroskopik incelemede düzensiz nodlar mevcuttur. Elektron mikroskopik incelemede bu nodal kısımlarda çökme olduğu gözlenir. Ayrıca şaftta 25-200 derece dönüş gözlenir. Keratozis pilaris yoktur. Normal saçın cımbız gibi bir materyelle travmatize edilmesi veya iki lam arasında ezilmesiyle meydana gelebilir. Bu yüzden bu durumun artefakt olduğu düşünülür.<sup>4</sup>

## Pili Torti

Pili torti yassılaşımiş kıl şaftının kendi aksı üzerinde 180 derece bükülmesi ile karakterizedir. Bükülmeler tipik olarak dardır ve gruplar halinde 3-10 bükülme şeklinde gözlenir ve bu, kıl şaftına pullanmış görünümünü verir.<sup>3</sup>

Klasik pili torti ektodermal anormallikler (keratozis pilaris, tırnak distrofileri, diş anormallikleri) ile ilişkili bir klinik sendromun parçasıdır. Saçlar doğumda seyrek ya da anormal formda olabilir ya da doğumda normal olup infantil dönemde kırılğan gevrek saçlara dönüşebilirler. İnfant dönemde saçlar frajildir ve alopesi gözlenir. Kadınlar ve sarışınlar daha çok etkilenir. Vücut kılları da seyrek olabilir ya da hiç olmayabilir. Işık mikroskop muayenesi yassılaşımiş saçta gruplaşmış bükülmeler gösterir. Puberte döneminde iyileşme gözlenebilir. Bu hastalığa nadiren tek başına rastlanır, genellikle birlikte olduğu sendromlar vardır.

Menkes hastalığı (trikopoliodistrofi) bakır metabolizmasının X-bağımlı resesif bozukluğudur. ATP7A mutasyonu ile bakır transport eden ATPaz bozukluğundan kaynaklanır. Bakır transportunu sağlayan ATP az defekti sonucunda dokularda bakır birikir. Saçlarda şiddetli düzeyde sülfürlü protein sentezi bozukluğu vardır. Etkilenmiş erkeklerde pili torti, ciddi psikomotor gerilik, büyümede gerilik, epileptik nöbetler ve diğer nörolojik anormallikler gözlenir. Ek bulgular; kısa tombul bir yüz, hamurumsu deri, diffüz kutanöz hipopigmentasyondur. Trikoreksis nodoza da, Menkes Hastalığında kıl şaftlarını etkileyebilir ve ek bir saç kırılğanlık nedenidir. Hastaların çoğunluğu erken yaşta kaybedilir. Klinik olarak saçlar yoğunluk açısından seyrek, depigmente, mat çelik yumağı şeklinde hissedilir. Şüphelenilen vakalarda, saçın yanı sıra serum bakır ve seruloplazminin değerlendirilmesi gerekir. Annelerde, kız kardeşlerde ve teyzelerde pili torti ve hipopigmentasyon; heterozigot kadın taşıyıcıları gösterir. Bakır verilmesi prognozu değiştirmez ve nörolojik hasarı azaltmaz, ancak pospartum verilen bakırhistidin ciddi nörodejenerasyonu önleyebilir veya iyileştirebilir. Muhtemelen OD kalıtımla geçtiği düşünülen Björnstad Sendromunda, BCS1L geninde mutasyondan kaynaklanana OR bir durum, pili torti ; sensorinöral işitme kaybı ile ilişkilidir; dolayısıyla pili tortili çocuklar erken işitme testlerine yönlendirilmelidir. Bazex sendromunda ise saç bulgusuna ek olarak hipotrikozis, bazal hücreli karsinom ve folliküler atrofoderma mevcuttur. X'e bağlı resesif geçişli olabileceği düşünülen Crandall sendromunda ise hipogonadizm ve sağırılık mevcuttur. Hipohidrotik ektodermal displazide ise yüz ve diş anomalilerine rastlanır. Pili tortinin spesifik bir tedavisi yoktur ancak saçın fiziksel ve kimyasal hasarlardan korunması esastır. Pili torti görülebilen diğer kalıtsal hastalıklar; juvenil maküler distrofilik hipotrikoz, Laron Sendromu (primer büyüme hormonu insensitivitesi), ektodermal displaziler, mitokondriyal bozukluklar, ve üre siklus defektleridir.<sup>4,5,6,7</sup>

Pili torti için tedavi mevcut değildir, ancak pubertede iyileşebilir. Geç başlangıçlı pili torti puberteden sonra, yamasal saçlı deri alopesisi şeklinde ortaya çıkmasına rağmen; kaş ve kirpik kılları çocuklukta kırıklar gösterebilir. Kazanılmış pili torti benzeri kıl şaftı bükülmeleri anoreksiya nervoza ve oral izotretinoin tedavileri ile de raporlanmıştır.<sup>1,3,4,5</sup>

## Trikoreksis İnvajinata

Sporadik olarak meydana gelen ve nadir görülen farklı bir saç şaftı anomalisidir. Normal saçta görülebilen veya diğer saç şaftı anomalileri ile birlikte olabilir veya sıklıkla iktiozis linearis sirkumfleksa ile ilişkili olarak Netherton sendromunun bir parçası olarak görüle-

bilir. Bozukluk SPINK5 geninde patojenik mutasyondan kaynaklanır. Atopi etkilenen bireylerde sıklıkla gözlenir. Saç anormalliği sıklıkla infantil dönemde belirginleşir ve kısa seyrek ve çok frajil saçlarla karakterizedir. korteksin defektif kornifikasyonu nedeniyle distal kıl shaftının, proksimal shaft içine intussusepsiyonundan oluşur. Tamamıyla keratinize ve sert distal shaft tam keratinize olamamış yumuşak shaftın içine invajine olur. Saçlar 3-4 cm'lik uzunlukta iken kırılmaya meyillidir. Genellikle çok az sayıdaki saç dramatik yapısal anormallikler gösterdiğinden tanı koymak için multipl saç incelemeleri yapılması gereklidir. Shaftın kırılması proksimal shaftı golf-sopası benzeri bir sonlanım ile bırakabilir. Erişkinlerde, saçlar iyileşme eğiliminde ancak kaş ve vücut kıllarındaki bambu deformiteleri kalabilmektedir. Netherton sendromu iktiyozis, atopik diatez, ve trikoreksis invajianata triadını içerir. Etkilenmiş saçlar genellikle kısa ve kırılındır. İktiyozis genellikle polisiklik iktiyozis linearis sirkumfleksadır, ancak lameller, vulgar veya X'e bağlı olabilir. Atopik diatez eritrodermayı içerebilir. Rekürren enfeksiyonlar, kısa boy, mental retardasyon nadir de olsa Netherton sendromunda bildirilmiştir. Netherton sendromu geni 5q32'de yerleşmiştir. Retinoidler ve fototerapi değerli olabilir ancak bu durum zaman zaman kendiliğinden iyileşebilir.<sup>3,4,5,6,7</sup>

### **Trikoreksis Nodosa**

En sık yapısal kıl shaftı anomalisidir, genellikle saç shaftının hasara karşı cevabı olarak karşımıza çıkar. Yıpranmış saç da denilebilir. Travmanın sıklık ve derecesi yeterli ise normal saçta da meydana gelebilir. Trikoreksis nodosa saç kırılmasına yol açan en sık saç shaftı defektidir. Mekanik veya kimyasal hasar bu cevabın oluşmasında rol oynar. Anomali, kıl shaftının kütikuler hücrelerine bir hasar sonucu ve izleyen hücreleri bir arada tutan inter-sellüler sement maddesinde hasara bağlı oluşur. Mikroskopik olarak etkilenmiş saçın kütikulasında yarıklık oluşur, ayrışma ile kortikal fibrillerde saçaklanma olur ve nodal şişlik meydana gelir. Kırılma bu bölgede olur ve mikroskop altında incelenirse adeta bir resim fırçasını andırdığı gözlenir. Işık mikroskopisinde; bireysel kortikal hücreler ve fragmanlarının birbiri içine geçmiş iki fırça ucu benzeri görünüm aldığı kıl shaftı fraktürü görünür. Trikoreksis nodosa kazanılmış veya konjenital olarak karşımıza çıkabilir. Çoğunlukla da kazanılmıştır. Trikoreksis nodosaya psödomoniletriiks, Netherton sendromu, trikotiodistrofi veya pili annulata rastlanabilir. Konjenital form doğumda veya yaşamın ilk aylarında ortaya çıkabilir. Tek başına veya foliküler hiperkeratoz ve diş-tırnak anormallikleri ile birliktelik gösterebilir. Konjenital formda altta yatan metabolik bir hastalık olabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Mental retardasyon ve ataksi ile birliktelik gösteren argininosüksinikasidüri de argininosüksinaz enzim defekti vardır. Argininosüksiniksasit prekürsörü nitrojen birikerek saçların daha kırılğan hale gelmesine yol açar. Tanı asidoz, hiperamonyemi ve düşük arginin ile desteklenir. Argininosüksinikasit sentazdaki defekte ise sitrülün birikmesi olur. Bu durumda da saç kırılındır. Edinilmiş trikoreksis nodosa hem distal hem de proksimalde olabilir. Proksimal kırılma Afriko-Amerikan kadınlarda daha siktır genellikle tekrarlayıcı kimyasal ve saç düzeltici işlemlere bağlı oluşur. Distal trikoreksis nodosaya beyazlarda ve Asya kökenlilerde sık rastlanır. Beyazlarda bıyık ve sakallarda gözlenirken, Asya kökenlilerde bu durum saçlı deride olur. Saçları sık fırçalama, arkaya tarama ve ara sıra perma yaptırmaya bağlı olabilir, bıyık bölgesindekiler sıklıkla kendiliğinden gelişir. Distal kazanılmış form kepek veya pedikülozis ile karışabilir. Bir olguda trikoreksis nodosanın hipotiroidiye eşlik ettiği bildirilmiştir. Tedavide konjenital veya kazanılmış olsun kimyasal veya fiziksel travmadan mutlaka kaçınılmalıdır.<sup>3,4,5,6</sup>



## Trikotiyodistrofi

Trikotiyodistrofi, kırılğan saçla beraber sülfür eksikliği olan saç ile karakterize otozomal resesif bir bozukluktur. Sülfür metabolizması ile ilgili enzim defekti vardır. Nöroektodermal kompleks için bir markerdir. Kılların mikroskopik muayenesinde kutikulanın olmadığı gözlenir, saç dalgalı, düzensiz görünümündedir, transvers kırıklar (trikoşizi) ve polarize ışık altında değişen açık ve koyu renkli bantlar gözlenir. Trikotiodistrofide trikoşizi ve triko-reksis nodosaya rastlanabilir. Bu duruma kaplan kuyruğu belirtisi de denilir. Saçlı deride sülfür içeren sistin, sistein gibi aminoasitler anlamlı derecede azalmıştır. Ancak serum ve idrar sülfür düzeyleri genellikle normaldir. Trikotiyodistrofi tanısı için , saçta düşük sülfür gösterilmesi ve şu bulgulardan birinin varlığı önerilmiştir; trikoşizis, polarize mikroskopta değişken açık ve koyu renkli bantlar, ya da elektron mikroskobunda olmayan ya da ciddi hasarlı kütikül.<sup>3,4</sup>

Dış etkenlerle de parsiyel edinilmiş trikotiodistrofi meydana gelebilir. Beraberinde lameller iktiyoz, koilonişi ve mental retardasyona rastlanabilir. Trikotiodistrofi ile ilişkili çeşitli sendrom kompleksleri vardır. Kırılğan saç, entellektuel bozukluk, fertilitede azalma ve kısa boyun mevcuttur. İngilizce anlamlarının baş harflerinden oluşan BIDS sendromu bunlardan birisidir. İktiyoz eklenmesi ile karşımıza IBIDS sendromu çıkar. Fotosensitivite ile beraber bu sendrom PIBIDS olarak adlandırılır. Trikotiodistrofili özellikle fotosensitivite ile alakalı olanların %50 kadarında artmış kanser riski olmaksızın ultraviole hasarının onarımında defekt vardır. Transkripsiyon faktörün DNA onarımı ve transkripsiyonu olmak üzere iki fonksiyonu vardır. Kseroderma pigmentozumda olduğu gibi DNA onarımında bozukluk varsa neoplazi meydana gelir, Trikotiodistrofide transkripsiyon bozukluğu varsa neoplazi gelişmez. Bu hastalar için günümüzde yararlı bir tedavi modeli yoktur. Ancak fotosensitif hastalar UV radyasyona hücrese cevaplar açısından değerlendirilmeli ve güneşten korunmaları için hastalar desteklenmelidir.<sup>1,3,4,5,6</sup>

Bazı hastalar aynı zamanda tremor, ataksi, spastisite, tırnak distrofileri, diş çürümelere, katarakt, kemik defektleri, ve immünyetmezlik gösterebilir. Trikotiyodistrofi foksiyonel olarak bağlantılı ve TFIH/XPB kompleksi ile ilişkilendirilen pek çok genetik defekt ile ilişkilidir.<sup>3,4</sup>

## Sabinas Sendromu

Meksikanın Sabinas Hidalgo bölgesinde yaşayan bazı kişilerde kırılğan saç, diş ve tırnak displazisi, mental retardasyon ve retinal pigmentasyon olması ile karakterizedir.<sup>4</sup>

## Marinesco-Sjögren Sendromu

Nadir rastlanan bu hastalık OR geçişli olup belirgin mental retardasyon, ataksi, dizartri, diş ve tırnak anomalileri , gelişme geriliği gösterir. Saçlı deri biopsisinde normal anajen foliküller ve iç kök kılıfında inkomplet keratinizasyon vardır.<sup>4</sup>

## Artmış Kıl Frajilitesi ile İlişkili Olmayan Yapısal Kıl Şaftı Anomalileri

### Kazanılmış Progresif Dolaşık Saç

Terim, kazanılmış saç kıvrılması ile seyreden pek çok durumu kapsamaktadır. En sık varyantında, genç erkek hastada kıvrılmış, kabarmış, mat saçlar frontotemporal bölgede, verteksde gözlenir ve androjenetik alopesiye ilerler. Saç incelmeye ile ilişkili olmayan lokalize ve diffüz formları da gösterilmiştir. Bazıları tarafından yünsü saç ile karıştırılan bu hastalıkta adolesan ve adult çağda başlaması diğerinden ayırıcı özelliğidir. Hastalık zamanla progresif olarak yayılmaktadır. Etiyolojisi bilinmez. Aşamalı olarak frontal, temporal, aurikular ve vertekste kıvrıcıklaşma ve saç renginde koyulaşma meydana gelir. Mikroskopik olarak saçlarda bükülme, kıvrılma görülür. Longitudinal oluklanma gözlenebilir.<sup>4,8,9</sup>

### Pili Annulati

Genellikle OD nadiren de OR geçişli ya da sporadik olan bu hastalıkta saç ışık mikroskopisinde incelendiğinde yansıyan ışık altında kıl shaftlarında parlak açık ve koyu bantlar gözlenir. Açık renkli aydınlık/parlak alanlar periyodik oluşmuş anormal hava-dolu kavite kümelerinden yansıyan ışıktan kaynaklanır. Elektron mikroskopisinde ise kütiküle ve kortekste gözlenen oyuklar koyu renkli alanları gösterir. Saçtaki bu açık ve koyu alanlar melanin içeriğindeki farklılıklardan da kaynaklanabilir. Saç klinik olarak normaldir ancak kum rengindedir. Alopesi areata ile birliktelik tanımlanmıştır.<sup>3,4,6</sup>

Klinik olarak psödopili annulati ışık mikroskopisinde benzer tablo gösterir. Ancak bu durum nonherediterdir ve saç shaftı korteks anomalisi göstermez. Burada saçın periyodik düzleşmesi ışığın açık bantlar şeklinde yansımaya yol açar.<sup>4</sup>

İki durum da primer olarak sarı saçlılarda gözlenir ve saç kırılması ile ilişkisizdir. Transvers ışıktandırmayla gerçek pili anulatide ışık ne şekilde vurursa vursun bant görülürken yalancı pili anulatide saç belirli pozisyonlarda iken görülür<sup>4</sup>. Prognozu iyidir zamanla hastalıkta artış olmaz.<sup>3,4,8,9</sup>

### Pili Bifurcati

Bu kıl shaftı anomalisi, kıl shaftının multiple irregüler aralıklarla shaft boyunca bifurkasyonu ve ayrı dallar oluşturması ve sonra tekrar birleşmesi ile karakterizedir. Her dal kendi kütikülüne sahiptir.<sup>3</sup>

### Pili Multigemini

Tek papilladan köken alan multiple kıl shaftlarını tanımlar. Her kıl shaftı kendi iç kök kılıfına sahiptir fakat tüm shaftlar ortak bir dış kök kılıfı ile çevrilidir. Multigemine kıllar sıklıkla sakal bölgesinde bulunur. Ayırıcı tanı trikostaz spinulosa ve bileşik folikülleri içerir.<sup>3</sup>

### Yünsü Saç

Mikroskopik olarak saçlar sıkıca dolanmıştır, eliptik yatay kesitler, aksiyal bükülmeler ve ara sıra trikoreksis nodosalar gözlenebilir. Saçın tamamında veya bir kısmında gözlenebilir.

Doğumda veya bebeklik döneminde gözlenebilir. Hastalığın dört tipi tanımlanmıştır. Herediter olan tipte geçiş OD dir. Kıl çapı azalmıştır, saçlar kırılımandır, kıl şaftında bükülme ve trikoreksis nodosaya rastlanabilir. Familial tipte geçişin muhtemelen OR olduğu düşünülmektedir. Ebeveynlerin normal olup kardeşlerin etkilenmiş olduğu olgular gözlenmiştir. Simetrik sınırlı allotrişi tipinin de ayrı bir sendrom olduğu düşünülmektedir. Skalp kenarlarındaki saçlarda kabalaşma ve kıvrıçlaşma gözlenir. Bu durumun androjenetik alopesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.<sup>3,4,8</sup>

Genetik geçişli olmayan yünsü saç nevusü tipinde doğumda sınırlı bir alanda gelişimsel defekt vardır. Buradaki saçlar diğerlerinden daha soluk ve incedir. Bu form oküler defektlerle birlikte olabilir. Yünsü saça sahip OD veya OR geçişli olan iki ailede palmoplantar keratoderma ve kardiak anomaliler olduğu bildirilmiştir. Beyaz-sarı ince saçlı sporadik bir varyant da rapor edilmiştir.<sup>3,4</sup>

### **Gevşek Anagen Saç Sendromu**

Saçlı deriye gevşek bağlanan ve çekilince kolaylıkla kopan anajen saçlarla karakterizedir. 2-9 yaş arasındaki kız çocuklarında sıklıkla rastlanır ve ailesel olgulara rastlanması OD geçişli olabileceğini düşündürmektedir.<sup>4</sup>

Klasik prezentasyonu; genç kadın hastada, nadiren kesim gerektiren, diffüz ya da yamalı alopesi olan, saç fragilitesinde artış olmayan açık sarı kısa saçlar şeklindedir. Erkekler ve koyu-renk saçlı çocuklar da etkilenebilir. Anagen saçlar kolayca ve ağrısız saçlı deriden çekilerek koparılabilir ve mikroskopik muayene buruşuk proksimal kütikülü, kök kılıfının yokluğunu gösterir. Defektin iç kök kılıfının kornifikasyon problemine bağlı olduğu düşünülmektedir. İç kök kılıfı Huxley ve Henle tabakalarında histolojik olarak prematüre keratinizasyon gözlenir. Bu, iç kök kılıfı kütikülünün kıl kütikülü ile kenetlenmesinde engel olmakta ve zayıf kenetlenme ortaya çıkmaktadır. Trikoqramda %98-100 anajen saçlara rastlanır. Yaşlanma ile iyileşme gözlenir. Ayırıcı tanı ; telogen effluvium, alopesi areata ve trikotillomaniyi içerir.<sup>3,4,8,9</sup>

### **Maria Unna Tip Herediter Hipotrikozis**

Bu OD nadir hastalıkta saç anormalliği zamanla değişir. Saçlar doğumda seyrek veya yoktur, çocukluk çağında saçlar ince olarak yeniden çıkar. Pubertede potansiyel kayıp olabilir. Kaşlar ve kirpikler seyrek, doğumda hemen hemen yoktur. Fiziksel ve mental gelişim normaldir. Işık mikroskopisinde saçlar düzensiz bükülme gösterir ve elektron mikroskopik incelemede longitudinal sırtlanma ve kutikulada soyulma vardır. Diffuz follikular hiperkeratoz ve fasial milia benzeri lezyonlar olabilir. 8p21 kromozomal bölgede belirleyici genin saçsızlık lokusuna yakın olduğuna dikkat çekilmiştir.<sup>4</sup>

### **Taranamayan Saç Sendromu**

Çoğu olgu OD geçişlidir ancak OR veya sporadik olgulara da rastlanabilir. Nedeni bilinmemektedir. Yavaş büyüyen gümüş sarısı saçlar genellikle taranamaz ve gereğinden fazla kırılan ve katıdır. Doğumdan puberteye kadar herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Saçlar genellikle normal miktardadır, ancak kontrol edilemeyecek kadar dağınıktır. Kaş ve kirpikler normaldir. Işık mikroskopisinde saçlar normaldir veya longitudinal olukludur veya şerit benzeri düzlük vardır. Elektron mikroskopisi longitudinal oluklanmayı teyit

eder, yatay kesitte böbrekvari veya üçgen görünüm gösterir. Bu pili trianguli et canaliculi teriminin kullanılmasına yol açar. Longitudinal yarıklanma bu saça özgü değildir normal saçlarda ve çeşitli ektodermal displazilerde gözlenebilir. Histopatolojik incelemede iç kök kılıfında prematür keratinizasyon mevcuttur. Biotin desteği bir olguda yararlı bulunmuştur ancak genellikle bu sendrom için etkili bir tedavi yöntemi yoktur. Saçı şekillendirici jeller kullanılabilir.<sup>4,9</sup>

## Diğer Kıl Şaftı Anomalileri

### Trikoklazi

Saçın yeşil dal kırığıdır. Tranvers kırılma olur. Saç shaftı sağlam kutikula tarafından kısmen desteklenmektedir. Kutikula, korteks ve sülfür içeriği anormaldir. Konjenital ve edinilmiş frajil saç durumlarında rastlanabilir<sup>4</sup>.

### Trikopitilozis

Saç shaftında longitudinal kırılma vardır. Saçın kümülatif kimyasal ve fiziksel travmalarına karşı bir yanıttır. Diğer saç shaftı anomalileri ile birliktelik gösterebilir. Saçı özellikle kozmetik travmalardan korumalıdır<sup>4</sup>.

### Çember Saç

Genellikle orta yaşlı erkeklerin sırt, abdomen ve uyluklarında kıl follikülü yanında çember şeklinde saç görülür. Saçlar kolaylıkla çekilebilir<sup>4</sup>.

### Trikomalazi

Bazı folliküllerin tıkaç şeklinde olduğu yama tarzında bir alopesidir. Yumuşak, şiş ve deforme saç içeren bu folliküller genellikle saçın tik olarak çekilmesine bağlı gelişir<sup>4</sup>.

### Trikoşizi

Kıl shaftının tranvers eksenine boyunca kırılma olur. Trikotodistrofi sendromları ile bağlantılı sendromlarda gözlenebilen bu hastalığın sülfür yetmezliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu durum bu hastalıklara spesifik değildir<sup>4</sup>.

### Trikonodozis

Saçın aşırı taranması veya saçlı derideki pruritustan dolayı fazlaca kaşınması neticesinde genellikle kıvrıkcık saçlılarda meydana gelen saçın düğümlenmesi durumudur. Uzun ve düz saçlı olanlarda nadiren meydana gelir<sup>4</sup>.

## Kaynaklar

1. Itin PH, Fistarol SK. Hair shaft abnormalities--clues to diagnosis and treatment. Dermatology 2005; 211: 63-71.
2. Mirmirani P, Huang KP, Price VH. A practical, algorithmic approach to diagnosing hair shaft disorders. Int J Dermatol 2011; 50: 1-12.

3. Bologna J. (2008). *Dermatology* 2nd edition. London: Mosby Elsevier.
4. Tol H, Çimen K. Kıl şaftı anomalileri. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 29-32
5. Rogers M. Hair shaft abnormalities: Part I. *Australas J Dermatol* 1995; 36: 179-184 quiz 185-186.
6. Rudnicka L, Rakowska A, Kerzeja M, Olszewska M. Hair shafts in trichoscopy: clues for diagnosis of hair and scalp diseases. *Dermatol Clin.* 2013 Oct; 31: 695-708.
7. Singh G, Miteva M. Prognosis and Management of Congenital Hair Shaft Disorders
8. Rogers M. Hair shaft abnormalities: Part II. *Australas J Dermatol.* 1996; 37: 1-11.
9. Singh G, Miteva M. Prognosis and Management of Congenital Hair Shaft Disorders without Fragility-Part II. *Pediatr Dermatol* 2016; 33: 481-487.

## Saç ve Tırnak Hastalıkları

# Alopesi Areata Tedavisine Algoritmik Yaklaşım

**Başak Yalçın**

## Giriş

Günümüzde alopesi areata (AA) hastalarının fayda görebileceği bazı tedavi seçenekleri olmasına rağmen remisyonu indükleyen ya da remisyonda kalımı sağlayan ispatlanmış bir tedavi seçeneği yoktur. Hastalığın tedavisi ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar yetersiz ve bunların da kalitesi düşüktür <sup>1</sup>.

AA'lı bir hastada hangi tedavi seçeneğini kullanacağımıza karar vermeyi belirleyen faktörler hastanın yaşı, hastalığın yaygınlığı ve süresi, hastanın beklentileri, hastanın ekonomik durumu ve sosyal güvencesi ile eşlik eden anemi, demir eksikliği, tiroid anomaliler, otoimmün hastalıklar, vitamin D eksikliği gibi durumların olup olmamasıdır.

Kısa süreli sınırlı yamalarda kendinden düzelleme oranı %60-80 olduğu için bu hastalar tedavisiz takip edilebilirken, uzun süreli çok yaygın hastalıkta da düzelleme şansı çok düşük olduğu için bu hastalara yalnızca kamuflaj yöntemleri önerilebilir <sup>2</sup>.

AA tedavisinde birinci basamakta kullanılan tedavi seçenekleri yaygın olmayan hastalıkta topikal steroidler ve intralezyonel steroidler, yaygın hastalıkta (>%50) ise topikal immünoterapidir <sup>3</sup>.

## 1. basamak Tedaviler

### Topikal Steroidler

Topikal steroidler çocuklarda ilk seçenek tedavi iken erişkinlerde genellikle diğer tedavilerle birlikte kullanılır. İlacın potansı arttıkça etkinliği artar. Ancak buna rağmen intralezyonel kortikosteroidler kadar etkili değildir. Topikal steroidlerin en etkin olduğu hastalar 10 yaşından küçük çocuklar ve bir yıldan daha kısa süredir var olan hastalık durumudur. Topikal steroidlerden en etkin olanı klobetazol propionattır. Bunun 6 ay, haftanın 6 günü okluzyon altında uygulanması ile bile başarı oran %30 civarındadır. Ancak bu tedaviye bağlı önemli bir yan etki gösterilmemiştir <sup>4</sup>.

### İntralezyonel Kortikosteroid Enjeksiyonu

Sınırlı yama tarzı lezyonları olan erişkinde birinci basamak tedavidir. Yaygın hastalıkta diğer tedavilere ek olarak uygulanabilir. Çocuklarda ağırlı olması nedeniyle ilk planda tercih edilmez. Triamsinolon asetonid 2,5- 10 mg/ml dozlarında uygulanır. 6 ayda yanıt elde edilmezse tedavi kesilir. Düşük konsantrasyonda (2,5 mg/ml) kullanımı yüksek dozla (5-10 mg/ml) benzer etkinliğe sahiptir. Düşük konsantrasyonda uygulandığında daha fazla

---

Uzm. Dr. Başak Yalçın, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara  
E-Posta: yalcinbasak@yahoo.com

volüm daha geniş alana uygulanabilir ve deri atrofisi gelişme riski de oldukça azaltılır. İntralezyonel kortikosteroid uygulanmasına bağlı en sık gelişen yan etki atrofi gelişmesidir. Bunu önlemek için düşük doz ve düşük volümler uygulanmalı ve uygulama derin dermise yapılmalıdır. Çalışmalarda intralezyonel steroidlerin etkinliği 12 hafta uygulanım sonrası %80 civarında bulunmuştur. Gençlerde ve hastalık süresi daha kısa olanlarda, çekme testi pozitif olanlarda ve ünlem işareti saçları olanlarda daha etkili bir tedavidir. Yaygın hastalıkta ise bu tedavinin etkinliği düşük olup diğer tedavilere ek olarak kullanılabilir. Bu şekilde diğer tedavilerin etkinliğini hızlandırır. İntralezyonel kortikosteroidler çocuklarda da etkili bir tedavidir. Ancak ağrılı olması nedeniyle bu yaş grubunda kullanımı oldukça kısıtlıdır <sup>3, 5</sup>.

## Topikal İmmünoterapi

Kronik, yaygın skalp AA'de kullanılır. Yanıt oranı %50-70'dir. Relapsı önlemek için ilacın aşamalı olarak kesilmesi önerilir. Topikal immünoterapi saç kaybının 50 cm<sup>2</sup>'nin üzerinde olduğu durumlarda ILKS'den daha etkilidir ve çocuklarda da kullanılabilir. Topikal immünoterapide kullanılan ajanlar arasında ilk tercih difenilsiklopropenon (difensipron) (DPCP)'dur. Stabilizasyonun zor olması nedeniyle SADBE ikinci tercih olarak kullanılır. Dinitroklorobenzen (DNCB) ise mutajenik olması nedeniyle tercih edilmez <sup>6</sup>.

## 2. Basamak Tedaviler

Topikal minoksidil: Genellikle intralezyonel ya da topikal steroid tedavisi ile birlikte kullanılır. Hastalığın seyrini değiştirecek ya da remisyonu indükleyebilecek bir ajan değildir. Diğer tedavilerle indükenmiş saç çıkışının idamesinde etkindir. Minoksidil hem erişkinlerde hem de çocuklarda kullanılabilir. %5 minoksidil %1'den daha etkindir. Günde iki kez kullanımı önerilir. Yan etki olarak yüzde kılınma artışı yapabilir. Köpük formu en çok tercih edilen formdur. Bu formun hem kullanımı kolaydır, hem de propien glikol içermediğinden dolayı kontakt dermatit yapmaz <sup>7</sup>.

## Antralin

AA kullanımı ile ilgili yalnızca olgu serileri vardır. Karşılaştırmalı çalışmalar yoktur. Etkili olabilmesi için hafif iritasyon meydana getirmesi gerekir. Saçları ve deriyi boyama özelliği olması ilacın kullanımını kısıtlar <sup>8</sup>.

## Fototerapi

Oral veya topikal psoralenle yapılan PUVA tedavisi etkilidir. Dar bant UVB etkili değildir. Fototerapinin AA'da etkinliğini gösteren randomize kontrollü çalışma yoktur. Mevcut çalışmalarda ise elde edilen yanıt oranları oldukça çelişkilidir. Kimi çalışmada etkin bulunurken kimisinde de spontan remisyondan daha etkili bulunmamıştır. Fototerapi topikal immünoterapiye yanıt vermeyen yaygın AA, alopesi totalis (AT) ve alopesi universalis (AU)'da kullanılabilir. 308 nm Excimer lazerin haftada 2 kez uygulanması ile %40 civarında etkinlik sağlanmıştır <sup>9</sup>.

## Oral Kortikosteroidler

Yaygın aktif hastalıkta progresyonu durdurmada etkilidirler. Kısa süreli (6 hafta) oral steroid tedavisi genellikle saç çıkışını stimüle etmek için yeterlidir. Sonra ilaç, doz azaltılarak

kesilir. Tedavi bırakınca relaps hızlı ve sıktır. Bunu azaltmak için minoksidille kombine edilebilir. Oral kortikosteroidler AU ve ofiazis dışında hastalığın bir çok klinik formunda etkilidir. 0,8 mg/kg 6 hafta ya da 20-30 mg/gün 3-5 ay benzer etki gösterir. Etkili bir tedavidir. Ancak yan etkileri ve yüksek relaps hızları kullanımlarını kısıtlar <sup>10</sup>.

## Puls Steroid Tedavisi

6 ay boyunca ayda 3 gün 250-500 mg intravenöz metilprednizolon şeklinde uygulanır. Etkinliği yüksektir (%85). Yaygın AA'da hastalık süresinden bağımsız olarak etkili bir tedavidir. Tedavi sırasında hastalar çok iyi moniterize edimelidir. Puls steroid tedavisini olumsuz tarafı relaps hızının çok yüksek olmasıdır. Bunu önlemek için tedavi sonrasında metotreksat ile idame tedavisi yapılır <sup>11</sup>.

AA tedavisinde kullanılan diğer tedavi seçenekleri ise siklosporin, metotreksat, sulfasalazin, azatiyoprin ve hidroklorokindir. Ancak bu ajanların ya etkinlikleri tartışmalı, ya relaps hızları yüksek ya da yan etkileri fazladır <sup>8</sup>.

Yaygın AA tedavisinde son dönemde kullanılan bir grup ajan Janus kinaz (JAK) inhibitörleridir. Bunlar Tofasitinib, Ruksolitinib ve Barisitinib'tir. Oral JAK inhibitörleri tedavide oldukça etkin ajanlar gibi durmaktadır. Ancak tedavi kesilince relaps sık görülür. Topikal JAK inhibitörlerinin de AA'da etkili olduğu gözlenmektedir. Ancak bu konuda henüz yeterli çalışma yoktur <sup>3</sup>.

Tofasitinib ile 4-18 ay tedavi sonunda %80 civarında bir başarı elde edilmektedir. Bunun önemli bir kısmında da düzelme >%50'dir. Tofasitinib AA'da AT ve AU'dan daha etkilidir. Tofasitinib çocuk hastalarda da oldukça etkindir. Hastaların %95'inde iyileşme sağlanır. Ancak erişkindekine benzer şekilde relaps sıktır <sup>12</sup>.

Topikal ruksolitinib ve topikal tofasitinib de AA tedavisinde etkin ajanlardır. Ancak bunlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir <sup>13</sup>.

Yakın gelecekte AA tedavisinde statinler olan simvastatin, ezetimib, fosfodiesteraz inhibitörü olan apremilast ve topikal fosfodiesteraz inhibitörü olan crosoborol'un etkinliği ile ilgili çalışmalar sonlanacak ve bu ajanlar da muhtemelen AA tedavisindeki yerlerini almaya başlayacaktır <sup>8</sup>.

## Kaynaklar

1. Shapiro J. Dermatologic Therapy: Alopecia Areata Update. Wiley, Blackwell Publishing: Hoboken, NJ 2011; 24 Number 3: p. 301
2. Hordinsky MK Current treatments for alopecia areata. J Investig Dermatol Symp Proc 2015; 17: 44-46.
3. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, ve ark. Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. J Am Acad Dermatol 2018; 78: 15-24.



4. Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Vincenzi C. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 96-98.
5. Chu TW, AlJasser M, Alharbi A, Abahussein O, Shapiro J. Benefit of different concentrations of intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata: An intrasubject pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 338-340.
6. Durdu M, Ozcan D, Baba M, Seckin. Efficacy and safety of diphenylcyclopropenone alone or in combination with anthralin in the treatment of chronic extensive alopecia areata: a retrospective case series. *Am Acad Dermatol* 2015; 72: 640-650.
7. Fiedler-Weiss VC. Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 745-748.
8. Gupta AK, Carviel J, Abramovits W. Treating alopecia areata: current practices versus new directions. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18: 67-75
9. Messenger AG1, 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.
10. Olsen EA, Carson SC, Turney EA. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1467-1473.
11. Friedli A, Labarthe MP, Engelhardt E, Feldmann R, Salomon D, Saurat JH. Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open prospective study of 45 patients. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 597-602.
12. Liu LY, Craiglow BG, Dai F, King BA. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: A study of 90 patients. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 22-28. doi: 10.1016/j.jaad.2016.09.007. Epub 2016 Nov 2.
13. Bokhari L, Sinclair R. Treatment of alopecia universalis with topical Janus kinase inhibitors - a double blind, placebo, and active controlled pilot study. *Int J Dermatol* 2018

## Saç ve Tırnak Hastalıkları

# Skatrisyel Alopesi Tedavisinde Algoritmik Yaklaşım

**Esra Adışen**

### Giriş

Erektör pili kasının dış kök kılıfına yapıştığı alanda “kıl bulge” bulunur. Bu bölge kılın devamlılığını sağlayan kök hücreleri barındırır, bu bölgeyi etkileyen hastalıklarda önce histolojik olarak pilosebase üniten iç kısmı boşalır ve fibrozis gelişir. Klinik olarak deride kıl fol, kül orifislerinin kaybolduğu kalıcı alopesi dikkat çeker. Skarlı alopesiler; primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer skarlı alopeside kıl follikülünün kendisi başlıca hedefdir. Sekonder skarlı alopeside ise nonfolliküler hadiseler sonucu kıl follikülünde yıkım gözlenir.<sup>1-5</sup>

Primer skarlı alopesiler 2001 yılında Kuzey Amerika Saç Araştırma Derneği Çalışma grubunun sınıflamasına göre lenfositik, nötrofilik, miks olmak üzere üç gruba ayrılır.<sup>5</sup>

#### **Lenfositik:**

Kronik kutanöz lupus eritematozis

Liken planopilaris(LPP)

Klasik LPP

Frontal fibröz alopesi

Graham little sendrom

Klasik psödopelad(Brocq)

Santral sentrifugal skarlı alopesi

Alopesi musinoza

Keratitis follikularis spinulosa decalvans

#### **Nötrofilik:**

Follikülitis dekalvans

Dissekan selülit/follikülit (perifollikülitis abscedens et suffodiens)

---

Doç. Dr. Esra Adışen *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara.*

E-Posta: dreozsoy@hotmail.com

**Mikst:**

Akne keloidalis

Akne nekrotika

Eroziv püstüler dermatoz

## Lenfositik Skarlı Alopesiler

### Diskoid Lupus Eritematozus

Kronik kutanöz LE genellikle genç-orta yaş bayanlarda güneşe maruz kalan yüz, kulak ve saçlı deri gibi alanlarda sınırlı, eritemli plaklarla seyreden otoimmün bir hastalıktır. DLE saçlı deride genellikle eritem, atrofi, hipopigmentasyon, telenjektazi ve folliküler tıkaç şeklinde görülür. Saçlı deri lezyonları makülopapülden sklerotik plağa kadar değişebilir. Erken, aktif lezyon hassas ve kaşıntılı olabilir. Lezyon spontan gerileyebilir ancak santral rekürrens siktir.<sup>1-4, 6,7,8</sup>

Bu hastalarda tedaviye başlamadan önce SLE gelişmesi açısından tetkik yapılmalıdır. Ultraviyolenden korunma önerilmelidir. Bazı yayınlarda DLE hastalarında saç kozmetikleri ile köbnerizasyon tariflenmiştir. Bu uygulamalardan sakınılması önerilmelidir. Kronik kutanöz LE için önerilen tedaviler şu şekildedir.<sup>9-15</sup>

Potent topikal steroid

İntralezyonel kortikosteroid (triamsinolon asetinoid her 4-6 haftada bir )

Sistemik kortikosteroid (prednison 10-20mg/g)

Antimalaryaller (hidroksiklorokin sülfat 400mg/g)

Sistemik retinoidler (isotretinoin, acitretin)

Siklosporin bu hastalarda kullanılmamalıdır.

### Liken Planopilaris

Saçlı deride perifolliküler eritem ve folliküler hiperkeratoz gösteren alopesik alanlar ile karakterizedir. Vücudun herhangi bir yerinde liken planus lezyonu olması tanıyı destekler. Liken planopilaris 3 klinik tablo olarak görülebilir.<sup>1-5</sup>

Klasik liken planopilaris

Graham-Little sendromu

Frontal fibrozan alopesi

Klasik liken planopilaris: Genellikle erişkin kadınları etkiler. Keskin, spinöz, hiperkeratotik folliküler papüller ve perifolliküler eritem ile karakterizedir. Santral skar bırakarak perifere genişleyen atrofik poligonol alopesik alanlar izlenir.hastalık kronik progresif seyredebilir ve genellikle tedavilere kısmi yanıt verir. Tedavi başlangıcında öncelikle ilaç erüpsiyonu

yönünden vakanın değerlendirilmesi gereklidir. Liken planopilaris için önerilen tedaviler şu şekildedir. <sup>1-5</sup>

Potent topikal kortikosteroid

İntralezyonel kortikosteroid

Sistemik kortikosteroid (<1mg/kg/gün)

Siklosporin (3-5mg/kg/g)

Hidroksiklorokin sülfat

Mikofenolat mofetil 1gr/g 1ay, 2gr/g 5ay

Azatiyopurin

Talidomide 100-150mg/g

Acitretin 1mg/kg/g

Griseofulvin 1g/kg/g

Pimekrolimus/takrolimus

Frontal-fibrozan alopesi, ilk vakalarda postmenopozal kadınlarda tanımlanan frontotemporal saç çizgisinin geriye çekilmesi, kaşlarda kayıp ve özellikle saç çizgisi boyunca görülen perifoliküler eritem ile karakterize olan tablodur, daha sonraları genç kadınlarda ve erkeklerde de tanımlanmıştır. Tedavisinde klasik liken planopilaris tedavileri kullanılıyor olmakla birlikte sıklığı giderek artmakta olan bu antitenin memnun edici bir tedavisi yoktur. Son yayınlarda oral pioglitazon ve finasterid kullanımı ile bir kısım hastada fayda sağlanabildiği belirtilmektedir. <sup>1,3-5,7,10</sup>

## Brocq'un Psödopeladı

İdiopatik, noninflamatuvar, irregüler, genellikle yavaş seyirli bir skarlı alopesidir. Genç-orta yaşlı bayanlarda genellikle saçlı deri tepe noktasında ten rengi-pembe renkte, güve yeniği şeklinde başlayıp, geniş yamalara neden olabilen, düzensiz alopesik lezyonlarla karakterizedir. Deri renginde, düz, yumuşak, hafif deprese yamalar "karda ayak izi" şeklinde görülür. Alopesik yama kenarındaki saçlar kolaylıkla çekilir. Seyri değişkendir.

Sadece aktif dönemde ise yani pull test ile pozitif ise tedavi önerilmelidir. Potent topikal kortikosteroidler, %5 topikal minoksidil, intralezyonel kortikosteroidler, oral kortikosteroidler, immunsupresif ajanlar tedavisinde kullanılmış olmakla birlikte genellikle etkisizdir. <sup>1,3-5,7,10</sup>

## Santral Sentrifugal Skarlı Alopesi

Afrikan amerikalılarda tanımlanmıştır. Siyah ırkta verteksden başlayan folliküler kayıp, orta hatta skarlı alopesi ile karakterizedir. Orta yaşlı siyah kadın ve bazen erkekleri etkiler. Yavaş seyredir. <sup>1,3-5,7,10</sup>

Yağlı saç ürünlerinden, boyadan ve saçı geren tüm hareketlerden kaçınılmalıdır!

Topikal ve intralezyonel steroidler, topikal minoksidil ve endike olduğu durumda topikal ve sistemik antibiyotikler denenmiştir.<sup>1,3-5,7,10,16</sup>

## Alopesi Musinosa

Genellikle çocuk ve genç erişkinlerde benign, sınırlı, ara sıra kalıcı alopesi ile sonuçlanan skarlı bir alopesi tipidir. Akut sınırlı, kronik yaygın ve lenfoproliferatif hastalıklarla seyreden üç varyantı vardır. Başlıca saçlı deri ve yüzde iyi sınırlı eritematöz infiltratla karakterize alopesik alanlar görülür. Tüm yaşlarda saç ve boynu, gövde ve ekstremitelerden daha sık tutar. Yaşlı ve çok sayıda lezyonu olan hastalarda lenfoproliferatif hastalık ile ilişkili olabilir. Erişkin hastaların %15-30'unda da Mikozis fungoides gibi bir lenfoproliferatif hastalık tanımlanmaktadır. Benign alopesi müsinosada en başarılı tedavi; intralezyonel kortikosteroidlerdir. Lenfoproliferatif hastalıklar ile birlikte olan grupta ise altta yatan hastalık tedavi edilmelidir, PUVA ve topikal nitrojen mustard tedavilerinden faydalan olgular bulunmaktadır.<sup>1,3-5,7,10</sup>

## Keratosi Follikularis Spinulosa Dekalvans

Xp22.13-p22.2 lokalize X'e bağlı bir hastalıktır. Folliküler hiperkeratoz, saçlı deride skarlı alopesi, kaş bazen kirpik yokluğu, şiddetli fotofobi ve korneal distrofi ile karakterize bir hastalıktır. Sempromatik olarak topikal kortikosteroidler ve tretinoin ile tedavi edilmektedir. etkili bir tedavi seçeneği yoktur.<sup>1,3-5,7,10</sup>

## Nötrofilik Skarlı Alopesiler

### Folikülitisi Dekalvans

İnflamatuvar bir alopesidir. Saçlı deride etkilenen bölgelerde püstül, erozyon, sarı krutlar, ve skuamlar bulunur. Püstüllerden alınan kültürlerde en sık nonpatojenik bakteriler, bazen stafilokokus aureus saptanabilir. Genellikle erişkinlerde saçlı deride çevresinde yavaş ilerleyen alopesik alan bulunan püstüllerle karakterizedir. Sakal, pubik, aksiller ve uyluk iç kısmında da görülebilir. Önerilen tedavi yaklaşımı şu şekildedir.<sup>1,3-5,7,10</sup>

Bakteriyel kültür alınmalıdır.

Antibakteriyel şampuanlar (povidine-iodine)

Topikal antibiyotikler (eritromisin, cleocin, mupirosin)

Topikal steroidler

Oral antibiyotikler (tetrasiklin, minosiklin, sefalosporin, siprofloksasin, rifampin)

İnflamasyon kontrolü için bazen oral kortikosteroidler

Rifampin 2x300mg/g 10 hft + Klindamisin 2x300mg/g 10 hft en etkili tedavi seçeneğidir. Siprofloksasin 2x750mg/g, sefalekssin 4x50mg/g, doksisiklin 2x100mg/g diğer tedavi seçenekleridir.<sup>1,3-5,7,10</sup>

## **Disseka Follikülit (Perifolliculitis Capitis Abscedens Et Suffodiens )**

Başlıca genç Afrikan amerikalı erkeklerin etkilendiği inflamatuvar bir skarlı alopesi tipidir.

Özellikle oksipital bölgede derin inflamatuvar nodüller şeklinde başlar, etkilenen alanlar birleşerek tüm saçlı deri tutulabilir. Enfeksiyöz ajanlar nadiren saptanır, follikülitis dekalvansdaki gibi *S. aureus* en sık isole edilen bakteridir. Hastalık kontrolünü sağlamak zordur. Önerilen tedavi yaklaşımı şu şekildedir.<sup>1,3-5,7,10</sup>

İsotretinoinin 0.75mg/kg/gün dozda kullanıldığında etkilidir.

Sistemik antibiyotikler (tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin, eritromisin, sefalosporin)

Dapson

Dirençli vakalarda; cerrahi insizyon ve drenaj, eksizyon + greftleme

## **Mikst Tip**

### **Akne Keloid**

Genellikle Afrikan amerikan erkeklerde oksipital bölge ve boyunda görülen tahrip edici skarlı follikülit tipidir. Beyaz ırkda çok nadirdir. Folliküler papül ve püstül şeklinde başlar, sert papüller birleşerek kılsız keloid benzeri plaklara ilerler. Önerilen tedavi yaklaşımı şu şekildedir.<sup>1,3-5,7,10</sup>

Antibakteriyel şampuanlar

Topikal antibiyotikler (eritromisin,cleocin,mupirosin)

Sistemik antibiyotikler (tetrasiklin,doksisisiklin,minosiklin,smx-tmp)

İntralezyonel steroidler erken dönemde, eksizyonel cerrahi ileri dönemde en önemli tedavi seçenekleridir.

### **Akne Nekrotika**

Erişkin dönemde görülen kronik seyirli, düzensiz aralarla tekrarlayan ve santral nekroz ile karakterli bir hastalıktır. Alın bölgesinde yerleşen kaşıntılı veya ağrılı, santral nekroz ve kabuklanma gösteren, varioliform skar ile iyileşen eritematöz folliküler papüldür. Önerilen tedavi yaklaşımı şu şekildedir.<sup>1,3-5,7,10</sup>

Antiseptik şampuanlar

Topikal antibiyotikler (eritromisin,cleocin,mupirosin)

Sistemik antibiyotikler (tetrasiklin,doksisisiklin,minosiklin)

İsotretinoin

İntralezyonel steroid

## Erosiv Püstüler Dermatoz

Başlıca yaşlı beyaz kadınlarda saçlı deride püstül, erozyon ve kabuklanma ile seyreden bir dermatozdur. Yavaş seyir gösterir.

Bakteriyel/fungal çok sayıda organizma kültürde tesbit edilebilir.(sekonder kolonizasyon?)

Antibakteriyel ve antifungal tedavilere genellikle cevap yoktur. Potent topikal steroidler, çinko sülfat, isotretinoin tedavide kullanılır. Etkili bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır.<sup>1,3-5,7,10</sup>

## Kaynaklar

1. Bolduc C, Sperling LC, Shapiro J. Primary cicatricial alopecia: Lymphocytic primary cicatricial alopecias, including chronic cutaneous lupus erythematosus,lichen planopilaris, frontal fibrosing alopecia, and Graham-Little syndrome. J Am Acad Dermatol 2016; 75: 1081-1099.
2. Kolivras A, Thompson C. Primary scalp alopecia: new histopathological tools,new concepts and a practical guide to diagnosis. J Cutan Pathol 2017 ;44: 53-69.
3. Rigopoulos D, Stamatios G, Ioannides D. Primary scarring alopecias. Curr Probl Dermatol 2015; 47: 76-86.
4. Siah TW, Shapiro J. Scarring alopecias: a trichologic emergency. Semin Cutan Med Surg 2015; 34: 76-80.
5. Olsen EA, Bergfeld WF, Cotsarelis G. ve ark. Summary of North American Hair Research Society (NAHRS)-sponsored Workshop on Cicatricial Alopecia, Duke University Medical Center, February 10 and 11, 2001. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 103-110.
6. Harries MJ, Paus R. The pathogenesis of primary cicatricial alopecias. Am J Pathol 2010; 177: 2152-2162.
7. Bolduc C, Sperling LC, Shapiro J. Primary cicatricial alopecia: Other lymphocytic primary cicatricial alopecias and neutrophilic and mixed primary cicatricial alopecias. J Am Acad Dermatol 2016; 75: 1101-1117.
8. McElwee KJ. Etiology of cicatricial alopecias: a basic science point of view. Dermatol Ther 2008; 21: 212-220.
9. Hordinsky M. Cicatricial alopecia: discoid lupus erythematosus. Dermatol Ther. 2008;21:245-8.Jessop S, Whitelaw D, Jordaan F. Drugs for discoid lupus erythematosus. Cochrane Database Syst Rev 2001. CD002954.
10. Harries MJ, Sinclair RD, Macdonald-Hull S, Whiting DA, Griffiths CE, Paus R. Management of primary cicatricial alopecias: options for treatment. Br J Dermatol 2008; 159: 1-22.

11. Ruzicka T, Sommerburg C, Goerz G, Kind P, Mensing H. Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine. *Br J Dermatol* 1992; 127: 513-518.
12. Shornick JK, Formica N, Parke AL. Isotretinoin for refractory lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 49-52.
13. Tlacuilo-Parra A, Guevara-Gutiérrez E, Gutiérrez-Murillo F. ve ark. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of discoid lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1564-1568.
14. Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F. ve ark. Pimecrolimus 1% cream for cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 407-410.
15. Tzung TY, Liu YS, Chang HW. Tacrolimus vs. clobetasol propionate in the treatment of facial cutaneous lupus erythematosus: a randomized, double-blind, bilateral comparison study. *Br J Dermatol* 2007; 156: 191-192.
16. Ross EK, Tan E, Shapiro J. Update on primary cicatricial alopecias. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 1-37.



## Saç ve Tırnak Hastalıkları

# Tırnak Mantarı Tedavisinde Başarısızlık ve Çözümleri

Fatih Göktay

### Giriş

Tırnak mantarı tedavisinin amacı tırnakları mantardan tam olarak arındırmaktır.<sup>1</sup> Tedavi sonucu mikolojik kür ya da tam kür (mikolojik+klirik) şeklinde değerlendirilir. Tırnak mantarının günde bir kez kullanılan sistemik terbinafin ya da itrakonazol ile tedavi süresi, el tırnaklarında 1.5 ay ayak tırnaklarında ise 3 aydır. Tırnakların baştan sona kadar yeniden uzama süresi ise ellerde 4-6 ay, ayaklarda 12-18 aydır. Bu yavaş gelişim paterni nedeniyle tedavinin bitiminden hemen sonra genellikle tırnaklar tamamen düzelmezler. Bu aşamada proksimalde normal görünümlü tırnak gelişimi gözlenebilir. Başarılı bir tedavi sonrasında tırnakta tam iyileşme tırnak plağının gelişim döngüsünü tamamladığında gözlemlenecektir.<sup>2</sup> Dolayısıyla kullandığımız tedavinin etkili olup olmadığına erken karar vermemek gerekir.

Tırnak mantarı tedavisinde başarısızlığın temel nedenleri arasında yanlış tanı ciddi bir sorun teşkil etmektedir. Özellikle sistemik tedavi kullanılacak hastalarda mantar tanısı mutlaka en az bir tanı yöntemi ile doğrulanmalıdır. Mantar haricindeki psoriasis, liken planus, kronik paronişi, subungual eksostosis, subungual inklüzyon kistleri, verrüler, skuamöz hücreli karsinoma, melanoma, vb pek çok inflamatuvar ya da tümöral tırnak hastalığının tırnak mantarı ile karışabileceği akılda bulundurulmalıdır.<sup>3</sup> Çeşitli nedenlerle klinik tanı ile ampirik olarak başlanan tedavilerle işler yolunda gitmiyorsa tedavide ısrar edilmemeli, hasta başka ayırıcı tanılar açısından değerlendirilmelidir.

Tanısı doğrulanmış tırnak mantarı olgularında tedaviye direnç, rekürrens ya da reinfeksiyona katkı sağlayan faktörler arasında tırnak mantarına eşlik eden ayak mantarının bulunması (topikal tedavi verilen hastalarda), ilaçlara direnç (nadir), matriks tutulumu, lateral tırnak tutulumu, yaygın onikoliz, dermaofitoma, tırnağın %50 sinden fazlasının tutulması, 2 mm den fazla subungual hiperkeratoz, matriks tutulumu ile beraber total distrofik tırnak mantarı, azalmış periferik kan akımı, diyabet, immünoşüpresif hastalıkların eşlik etmesi, 65 yaş üstü, erkek cinsiyeti, yetersiz doz ve sürede ilaç kullanımı ve hastaların tedaviyi tam olarak uygulamaması, sayılabilir.<sup>4-6</sup>

Tırnak mantarı tedavisinin etkinliğini arttırmakta çeşitli yöntemler önerilmektedir.

Mantarın, biyolojik siklusunda dinlenme fazı olan ve tedaviye direnç gösteren “conidia” fazından, tedaviye daha duyarlı olan “hyphae” fazına geçmesine katkı sağlamak antifungalilerin etkinliğini arttırmaktadır. Tırnak cilası kullanımının su kaybını azaltarak nemli ortam sağlayıp conidiaların “hyphae” ya dönüşümüne katkı sağlayabilir. Hyphae fazına

---

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

geçmeye katkı sağlayan bir başka yöntem de mantar tedavisiyle beraber tırnak üzerine bir miktar Sabouraud besiyeri konulmasıdır.<sup>7</sup>

Modifiye doz rejimleri tedavi etkinliğini arttıran bir başka yöntemdir. Devamlı ya da pulse sistemik antifungal (itakonazol, terbinafin) kullanımlarının tam kür oranları benzerdir. Üç pulse itakonazol tedavisine ya da 3 aylık terbinafin tedavisine, mikolojik ve/veya klinik olarak kötü yanıt alınmış hastalarda tedavinin başlangıcından sonraki 6-9. aylar arasında 1 kür itakonazol pulse ya da 1 aylık terbinafin tedavisi verilebilir. Ancak bu yöntemin tedavi etkinliğini arttırdığı henüz tartışmalıdır.<sup>8</sup>

Oral antifungaller tırnak yatağında birikir, tırnak plağına lateral kenarlara geçişi azdır. Topikal antifungaller ise tırnak plağına ve lateral kısımlara penetre olur ancak tırnağın derin tabakalarına erişemez. Dermatofitoma ya da kalın subungual hiperkeratoz varlığında antifungal absorpsiyonu azalacaktır. Böyle durumlarda tırnak plağının avülzasyonu ya da debridmanı topikal ve sistemik antifungaller ile birlikte uygulandığında ilaç penetrasyonunu, dolayısıyla da tedavi etkinliğini arttıracaktır.<sup>8</sup>

Topikal antifungaller ile sistemik antifungallerin kombinasyonu tedavi etkinliğini arttırmaktadır. Tedavi etkinliğini arttırabilmek için kullanılan bir diğer yöntem de sistemik antifungallerin kombinasyonudur. Pulse itakonazol tedavisi sonrasında günlük terbinafin tedavisi ile toplam 12-16 hafta tedavi verilmesi kür oranı açısından tek başına terbinafin tedavisinden daha etkili bulunmuştur. Aynı anda birlikte kullanılan itakonazol ve terbinafin tedavisi bu antifungallerin tekbaşına kullanımlarından daha etkili bulunmamıştır.<sup>8</sup>

Tırnakta topikal ilaç penetrasyonunu engelleyen en önemli tabaka tırnak plağının dorsal tabakasıdır. Bu tabakanın abrazyonu ya da tırnak plağının üzerinde porların açılması topikal antifungal etkinliğini arttırabilecektir. Topikal antifungallerin permeabilitesi, iyontoforez gibi fiziksel yöntemler, N-asetil sistein, üre, salsilik asit, tiyoglikolik asit, propilen glikol gibi çok sayıda kimyasal maddeyle arttırılabilmektedir.<sup>8</sup>

Tırnak mantarında lazer tedavileri son yıllarda giderek artan oranda tartışma konusu olmaktadır. Bu amaçla kısa atımlı Nd-YAG lazer, Q düğmeli Nd-YAG lazer ve diode lazer kullanılabilir. FDA lazer kullanımını "tırnak mantarı tedavisinde temiz tırnak görünümünü geçici olarak arttırmak" amaçlı onaylamıştır. Etkinlik kozmetik sonuç anlamındadır. Bu durum FDA'ın tırnak mantarı tedavisinde topikal veya oral antifungallerin medikal etkinliğinin onayından farklıdır. İlaçlara bağlı yan etkilerin görülmesi, ilaç etkileşimlerinin varlığı gibi durumlarda lazerler tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir. Fiyatı, mikolojik değerlendirmelerle yapılan kontrollü çalışmaların eksikliği lazerlerin tırnak mantarı tedavisindeki kullanımlarını sınırlandırmaktadır.<sup>9</sup>

Hastaların, hastalıkları hakkında bilgilendirilmelerinin, tırnak mantarına eşlik eden tinea pedisin tedavi edilmesinin, ayakkabıların dekontaminasyonunun ve profilaktik tedavi uygulamalarının da nükslerin engellenmesinde önemli rol oynadığı akılda bulundurulmalıdır.<sup>8</sup>

## Sonuç

Tedaviye başlamadan önce tırnak mantarı tanısının bir laboratuvar yöntemle doğrulanması, hastalığın kliniğine ve hastanın durumuna göre uygun tedavilerin tercih edilmesi, tırnak mantarında tedavi etkinliğini azaltabilecek nedenlerin farkında olunması ve bunlara yönelik gerekli tedbirlerin alınması, hastaların bilgilendirilmesi ve gerektiğinde profilaksi u ygu-

lamaları tırnak mantarı tedavisinin başarı oranını arttıracak ve nükslerin engellenmesini sağlayabilecektir.

## Kaynaklar

1. Ameen M, Lear JT, Madan V, Mohd Mustapa MF, Richardson M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2014; 171: 937-958.
2. Habif TP. *Clinical Dermatology, A Color Guide to Diagnosis and Therapy*. 6. Baskı. China. Elsevier 2016; 975-985
3. Westerberg DP, Voyack MJ. Onychomycosis: Current trends in diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2013; 88: 762-770.
4. <https://www.uptodate.com/contents/onychomycosis-management>
5. Singal A, Khanna D. Onychomycosis: Diagnosis and management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77: 659-672.
6. Scher RK, Baran R. Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. *Br J Dermatol* 2003; 65: 5-9.
7. Pierard GE, Pierard-Franchimont C, Arrese JE. The boosted oral antifungal treatment for onychomycosis beyond the regular itraconazole pulse dosing regimen. *Dermatology* 2000; 200: 185-187.
8. Gupta AK, Paquet M. Improved efficacy in onychomycosis therapy. *Clin Dermatol* 2013;31:555-63.
9. Gupta AK, Paquet M, Simpson FC. Therapies for the treatment of onychomycosis. *Clin Dermatol* 2013; 31: 544-554.

## Cinsel Yolla Bulaşan hastalıklar

# HIV İnfeksiyonunda Deri Bulguları

### Tuğrul Dereli

#### Giriş

Human immunodeficiency virüs (HIV) bir RNA virüsüdür. Retroviridae ailesinden Lentivirüs cinsine aittir. Bu virüs CD4 pozitif lenfositlere ve makrofajlara bağlanır ve orada hastalık yapar. Sonuçta immün sistem hücreleri azalır ve AIDS hastalığı ortaya çıkar.

HIV hastalığını erken dönemde tanımak etkin bir retroviral tedavinin (HAART) erken başlamasını sağlar. Böylece normale yakın bir survi elde edilebilir.

#### Hiv Deri Bulguları

HIV pozitifliği ve bununla ilişkili olarak AIDS durumunda hastaların %90'ından fazlasında deri ve mukoz membranların hastalıkları ortaya çıkar. Hatta bu hastalıklar, bazı HIV pozitif hastalarda ilk ve tanı koydurucudur.

HIV ilişkili dermatolojik durumlar, direk HIV virüsünün kendisinden kaynaklanan hastalıklar, immunsupresyondan kaynaklanan hastalıklar ve antiretroviral tedavinin yan etkileri şeklinde görülebilir. Bazı deri hastalıklarının (örneğin, mollusca, herpes simpleks, seboreik dermatit) insidensi ve şiddeti, HIV pozitif hastalarda artmaktadır ve bu durum genellikle CD4+ T hücresi sayısı ile ilişkilidir.<sup>1,2</sup>

#### Akut primer HIV Enfeksiyonu / Serokonversiyonu

Akut primer HIV enfeksiyonu, direkt HIV virüsünün neden olduğu bir hastalıktır. Bazen asemptomatik geçirilebilir. Ancak hastaların % 90'ı, maruziyetten 1-6 hafta sonra nonspesifik bir hastalık geliştirir. Bu hastalık birkaç gün ile birkaç ay (genellikle 15 günden az) sürer. Sıradan bir virüs enfeksiyonu gibi ateş, artralji, miyalji, lenfadenopati, kilo kaybı, mide bulantısı, kusma ve ishal, baş ağrısı ve fotofobi belirebilir. Bazen nörolojik semptomlar da eşlik eder. Hastaların dörtte üçünde özellikle yüz, avuç içi ve ayak tabanında olmak üzere simetrik bir makülopapüler erüpsiyon vardır. Bazen ürtikeryal veya veziküler lezyonlar olabilir, alopesi eşlik edebilir.<sup>3</sup> Ağrılı oral ülserasyon, genital ülserasyon, eritema multiforme ve Stevens-Johnson sendromu oluşabilir. Akut eroziv genitokrural intertrigo tanımlanmıştır.<sup>4</sup> Bu hastalıkta lezyonların sayısı, şiddeti ve süresi arttıkça HIV hastalığına hızlı bir geçiş söz konusudur. Kesin tanı için diğer hastalıkların elenmesi esnasında bakteriyolojik ve viral hastalık sonuçlarını değerlendirmede bir takım zorluklar ortaya çıkar (Örneğin sifilizin serolojik tanısı esnasında) . CD4 sayısında orta derece bir düşüş, CD8 sayısında hafif bir yükselme şeklinde bir lenfopeni olabilir. Trombositopeni, hepatit ve kolestaz biyokimyası görülebilir. Deri biyopsisi yardımcı değildir, nonspesifik bir histopatoloji vardır. Serokonversiyon hastalığının tanısı pozitif PCR test ile ve dördüncü kuşak Eliza testleri ile koyulabilir. (Tablo 1.)

**Tablo 1.** HIV serokonversiyonunun dermatolojik belirtileri <sup>1</sup>

Ekzantem
Enantem
Ürtiker
Toksik eritem
Eritema multiforme
Orofarengeal kandidoz
Akut genitokrural intertrigo
Oral ülserasyon
Genital ülserasyon

Akut primer HIV hastalığından sonra bir-iki yıl ile bir kaç on yıl arasında değişebilen uzun bir latent dönem başlar. Latent dönemde hastalarda yaygın lenfadenopatiden başka bir bulgu yoktur. Bu dönemin sonunda artık immüno-supresyon başlamış olur ve bununla ilgili hastalıklar ortaya çıkar. Deri hastalıkları bu dönemin en sık görülen bulguları içindedir.

HIV + hastalarda görülen deri bulgularını, etiyopatogenezlerine göre üç ana grupta toplayabiliriz:<sup>5</sup>

- Nonenfeksiyöz - İnflamatuar dermatozlar
- Enfeksiyöz hastalıklar
- Maligniteler

Bu üç gruptaki hastalıklar normal populasyonda görülen hastalıklarla aynıdır. Ancak alışılmadık klinik tabloların ortaya çıkması (tuhaf lokalizasyon, uygunsuz yaş ve cins, daha şiddetli klinik vb.) ve klasik tedavilere yanıtızlık sık karşılaşılan durumlardır.

## A. Nonenfeksiyöz İnflamatuar Hastalıklar

### 1. Generalize Deri Kuruluğu ve Pruritus

HIV'de deri kuruluğu çok yaygındır. Bununla beraber generalize pruritus da sık görülür. Generalize kaşıntıların ayırıcı tanısında HIV mutlaka düşünölmelidir. HIV pozitif hastalarda görölen nonspesifik pruritusun nedeni tam olarak bilinmemektedir.<sup>6</sup> Diğer spesifik nedenler ekarte edilmelidir. Tedavisinde klasik yol yanı sıra fototerapi denenebilir.

### 2. Seboreik Dermatit

Genel popölasyonun sadece %1-3'ünde görölen seboreik dermatit HIV+ hastaların %20-85'inde görölr. Seboreik dermatit HIV hastalığının ilk bulgusu olabilir. Hastalık, CD4+ T hücre sayısı 100/mm<sup>3</sup>'ün altına indiğinde şiddetlenir. Döküntü, yaygın inflamatuvar ve hiperkeratotik lezyonlarla atipik bir karakter kazanmış olabilir, hatta bazı hastalarda eritrodermaya dönüşür. Keratinositler ile ilişkili maya mantarı (*Malessezia spp.*) sayısı arttıkça dermatitin şiddeti de artar.<sup>7</sup>

### 3. Psoriasis

HIV pozitif hastalarda psoriasis görülme oranı normalden daha fazladır. Bu hastalarda klinik tablo daha şiddetli daha yaygın ve atipik olabilir tedaviye daha dirençlidir. HIV patogenezi ile sedef hastalığı patogenezi arasında Langerhans hücreleri dolayısıyla bir ilişki vardır.<sup>1,8</sup>

### 4. Pruritik Papüler Erüpsiyon (PPE)

PPE, HIV hastalığının sık görülen deri bulgularından birisidir. Gebeliğin papüler erüpsiyonu, böcek sokması, papüler ürtiker hatta zaman zaman büllöz pemfigoidin klinik ve laboratuvarını gösterebilir. Bu hastalıkta yaygın ekskoriye, eritematöz, ürtikeryan papüller kliniğe hakimdir. Kanda eozinofili vardır ve total IgE yükselmiştir. PPE ilerlemiş immun-supresyon göstergesidir, genellikle CD4 pozitif T lenfositlerinin sayısı 100-200/mm<sup>3</sup> arasındadır. HIV hastalığının ilk bulgusu olabilir.<sup>9</sup>

### 5. Eozinofilik Follikülitis

Eozinofilik folikülitis, HIV hastalığına spesifik bir durumdur. Yüz ve gövdeden sentripedal dağılım gösteren şiddetli kaşıntılı eritematöz perifoliküler papüller ve püstüller ile karakterlidir. Stafilokokal folikülitisi veya pityrosporum folikülitini taklit edebilir. Bazen bunlarla birlikte bulunduğundan dolayı ayırıcı tanı zorluğu yaratabilir. CD4+ T hücre sayısının 250-300/mm<sup>3</sup> olduğu durumlarda yani orta dereceli immun-supresyonda görülür.<sup>10</sup> Lezyonlardan yapılan sürüntü örneklerinde bakteri üremez, lezyonlar sterildir. Son yıllarda HAART (Yüksek aktiviteli antiretroviral tedavi) tedavisi ile görülme sıklığı çok azalmıştır.

### 6. Saç ve Tırnak Hastalıkları

HIV hastalığında diffüz alopesi veya alopesi areata görülebilir. Bazen bu hastalıklar şiddetli inflamasyon ile birlikte kalıcı alopesi oluşturabilirler. Yine HIV tedavisi ile ilgili olarak bir protez inhibitörü olan indinavir ile generalize alopesi tanımlanmıştır. Tırnaklarda Beau çizgileri görülebilir. Zidovudine tedavisine bağlı tırnaklarda renk değişiklikleri meydana gelebilir. Onikomikoz oranı artmıştır Hatta proksimal subungual onikomikoz HIV hastalığının bir işareti olarak değerlendirilebilir.<sup>1,11</sup>

### 7. Diğer

Granuloma annulare, vitiligo, kütanöz pseudolenfomalar, trombositopenik purpura, büllü hastalıklar (Özellikle pemfigoid), atopik dermatit, ürtiker gibi hastalıkların insidansı HIV hastalığı ile birlikte artmıştır.

## B. Enfeksiyöz Hastalıklar

### a. Bakteriye Hastalıklar

Deri enfeksiyonlarından izole edilen bakteriler sırasıyla Staphylococcus aureus, Pseudomonas spp, Escherichia coli and Streptococcus pyogenes'dir. Stafilokokal enfeksiyonlar follikülitinden başlayarak, fronkül, büllöz impetigo, ektima, abseler şeklinde sıralanabilir. Stafilokoklara bağlı subkutan abseler enjeksiyonların sonrasında gelişmiş olabilir. Grup A Streptococcus'lara bağlı erizipel ve lenfadenitler, Pseudomonas aeruginosa ile ektima

gangrenosum ve panniculitis gibi deri enfeksiyonları tanımlanmıştır. Derideki bakteriyel enfeksiyonlar HIV pozitif hastalarda bakteriyemi ve septisemi riski taşır. Bu nedenle acilen tedavi edilmeleri gerekir. Basiller anjiomatozis ilk defa HIV pozitif hastalarda tanımlanmıştır bu hastalığın etkeni gram negatif bir bakteri olan Bartonella henselae'dir.<sup>12</sup> Basiller anjiomatozis mor renkli kaposi sarkomuna benzeyen papül ve nodüller ile karakterizedir. Bu hastalarda herhangi bir sistemik hastalık bulgusu (ateş vs) görülmez. Teşhis deri biyopsisi ve bakteriyolojik kültür ile koyulur. HIV pozitif hastalarda bir diğer problem sifiliz enfeksiyonudur. Sifiliz farklı klinik tablolarda görülebilir ve immunsupresyondan dolayı serolojik tanısı bazen güç olabilir. Mycobacterium tuberculosis'e bağlı pulmoner ve ekstrapulmoner yeni enfeksiyonlar görülebilir Aynı zamanda atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar en çok Mycobacterium avium-intracellulare'ye bağlı olarak ortaya çıkar. Bu enfeksiyonların görülmesi immünsüpresyonun çok ileri derecede olduğunu gösterir. HIV pozitif hastalarda pek çok değişik bakteri enfeksiyon yaratabilir. Bu nedenle HIV pozitif hastalarda etken mutlaka bakteriyolojik olarak gösterilmelidir.<sup>1</sup>

## b. Viral Hastalıklar

HIV hastalığında en belirgin sekonder enfeksiyon grubu viral enfeksiyonlardır. Herpes simpleks virüs, anogenital ve oral bölgede normal grupe veziküller bir enfeksiyon olarak başlayıp sonrasında kronik, inatçı ülserasyonlar oluşturabilir. Herpes enfeksiyonları olağandışı bir şekilde vejetatif bir hal alabilir. İnatçı Herpes simpleks virüs enfeksiyonları AIDS'in başladığının işaretidir. Varisella zoster virüs ile ülseratif lezyonlar ortaya çıkar ve bunların iyileşmesi çok uzun sürebilir. Dissemine varicella zoster virus enfeksiyonu kötü prognozu gösterir. Epstein Barr virüs ise oral hairy lökoplakiden -dilin iki yanında filiform beyaz papillalar vardır- sorumludur. Özellikle erkeklerde görülen bu hastalık HIV hastalığının ilk bulgusu olabilir. Malign bir potansiyel taşımayan oral hairy lökoplaki, immünsüpresyonun erken bulgularındandır. Sitomegalovirüs (CMV), daha çok internal organlarda enfeksiyon yapar ama deride reaktive olması CD4 pozitif T lenfositlerin sayısının 50/mm<sup>3</sup> altında olduğunu gösterir. Genellikle perineal bölgedeki inatçı ülserasyonlar ile karakterizedir. Bir diğer sık görülen virüs human papilloma virüs(HPV)'tür. Bu virüs ile mutad olarak anogenital bölgede siğiller görülür. Normal popülasyondaki gibi daha çok tip 6 ve tip 11 enfeksiyondan sorumludur. HIV pozitif homoseksüel erkek hastalarda anal karsinom ve penis karsinomu, kadınlarda da serviks kanseri riski oldukça artmıştır. Molluscipox virüs tarafından meydana getirilen molluskum kontagiozum lezyonları da HIV pozitif hastalarda çok sık görülür. Ancak klasik görünümün aksine buradaki papüller göbekli ve kubbe şeklinde olmayabilir. Hatta bazen olağan dışı şekilde çok iri olabilir. Genelde klasik tedaviye de dirençlidirler.<sup>13</sup>

## c. Mantar Hastalıkları

HIV pozitifliği başladığında ilk oluşan hastalıklardan birisi kandida enfeksiyonlarıdır. Kandida enfeksiyonları, özellikle oral mukozada hastalık meydana getirir. Bazen intertriginöz alanlarda da kandidiyazis görülür. Özellikle homoseksüel erkeklerde özefagial kandidiyazis oluşabilir. Tırnakta paronişi ve onikomikoz da yapabilir. Dermatofitozlar da HIV pozitifliğinde daha sık görülür. Histoplazmoz, kriptokokkoz ve koksidioidomikoz da HIV pozitif hastalarda internal enfeksiyon yanı sıra deride de hastalık oluşturabilirler.

## d. Paraziter Hastalıklar

Diğer gruplar ile kıyaslandığında derinin paraziter hastalıkları HIV pozitif hastalarda daha nadir görülür. Bunların içerisinde en önemlisi kütanöz layşmanyazistir. HIV pozitif hastalarda görülen layşmanyazis olağandan çok farklı şekillerde davranabilir. *Pneumocystis carinii* (yeni adıyla *P.jiroveci*) daha çok pnömoni yapar. Nadiren dissemine hastalık durumunda kütanöz tutuluş bildirilmiştir.

## C. Maligniteler

### 1. Kaposi Sarkomu

Kaposi sarkomu Human Herpes Virüs-8 (HHV-8) tarafından oluşturulan bir enfeksiyon neticesinde gelişir. HIV hastalığında ilk tanımlanan malignitedir. HAART tedavisi ile birlikte prevalansı oldukça azalmıştır. Klasik Kaposi'den farklı olarak HIV + hastalarda multisentrik ve daha agresif seyredir.<sup>1</sup> Yüz ve mukozal tutulum hatta intestinal sistem lenf nodları tutulumu daha sık görülür. Özellikle sert damak tutulumu HIV hastalığını düşündürmelidir.<sup>5</sup> Tanı klinik ve histopatolojik olarak koyulur. Tedaviye rutinden daha dirençli olsa da HAART tedavisi çoğu zaman yeterli olur. Fakat son zamanlarda dirençli kaposi sarkomu olguları da bildirilmiştir.<sup>14</sup>

### 2. Melanoma ve Non-Melanoma Deri Kanserleri

HAART tedavisinde son yıllarda görülen gelişmelerden sonra AIDS ile ilgili tanımlanmış Kaposi sarkomu insidansında azalma buna karşılık AIDS ile ilişkili olmayan diğer deri kanserlerinde (BCC, SCC, MM vb.) bir artış olduğu saptanmıştır. AIDS hastalarında non-melanoma deri kanserlerinde 3-5 kat oranında artış olduğu gözlenmiştir.<sup>15</sup> Bazal hücreli karsinom, AIDS hastalığında daha çok multipl ve süperfisyal tipte olmaktadır. Diğer histolojik varyantlara da rastlanmakla beraber AIDS hastalarında bazal hücreli karsinomun çok agresif davranmadığı varsayılır. Skuamoz hücreli karsinom daha genç yaşlarda, tırnak yatağı gibi alışılmadık yerleşimlerde olabilir. Yine bazal hücreli karsinom gibi multifokal olup agresif davranabilir. Metastaz oranı ve mortalite yüksektir. HIV pozitif hastalarda malign melanomda agresif seyredir değişik klinik görünümde olabilir. CD4 pozitif T hücrelerinin sayısı melanomun prognozunda Breslow kalınlığından daha önemli bir rol oynar. HIV hastalığında diğer deri kanserlerinin de oranı artmıştır. Bunlar arasında B hücreli non-Hodgkin lenfomalar ve kütanöz T hücreli lenfoma sayılabilir. İlginç olarak kütanöz T hücreli lenfoma HIV pozitif hastalarda daha iyi prognozludur. HAART tedavisinin immün fonksiyonları düzenleyerek prognozu iyileştirdiği düşünülmektedir.<sup>1</sup>

## Sonuç

HIV hastalığı birkaç özel durum dışında immün sistem yetmezliğine bağlı bulgular gösterir. Tüm hekimler bu konuda dikkatli olmalıdır ama tanı açısından en çok önem arz eden tablolar dermatolojik hastalıklar olduğu için dermatologların HIV konusunda mutlaka iyi bilgi sahibi olması gerekir. Atipik, aşırı şiddetli, yerleşiminin ve tuttuğu yaşın tuhaf olduğu, alışılmış durumun dışındaki deri hastalıkları bize HIV varlığının sözkonusu olabileceğini düşündürmelidir.



## Kaynaklar

1. Bunker CB, Gotch F. HIV and the skin. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. Vol 2. Wiley-Blackwell; 2010; 35: 1-41.
2. Altman K, Vanness E, Westergaard RP. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus: a clinical update. *Curr Infect Dis Rep*. 2015; 17: 464.
3. Kinloch-de Loës S, de Saussure P, Saurat J ve ark. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1. Review of 31 cases. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 59-65.
4. Çalikoğlu E, Soravia-Dunand VA, Perriard J ve ark. Acute genitocrural intertrigo a sign of primary immunodeficiency virus type 1 infection. *Dermatology* 2001; 203: 171-173.
5. Kutlubay Z, Bağlam S, Engin B, Serdaroğlu S. HIV ve Dermatolojik Bulgular. *Türkiye Klinikleri (J Inf Dis-Special Topics)* 2016; 9: 48-52.
6. Singh F, Rudikoff D. HIV-associated pruritus: etiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 177-88.
7. Wikler JR, Nieboer C, Willemze R. Quantitative skin cultures of *Pityrosporum* yeasts in patients seropositive for the human immunodeficiency virus with and without seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 37-9.
8. Zemelman V, Van Neer F, Roberts N ve ark. Epidermal Langerhans cells, HIV-1 infection and psoriasis. *Br J Dermatol* 1994; 130: 307-11.
9. Boonchai W, Laohasrisakul R, Manonukul J, Kulthanan K. Pruritic papular eruption in HIV seropositive patients: a cutaneous marker for immunosuppression. *Int J Dermatol* 1999; 38: 348-350.
10. Papular follicular eruptions in human immunodeficiency virus-positive patients in South Africa. *Int J Dermatol* 2007; 46: 706-710.
11. Barcaui CB, Gonçalves da Silva AM, Sotto MN, Genser B. Stem cell apoptosis in HIV-1 alopecia. *J Cutan Pathol*. 2006; 33: 667-671.
12. Plettenberg A, Lorenzen T, Burtsche BT. ve ark. Bacillary angiomatosis in HIV-infected patients--an epidemiological and clinical study. *Dermatology*. 2000; 201: 326-331.
13. Berger TG, Greene I. Bacterial, viral, fungal and parasitic infections in HIV disease and AIDS. *Dermatol Clin* 1991; 9: 465-492.
14. Krown SE, Lee JY, Dittmer DP. More on HIV-associated Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 2007; 358: 535-536.
15. Wilkins K, Turner R, Dolev JC. ve ark. Cutaneous malignancy and human immunodeficiency virus disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 189-206.



## Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

### Sifilizde Hasta Yönetimi

**Nilgün Solak**

#### Giriş

Sifiliz (Frengi, lues) *Treponema pallidum*'un neden olduğu, cinsel yolla bulaşan sistemik, enfeksiyöz bir hastalıktır. Erken tedavi edildiği takdirde kesin iyileşme sağlanan bir hastalık olmasına rağmen tedavisiz olgularda ilerleyerek hayatı tehdit edebilen ciddi komplikasyonlara ve iç organ tutulumlarına neden olabilmektedir. Enfeksiyona karşı doğal bağışıklık yoktur.<sup>1-4</sup>

Sifiliz deri hastalıklarının içinde en büyük taklitçidir. %95-97 cinsel ilişki ile bulaşır. %3-5 indirekt (kan nakli, enjeksiyon, plasental) olarak bulaşır. Son 30 yılda tüm dünyada sifiliz insidansında artış olmuştur. Yılda 11 milyon yeni vaka (WHO) ve 1.5 milyon gebe kadın enfeksiyonu bildirilmektedir. Sifiliz vakalarının yaklaşık %80'i erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkeklerdir (MSM) ve sıklıkla HIV enfeksiyonu ile beraber görülmektedir. Genç (<19 yaş) heteroseksüeller de risk gurubudur.<sup>2-4</sup>

*Treponema pallidum*; soluk beyaz, tirbuşon benzeri düzgün kıvrımları olan mikroaerofilik gram (-) bir spirokettir. İnvitro kültürü yapılamaz. Gram boyama ve ışık mikroskobu ile görülemez. En iyi karanlık saha mikroskobunda görülür. Kanda 0-4 CO' de 2-3 gün yaşayabilir. Dış ortama çok duyarlıdır (suda, kurulukta, sabun, deterjan, kimyasal maddeler vs. ile kolaylıkla ölür).<sup>5</sup>

Hastalık edinsel ve konjenital olarak oluşur. Klinik bulguları 1.devir (primer), 2.devir (sekonder), erken ve geç latent sifiliz ve 3.devir sifiliz olarak gruplandırılmaktadır. Primer sifiliz döneminde şankr, sekonder Sifiliz döneminde deri döküntüleri, mukokutanöz lezyonlar, lenfadenopati ve tersiyer Sifilizde ise kardiyak bulgular, gomlar, tabes dorsalis, jeneralize parezi gibi bulgularla ortaya çıkar. Latent enfeksiyonlar klinik bulgular ortaya çıkmadan serolojik testlerle anlaşılır. İlk bir yıl içinde tanımlanırsa "erken latent Sifiliz", daha sonra ise "geç latent Sifiliz" olarak isimlendirilir. Etkenin MSS'yi tutması ile nörosifiliz ortaya çıkar ki her dönemde görülebilir. Erken nörolojik tutulumun klinik bulguları kranial sinir disfonksiyonu, menenjit, inme, mental durumda ani değişiklikler, işitme ve görme bozuklukları olup genellikle ilk ay/yıl içinde görülür. Geç nörolojik bulgular ise tabes dorsalis ve jeneralize parali olup enfeksiyondan 10-30 yıl sonra görülür. Hastalığın transplasental ve perinatal geçişiyle konjenital sifiliz ortaya çıkmakta, önemli klinik bulgulara ve stigmatlara neden olmaktadır.<sup>6,7</sup>

Hastalığın tanısında direkt yöntemler (karanlık saha mikroskopisi ve immunofloresan antikor testleri gibi) ve serolojik testler (nontreponemal ve treponemal testler gibi) oldukça önemlidir. Nontreponemal testler (NTT); fofolipid yapısındaki antijenlere karşı gelişen IgM ve IgG antikorlarının saptanmasına yönelik testlerdir. VDRL (Venereal Disease Research

Prof. Dr. Nilgün Solak, *Memorial Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.*

E-Posta: nilgunstekin@yahoo.com





### Dermatolojide Gelişmeler 13

Laboratory), RPR (Rapid Plasma Reagin), USR (Unheated Serum Reagin), ART (Automated Reagin Test), RST (Reagin Screen Test) nontreponemal testlerdir. Treponemal testler; Treponema pallidum'a karşı gelişen IgM ve IgG antikorlarının saptanmasına yönelik testlerdir. TPHA (Treponema pallidum hemaglutinasyon), TPPA (Treponema pallidum particle aglutinasyon), FTA-ABS (The Fluorescent Treponemal Antibody Absorption test), FTA-ABS 19S IgM (The Fluorescent Treponemal Antibody Absorption test Double Staining), TPI (Treponema pallidum immobilization test), MHA-TP, IHA, MFI (multiplex flow immunoassays), IgG immunblot testi, EIA-IgG (e.g.Captia), Chemiluminesens-IA treponemal testlerdir.<sup>8,9</sup>

#### **Serolojik Testlerin Kullanım Endikasyonları Şunlardır;8,9**

- Asemptomatik bireyler (ör.gebeler)
- Kan, organ/doku donörleri
- Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon (CYBE) riski olan bireyler (ör.MSM, seks işçileri)
- CYBE tanısı alan kişiler (HIV, HBV, HCV dahil)
- Genital ülser varlığında
- Erken dönem sifiliz düşündürülen durumlarda (ani görme kaybı, işitme kaybı,menenjit)
- Kronik nörolojik hastalık varlığında
- Tarama testlerinde reaktif sonuç alındığında
- Enfeksiyonun aşamasını ve tedaviye yanıtı takip amacıyla

Enfeksiyonun bulaşmasından sonra treponemal testlerin pozitifleşme süresi (EIA (3 hafta), TPHA-TPPA (4-6 hafta), FTA-ABS (2-3 hafta)) nontreponemal testlerden (RPR ve VDRL (4-6 hafta)) daha kısadır.

#### **Nontreponemal Testler**

Etken alındıktan 5- 6 hafta sonra, primer şankrdan 1 - 4 hafta sonra pozitifleşirler. Yüksek titreler ( $\geq 1/32$ ) aktif hastalığı düşündürür. Düşük titreler ( $<1/8$ ) sonraki yıllarda değişmeden kalabilir (Serofast;%15-25). Tedavi sonrası; titreler primer veya sekonder sifilizde 6. ay, latent sifilizde 12-24 ay içinde 4 kat azalmalıdır. Yüksek titre tedavi sonunda düşmüyorsa nörosifiliz düşünülmelidir. Reenfeksiyon veya tedavi başarısızlığında 4 kat titre artışı (1:8....1:32) olur. Nontreponemal testlerin avantajları; kalitatif, ucuz, hızlı ve kolay testler olmaları, tarama testi, tedavi izleminde ve reenfeksiyon takibinde kullanılmalarıdır. Dezavantajları; sınırlı duyarlılık (erken/primer, geç/latent sifilizde duyarlılık düşüktür), yalancı pozitiflik, yalancı negatiflik ve Prozon fenomenidir.<sup>10</sup>

#### **Treponemal Testler**

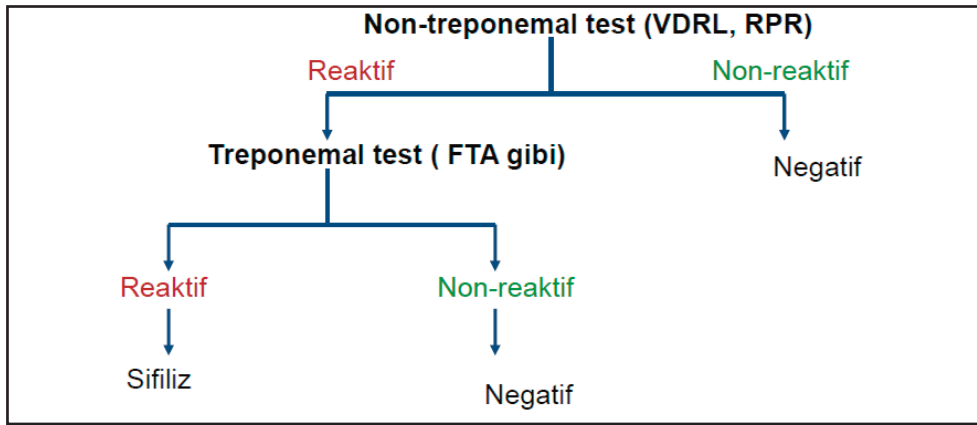
Spesifik treponemal antijenler kullanılır (Ig G ve Ig M). Şankr oluşumundan sonraki 1-2 haftada pozitifleşir. Sonuç reaktif veya non-reaktif olabilir. Testler hayat boyu reaktif kalabilir. Treponemal testler tedaviye yanıtı takipte kullanılmazlar. Aktif ve önceden tedavi edilmiş enfeksiyon ayırımı yapılamaz. Avantajları; NTT'ye göre primer ve geç dönem sifiliz için çok daha duyarlı ve özgüdür. Otomatik sistemlerdir. Karar verdiren testlerdir. Deza-



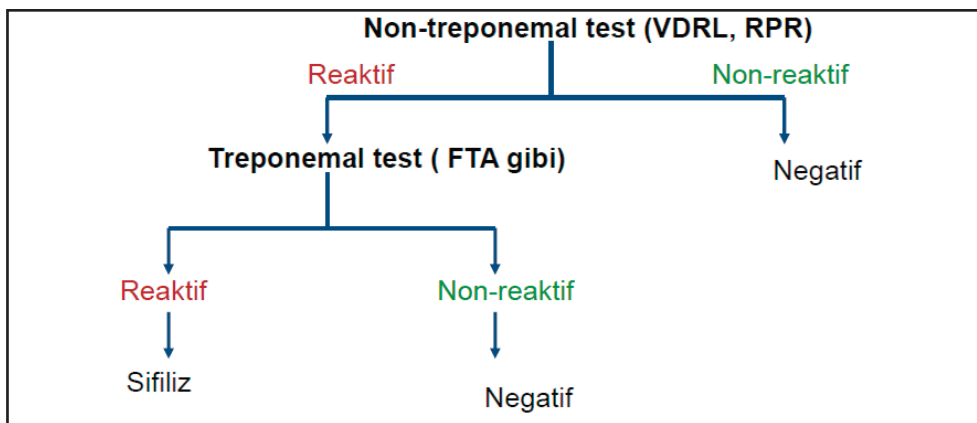
vantajları; tedaviye rağmen hayat boyu pozitif kalmaları nedeniyle takipte kullanılmazlar, primer dönemde tedavi alan % 15-25 hastada 2-3 yıl içinde negatifleşirler (TPHA % 13, FTA-ABS %24), pahalı, zor ve ekipman gerektirirler, tarama için uygun değildirler, okunması için teknik uzmanlık gerektirir, karanlık saha incelemesi pozitif olan erken primer sfilizde reaktiviteyi göstermez, biyolojik yalancı pozitiflik vardır.<sup>1-4,10</sup>

### Tanısal Serolojik Algoritma Nasıl Olmalıdır?

Geleneksel Tanı Algoritması <sup>11</sup>



Tersine Algoritma <sup>12</sup>





## Dermatolojide Gelişmeler 13

### Avantajlar

- Otomatik sistemler
- NTT'ye göre primer ve geç dönem sifiliz için çok daha duyarlı ve özgül
- Karar verdiren objektif testlerdir
- Spesifik T. pallidum antikorları için yapılı
- Geniş topluluklarda tarama için uygun
- IUSTI (International Union against Sexually Transmitted Infections) öneriyor

### Dezavantajlar

- Pahalı, zor ve teknik ekipman gerektirir
- 2. doğrulama testi gerektirir
- Sonuçlarını yorumlama zor olabilir
- Tarama + ama RPR (-) çok sonuç verebilir

### Sifilizin Tanı Kriterleri (CDC-2014)6

- Kesin tanı: Klinik+ etkenin eksüda, dokuda karanlık saha mikroskopisi, DFA-TP, IHB ile gösterilmesi ya da dokuda , kanda BOS'ta PCR ile TP DNA tespiti
- Olası tanı: Klinik+seroloji (pratikte kullanılan)

### Sifiliz Tedavisi

- Erken Evre Sifilizde: Tek doz IM 2.4 mU Benzatin Penisilin ile %90-100 başarı sağlanır. Çok dozlu tedavinin değeri özellikle HIV ile enfekte olan bireylerde belirsizdir.<sup>13</sup>
- Geç Ve Geç Latent Sifiliz: Daha az kanıt mevcuttur. % 2-10 arasında tedavide başarısızlık görülebilir. Evreye uygun olmayan tedaviler, HIV enfeksiyonu ve allerjik etkiler nedeniyle alternatif tedavilere yönelme tedavi başarısını düşürebilir.<sup>13,14</sup>

Tedavi sonrası NTT titreleri en az 4 misli azalmalıdır.<sup>13-17</sup>

Penisilin tedavisi sifilizde 70 yıldan beri kullanılmasına rağmen hala en etkili ve direnç gelişmemiş tedavidir. Penisilin dışı alternatif antibiyotiklerden azitromisin erlen erlen evre sifilizde etkili olduğuna ilişkin iki randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Ancak başka bir çalışmada T pallidum suşunun makrolid direnci gösterilmiştir. Şimdiye kadar T pallidum'un tetrasiklin direnci saptanmamıştır. Nörosifiliz, konjenital sifiliz, gebelerde ve HIV enfeksiyonu olanlarda penisilin allerjisi varsa desensitizasyon önerilmektedir. Diğer durumlarda penisilin allerjilerinde doksisisiklin, tetrasiklin, seftriakson ya da azitromisin verilebilir. Penisilin dışındaki alternatif antibiyotikler spiroketler üzerine daha az etkili olduğu için, bu ajanlarla tedavi gereken hastaların mutlaka takip edilmesi gerekir.<sup>13-17</sup>



Tedavi komplikasyonu olarak; erken sifilizde penisilin tedavisi sonrası treponemaların dejenereasyonu sonucu açığa çıkan lipopolisakkaritlere bağlı bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olan Jarish-Herxheimer reaksiyonu tedaviyi takiben 24 saat içinde gelişen akut febril reaksiyondur. Tedaviyi sonlandırma endikasyonu yoktur ve semptomatik yaklaşım yeterlidir.<sup>17</sup>

Türkiyede sifilizli hastaların tanı, tedavi ve kontrolleri Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Frengi Savaş Yönetmeliği'ne göre yapılmaktadır.<sup>18</sup> Ancak bazı ülkeler ve merkezler Amerikan CDC (Central Disease Center ve Avrupa IUSTI (International Union Against Sexually Transmitted Infections) tedavi rehberlerini de kullanmaktadır.<sup>6,12</sup>

### Sifiliz ve Epidemik İkizi HIV

Sifiliz HIV (+) hastada görülürse hastalık daha hızlı seyirli, şiddetli ve atipik klinikle görülür. Şankr % 70'den fazla olguda birden fazla, daha büyük ve daha derindir. %25 olguda primer ve sekonder sifiliz birlikte görülür. HIV (+) olgularda erken evrede nörolojik semptomlar daha sık görülür. HIV viral yükü artar, CD 4 (+) T hücreler azalır. Viral yük fetal HIV geçişini artırır. Atipik NTT serolojik yanıtlar görülür (serolojik testlerin beklenenden daha yüksek olması, yalancı pozitiflik daha fazla, immunsupresyon arttıkça yanlış negatif serolojik testler, seroaktivitenin gecikmesi). Bu hastalarda tedavi HIV (-) hastalar gibi yapılır. Tedavi sonrası takip daha uzun süreli olmalıdır. Tedaviye yanıtta gecikme ve standart tedaviye yanıtızsızlık görülebilir.<sup>19,20</sup>

### Frengi Savaş Yönetmeliği'ne Göre Sifiliz Tedavi Şeması

<p><b>Erken sifiliz (birinci veya ikinci devir ve iki yıldan az süreli erken latent sifiliz):</b> Benzatin penisilin G: 2.4 MU/ IM haftada bir kez (2 doz). Toplam doz 4.8 MU Prokain penisilin G: 600.000 U yoksa 800.000 U IM günde birkez (10doz). Toplam doz 6(8) MU Penisilin kontrendike ise: 500 mg oral eritromisin veya tetrasiklin: Günde 2 g. (15 gün). Toplam doz 30 g.</p>
<p><b>Geç sifiliz (iki yılı aşkın latent sifiliz ve üçüncü devir sifiliz)</b> Benzatin penisilin G: 2.4 MU/ IM haftada bir kez (3 doz) Toplam doz 7.2 MU Prokain penisilin G: 600.000 U yoksa 800.000 U IM günde birkez (15doz). Toplam doz 9(12) MU Penisilin kontrendike ise: 500 mg oral eritromisin veya tetrasiklin: Günde 2 g. (30 gün). Toplam doz 60 g.</p>
<p><b>Kardiyovasküler ve nörosifiliz</b> Prokain penisilin G : 600.000 U yoksa 800.000 U IM günde birkez (20 doz). Toplam doz 12(16) MU</p>
<p><b>Erken Konjenital sifiliz(2 yaşa kadar):</b> Kristalize penisilin C 50.000U /kg/gün 10 gün, IM ise günde bir kez, IV ise günde 2 kez Prokain penisilin G : 50.000 U/kg/gün günde bir kez IM , 10 Gün <b>Geç konjenital sifiliz (2 yaşın üstünde)</b> Geç sifiliz tedavi şeması ile aynıdır</p>
<p><b>Gebelikte sifiliz:</b> Erişkin erken ve geç sifiliz dönemine uygun bir şekilde tedavi uygulanır. Penisilin allerjisi var ya da kontrendike ise erken sifilizde 500 mg Eritromisin: Günde 2 g (15 gün) toplam 30 g, geç sifilizde Eritromisin günde 2 g (30 gün) toplam 60 g.</p>

<b>CDC: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2015</b>	
<b>SİFİLİZ TEDAVİ ÖNERİLERİ</b>	<b>ÖZEL DURUMLARDA SİFİLİZ TEDAVİSİ</b>
<p><b><u>ERKEN SİFİLİZ(PRİMER,SEKONDER VE ERKEN LATENT SİFİLİZ(&lt;1 YIL)</u></b>  <b>Erişkinlerde</b>  Benzatin penisilin G(BPG) 2.4 MU, IM tek doz  <i>Procaine penisilin 1.2 MU/gün IM, 10 gün(WHO)</i></p> <p><b>Çocuklarda</b>  Benzatin penisilin G 50.000 U/kg IM..... maksimum tek doz 2.4 MU erişkin dozu</p> <p><b>Penisilin alerjisi varsa alternatif olarak(sınırlı bilgi)</b>  Doksisiklin 100 mg oral, günde iki kez, 14 gün  Tetrasiklin 500 mg oral, günde 4 kez, 14 gün  Seftriakson 1-2 g/gün, IM ya da IV, 10-14 gün  Azitromisin 2 gram oral, tek doz</p>	<p><b><u>HIV ENFEKSİYONLU SİFİLİZ HASTALARI</u></b>  HIV ile enfekte olmayan hastalardaki hastalık evresine göre tedavi  <b>Primer/sekonder sifiliz</b>  Benzatin penisilin G(BPG) 2.4 MU, IM, tek doz  <b>Alternatif</b>  HIV negatif hastalardaki gibi  <b>Latent sifiliz</b>  <b>Erken latent sifiliz</b>  Benzatin penisilin G(BPG) 2.4 MU, IM, tek doz  <b>Geç latent sifiliz</b>  Benzatin penisilin G(BPG) 2.4 MU/hafta, IM, 3 hafta (toplam 7.2 MU)  <b>Alternatif</b>  Desensitizasyon yapılmalı</p>
<p><b><u>GEC LATENT(&gt;1 YIL) YA DA SÜRESİ BELİRİZ LATENT SİFİLİZ, KARDİYOVASKÜLER VE GUMMATÖZ SİFİLİZ, TEDAVİYE YANITSIZ PRİMER, SEKONDER YA DA LATENT SİFİLİZLİ OLGULARDA YENİDEN TEDAVİ</u></b></p> <p><b>Erişkinlerde</b>  Benzatin penisilin G(BPG) 2.4 MU/hafta ,IM, 3 hafta(Toplam 7.2 MU)  <i>Procaine penisilin 1.2 MU/gün IM, 20 gün(WHO)</i></p> <p><b>İnfant ve çocuklarda</b>  Benzatin penisilin G 50.000 U/kg IM...2.4 MU erişkin doza kadar, 3 dozda, 1 hafta aralıklarla(150.000 U/kg...maksimum 7.2 MU erişkin total doz)</p> <p><b>Penisilin alerjisi varsa alternatif olarak(sınırlı bilgi)</b>  Doksisiklin 100 mg oral, günde iki kez, 28 gün  Tetrasiklin 500 mg oral, günde 4 kez, 28 gün</p>	<p><b><u>GEBELERDE</u></b></p> <p><b>Erken sifiliz</b>  Benzatin penisilin G(BPG) 2.4 MU, IM iki doz  <i>Procaine penisilin 1.2 MU/gün IM, 10 gün(WHO)</i>  <b>Geç sifiliz</b>  Benzatin penisilin G(BPG) 2.4 MU, IM üç doz  <i>Procaine penisilin 1.2 MU/gün IM, 20 gün(WHO)</i></p> <p><b>Penisilin alerjisi varsa</b>  Desensitizasyon ve Benzatin penisilin G(BPG) 2.4 MU, IM tek doz ya da  Setriakson, 1 g/gün İM ya da IV, 10-14 gün(WHO)  Azitromisin, 500 mg/gün, 10 gün(WHO)</p>
<p><b><u>NÖROSİFİLİZ VE OKÜLER SİFİLİZ</u></b>  Kristalize penisilin G 3-4 MU, her 4 saatte bir ya da devamlı IV infüzyon (18-24 MU/gün) , 10-14 gün ya da  Procain penisilin G, 2.4 MU/gün , IM ile birlikte  Probenesid, 500 mg, oral 4kez/gün 10-14 gün  <b>Penisilin alerjisi varsa alternatif olarak</b>  Desensitizasyon  Seftriakson 2 g/gün, IM ya da IV, 10-14 gün</p>	<p><b><u>KONJENİTAL</u></b>  Sifilizi ispatlanmış ya da yüksek olasılıkla sifiliz ya da tedavi edilmemiş erken sifilizli anneden doğanlar (<i>Tedaviden önce BOS sıvı analizi yapılmalı</i>)  Kristalize penisilin G, 50.000U/kg 12 saat ara ile ilk 7 gün, daha sonra 8 saat ara ile 3 gün(100.000-150.000 U/kg/gün) ile 10 güne tamamlanır ya da Procain penisilin, 50.000 U/kg, IM, 10-14 gün</p> <p><b>Tedavi edilmiş anneden doğan, bulgusu olmayan yenidoğanlar</b> ( Yenidoğan normal fizik muayeneli ve antikor titresi anne titresinden 4 misli azdır. Gebelik öncesi anne tam tedavi olmuşsa, tedavi opsiyoneldir.)  Benzatin penisilin G(BPG), 50.000U/kg, İM, tek doz</p>

<b>2014 European Guideline on The Management of Syphilis</b>
<p><b>Erken Sifiliz (Primer, Sekonder ve erken latent; ≤1 yıl öncesinde edinilmiş)</b></p> <p><b>1.Basamak tedavi seçeneği</b> Benzatin penisilin G (BPG) 2.4 MU, IM, tek doz [Ib; A]</p> <p><b>2. basamak tedavi (BPG elde edilemiyorsa)</b> Prokain penisilin 600.00U/gün, IM, 10-14 gün [IIb; B]</p> <p><b>Penisilin alerjisi var ya da parenteral tedavi reddi varsa</b> Doksisisiklin 200 mg/gün (ya 100 mg, 2x/gün ya da tek doz 200 mg/gün) oral 14 gün [III; B] Azitromisin 2 g oral, tek doz [I; B]</p>
<p><b>Geç latent (&gt;1yıl fazla süreden beri edinilmiş ya da süresi bilinmeyen latent), kardiyovasküler ve gummatöz sifiliz</b></p> <p><b>1.Basamak tedavi seçeneği</b> Benzatin penisilin G (BPG) 2.4 MU/hafta, IM, 3 hafta (1., 8.,15. gün) [III; B]</p> <p><b>2. Basamak tedavi (BPG elde edilemiyorsa)</b> Prokain penisilin 600.00U/gün, IM, 17-21 gün [III; B]</p> <p><b>Penisilin alerjisi var ya da parenteral tedavi reddi varsa</b> Penisiline desensitizasyonu ya da Doksisisiklin 200 mg/gün (ya 100 mg, 2x/gün ya da tek doz 200 mg/gün), 21–28 gün [III; B]</p>
<p><b>Nörosifiliz, oküler ve auriküler sifiliz.</b></p> <p><b>1.Basamak tedavi seçeneği</b> Benzil penisilin her 4 saate bir 3-4 MU, 18-24 MU/gün, IV, 10-14 gün [III; B]</p> <p><b>2. Basamak tedavi (Eğer hospitalizasyon ve IV benzil penisilin uygulamak mümkün değilse)</b> Seftriakson 1–2 g/gün IV, 10–14 gün [III; B] Prokain penisilin 1.2–2.4 MU/gün, IM ve probenesid 500 mg, 4x/gün, birlikte 10–14 gün [IIb; B]</p> <p><b>Penisilin alerjisi varsa</b> Penisiline desensitizasyon yapılmalı, sonra 1. basamak rejimi [III; B]</p>
<p><b>Gebelikte sifiliz</b></p> <p>Sifiliz evresine göre 1. basamak tedavi seçeneği uygulanmalı, penisiline alerjik ise desensitizasyon yapılmalı</p> <p><b>Erken Sifiliz ( ≤1 yıl öncesinde edinilmiş)</b></p> <p><b>1.Basamak tedavi seçeneği</b> Benzatin penisilin G (BPG) 2.4 MU, IM, tek doz [I; B]</p> <p><b>2. Basamak tedavi (BPG elde edilemiyorsa)</b> Prokain penisilin 600.00U/gün, IM, 10-14 gün [III; B]</p>
<p><b>HIV’li hastalarda Sifiliz</b></p> <p>İkinci basamak seçeneğine ilişkin sınırlı yayın olmasına rağmen, HIV ile enfekte olmayanlardaki gibi evreye uygun tedavi seçeneği uygulanmalıdır.</p>
<p><b>Solid organ transplantasyonuna bağlı Sifiliz</b></p> <p><b>1.Basamak tedavi seçeneği</b> Benzatin penisilin G (BPG) 2.4 MU/hafta, IM, 3 hafta (1., 8.,15. gün) [III; B]</p> <p><b>Penisilin alerjisi varsa</b> Doksisisiklin 200 mg/gün (ya 100 mg, 2x/gün ya da tek doz 200 mg/gün), 21–28 gün [III; B]</p>
<p><b>Konjenital sifiliz</b></p> <p><b>1.Basamak tedavi seçeneği</b> Benzil penisilin 150.000U/kg/gün (her 4 saatte bir, 6 dozda) IV, 10-14 gün [IV; C] BOS normal ise yaş kontrolü yapılmalı</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Basamak tedavi: BPG 50.000 U/kg, IM tek doz...maksimum 2.4 MU tek erişkin doza kadar [IV; C]</li> <li>2. Basamak tedavi: BPG elde edilemiyorsa, prokain penisilin 50.000U/kg/gün, IM, 10-14 gün [IV; C]</li> </ol>





Dermatolojide Gelişmeler 13

## İzlem

Tedaviden 6 ve 12 ay sonra serolojik testler tekrar edilmelidir. Serolojik test titrelere başlangıç ile karşılaştırılmalıdır. Bununla beraber, tedaviye serolojik yanıtı saptamak çok kolay değildir. Daha önce Sifiliz tedavisi almış kişilerde, nontreponemal testler daha yavaş olarak düşerler. Hastanın semptomları kaybolmaz ya da tekrar ederse nontreponemal testler 2 haftadan fazla bir süre aynı titrede kalırsa tedavi başarısızdır veya reenfeksiyon oluşmuştur. Bu kişiler HIV enfeksiyonu açısından yeniden değerlendirilmelidir. Çünkü tedavideki başarısızlık reenfeksiyonlarla karışabilir bu durumda SSS incelemesi ve bu bulgular tedaviyi şekillendirecektir.<sup>6</sup> Primer ve sekonder Sifilizde nontreponemal testlerde 4 katı düşme 6-12 ay içinde ortaya çıkmazsa bu tedavi yetersizliği anlamına gelir. Bununla beraber hastaların %20'sinde tedaviden sonraki 1 yıllık süreçte bile 4 kat düşme gerçekleşmeyebilir.<sup>12</sup> Serolojik testlerin tedaviye yanıtı sifilizin dönemi, başlangıç nontreponemal antikor titresi gibi birçok faktörle ilgilidir.<sup>17</sup> Titreleri 4 kat aşağıya düşmemiş hastalarda optimal değerlendirme belirli değildir ve hastalar HIV açısından tetkik edilmelidir.<sup>6,12</sup> Uzun süreli takip yapılamaz ise tedavi tekrarı önerilir. Çünkü tedavi başarısızlığı tanı konulamayan SSS enfeksiyonu olabilir. Bu durumda nörolojik tutulum ve SSS araştırılmalıdır. Tekrar tedavide SSS incelemesinde nörosifiliz bulguları yoksa haftalık Benzatin Penisilin G 2.4 milyon ünite 3 hafta önerilir. Serolojik testler negatif SSS sonuçlarına karşın düşmeyebilir. Bu durumda, ek tedavi veya SSS analiz durumu net değildir ve genellikle önerilmez.<sup>6,12,17</sup> Doğum sonrasındaki takip diğer hastalarda olduğu gibidir. Takip için eğer reenfeksiyon riski varsa serolojik incelemeler aylık olarak, yoksa 3. trimester ve doğumda yapılmalıdır. Penisilin tedavisine bağlı olarak Jarish-Herxheimer reaksiyonu doğumla presipite olabilir (plasental şok) ve spontan abortusa yol açabileceği için tedavi geciktirilmemelidir.<sup>9</sup> Tedavi edilen bebeklerin NTT antikor titrelere ortalama 6 aylıkken kaybolmaya başlar. Eğer titrelere 8.-12. aya kadar stabil veya yükseliyorsa çocuk tekrar değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Tedavi edilmeyen seropozitif bebekler 1.2.3.6. ve 12. aylarda takip edilmelidir. Enfekte olmayan bebeklerin NTT titrelere 3 aylıkken azalmalı ve 6 aylıkken yok olmalıdır. Eğer bu titrelere değişmez veya yükselirse çocuk tekrar incelenmeli ve tedavi edilmelidir. Eğer NTT antikor titrelere 1 yıl boyunca azalma yoksa bebek konjenital sifiliz açısından tedavi edilmelidir.<sup>21,22</sup>

## Cinsel Partnerin Yönetimi

T. pallidum'un seksüel geçişi sadece mukokutanöz sifiliz lezyonları olduğunda gerçekleşir. Bu

bulgular ilk yıldan sonra nadirdir. Primer, sekonder veya erken latent Sifilizli kişilerle temas eden, klinik ve serolojik testleri pozitif olan kişiler şöyle tedavi edilmelidir:<sup>6,12,23,24</sup>

- Primer, sekonder veya erken latent sifilizli bir kişi ile 90 gün içinde cinsel teması olan kişiler

serolojik testler negatif bile olsa erken sifiliz gibi tedavi edilmelidir,

- Primer, sekonder veya erken latent Sifilizli bir kişi ile 90 günü aşan bir süre içinde cinsel teması olan kişiler ise serolojik testler hemen yapılamaz ve takip koşulları belirsiz ise erken sifiliz olarak tedavi edilmelidir. Serolojik testler negatif ise tedaviye gerek yoktur. Serolojik testler pozitif ise tedavi; klinik, serolojik durum ve sifiliz dönemine göre planlanır.



• Sifilizin sık görüldüğü bazı yerlerde geç latent sifilizi ve yüksek serolojik titreli kişilerde (>1/32), yüksek titre erken sifiliz belirtisi olacağı için bu kişilerin partnerleri kayıt altına alınmalı ve önleyici tedaviler kullanılmalıdır.<sup>6,12</sup>

• Uzun süreli partneri olan latent sifilizli kişiler klinik ve serolojik olarak değerlendirilmeli ve

bulgulara göre tedavi edilmelidir. Aşağıdaki durumlarda bulunan partnerler enfeksiyon açısından risk altındadırlar temasın ne zaman olduğu bilinmeli ve ona göre değerlendirilmelidir.<sup>6,12,23,24</sup>

- 1) Primer sifiliz bulgularının ortaya çıkışından sonraki 3 ay,
- 2) Sekonder Sifiliz bulgularının ortaya çıkışından sonraki 6 ay ve
- 3) Erken latent Sifiliz bulgularının ortaya çıkışından sonraki 1 yıl içinde cinsel teması olan kişiler.

### Kaynaklar

1. Serdaroğlu S, Tüzün Y. Sifiliz. İn Dermatoloji. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V. Eds, 3. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2008; 459-496.
2. Habif TP. Sexually Transmitted Bacterial Infections. In Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy, 6th ed. Elsevier, St. Louis, Missouri 2015; 377-417.
3. Katz KA . Syphilis. In Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K., Eds. 8e, Mc Graw-Hill Education, New York 2012; 2473-2492
4. Sparling PF, Swartz MN, Musher DM. ve ark. editors. Sexually Transmitted Diseases, 4th edition. New York: McGraw Hill, Chapter 37. Clinical manifestations of syphilis 2008; 661-684.
5. Giacani L, Lukehart SA. The endemic treponematoses. Clin Microbiol Rev 2014; 27: 89-115.
6. CDC: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, MMWR Recomm Rep 2015; 64: 1-140.
7. Stamm LV. Syphilis: Re-emergence of an old foe. Microb Cell 2016; 3: 363-370.
8. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. Nat Rev Dis Primers 2017 Oct 12;3:17073. doi: 10.1038/nrdp.2017; 73.
9. WHO Guideline on Syphilis Screening and Treatment for Pregnant Women. Geneva: World Health Organization 2017;
10. Cherneskie T: An update and review of the diagnosis and management of syphilis, New York City Department of Health and Mental Hygiene, Region II STD/HIV Prevention Training Center, New York 2006;
11. Tian-Ci Yang et al. Clinical Infectious Diseases 2014; 58: 1116-1124

## Dermatolojide Gelişmeler 13

12. Janier, M, Hegyi V, Dupin N ve ark. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1581-1593.
13. Cherneskie T: An update and review of the diagnosis and management of syphilis, New York City Department of Health and Mental Hygiene, Region II STD/HIV Prevention Training Center, New York 2006;
14. Pastuszczak M, Wojas-pelc A. Current standart for diagnosis and treatment of syphilis: selection of some practical issues, based on the European (IUSTI) and U.S(CDC) guidelines. *Postep Derm Alergol* 2013; 4: 203-210.
15. Brown DL, Frank JE. Diagnosis and Management of Syphilis. *Am Fam Physician* 2003; 68: 283-290
16. Hicks CB. Laboratory monitoring of patients underging treatment for syphilis. In Hynes NA, Section editor. *Uptodate*, Retrivel from, <http://www.uptodate.com/index.html> 2016;
17. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar tedavi rehberleri, 2015; 13-38.
18. Frengi Savaş Yönetmeliği. *Resmi Gazete*. 12 Nisan 1983. Sayı: 18016.
19. Sardan K, Sehgal VN. Genital ulcer disease and human immunodeficiency virus: a focus. *Int J Dermatol* 2005; 44: 391-405
20. Sexually Transmitted Diseases Surveillance Case Definitions for Nationally Notifiable Infectious Diseases (<http://www.cdc.gov/std/stats/casedefinitions-2014.pdf>).
21. Hook EW Rd. Syphilis. *Lancet* 2017; 389: 1550-1557.
22. Cooper JM, Sánchez PJ. Congenital syphilis. *Semin Perinatol* 2018; 42: 176-184.
23. Roberts CP, Klausner JD. Global challenges in human immunodeficiency virus and syphilis coinfection among men who have sex with men. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016; 14: 1037-1046.
24. Fanfair RN, Workowski KA. Clinical update in sexually transmitted diseases-2014. *Cleve Clin J Med*. 2014; 81: 91-101.

## Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

# HPV İnfeksiyonunda Hasta Yönetimi

Özlem Dicle

### Giriş

İnsan papillomavirusu (HPV) zarfsız çift sarmal DNA virüsü olup onkojenik potansiyeline göre; düşük riskli (6, 11, 40, 43, 44, 54, 55, 62), olası yüksek riskli (26,53,66) ve yüksek riskli (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73, 82) olmak üzere 3 gruptur. Anogenital bölgede kırktan fazla HPV tipi yerleşim gösterir. Bu tiplerin oluşturduğu HPV enfeksiyonu klinik bulgu olarak en çok anogenital siğillere ve Pap test ile belirlenen servikal hücrel anormalliklere yol açar. Bunun dışında onkojenik yüksek riskli HPV enfeksiyonları bazı anogenital yassı hücreli kanserler (penil, vulvar, vajinal, anal), orofarengeal kanserlerden ve onkojenik olmayan düşük riskli HPV enfeksiyonları rekürren respiratuar papillamatozdan sorumludurlar. HPV enfeksiyonunun onkojenik tiplerini taramak için güncel olarak FDA tarafından onaylanmış HPV testleri viral nükleik asit (DNA) veya messenger RNA'yı (mRNA) saptamaktadır. ABD' de kullanımda olan FDA onaylı HPV testleri; Hibrid Capture 2 Yüksek-Risk HPV DNA test (Qiagen, Gaithersburg, Maryland) (13 onkojenik veya 5 onkojenik olmayan HPV), Cervista Yüksek-Risk HPV DNA test (Hologics, Bedford, Massachusetts) (HPV tip 16 ve 18), APTIMA HR HPV (Gen Probe, San Diego CA) test 14 onkojenik HPV mRNA ve Cobas 4500 (Roche, Pleasanton California) test 14 onkojenik HPV DNA ve HPV tip 16 ve 18' dir.

Anogenital HPV enfeksiyonları sık görülen cinsel ilişkiyle bulaşan hastalıklar arasındadır. Cinsel aktif kişilerin çoğu, hayatları boyunca en az bir kez HPV ile enfekte olmuştur ancak hastaların birçoğunda anogenital HPV enfeksiyonu asemptomatik ve transiyent olup klinik soruna yol açmaz. Tedavide amaç; HPV' nin neden olduğu makroskopik lezyonların yok edilmesi, varsa semptomların iyileştirilmesi, psikososyal stresin kaldırılması, kozmetik endişelerin rahatlatılması ve patolojik prekanseröz lezyonların yok edilmesidir. Bu amaçla yapılacak tedavilerde anogenital siğil tedavisi seçimini etkileyenler; siğilin boyutu, siğilin sayısı, siğilin anatomik bölgesi, hastanın tercihi, tedavi maliyeti, tedavi uygunluğu, yan etkiler ve klinisyenin deneyimidir. Sonuç olarak tüm siğiller ve tüm hastalar için ideal tek bir tedavi yoktur (Tablo 1).<sup>1</sup>

Hasta tarafından uygulanacak tedavilerde, tedavinin etkin olacağından emin olmak için hastalar klinikteyken gerekli açıklamalar yapılmalı, tüm anogenital siğillere hasta tarafından ulaşılabilir olmalı ve tedaviden birkaç hafta sonra hastanın sorularını yanıtlamak ve tedavi yanıtını değerlendirmek için kontrol yapılmalıdır.

Gebelikte podofiloks (podophyllotoxin), podofilin ve sinekatekin kullanılmamalıdır. İmki-mod kullanımı düşük risklidir ancak daha çok veri elde edilinceye kadar kullanımından kaçınılmalıdır. Her ne kadar siğillerin tedavisi gebelik süresince yapılabilse de gebelik ta-

---

Prof. Dr. Özlem Dicle Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya.

E-Posta: odicleakdeniz.edu.tr

**Tablo 1.** Dış anogenital siğiller için önerilen şemalar (örn; penis, kasık, skrotum, vulva, perine, dış anüs ve perianüs)

Hasta tarafından uygulanan: İmikumod %3.75 veya %5 krem veya Podofiloks %0.5 solüsyon veya jel veya Sinekatekin %15 merhem
Klinisyen tarafından uygulanan: Sıvı nitrojen sprey veya prob ile kriyoterapi veya Tanjansiyel makas eksizyon ya da tanjansiyel “shave” eksizyon ile cerrahi, küretaj, lazer, veya elektrocerrahi veya Trikloroasetik asit veya bikloroasetik asit %80–%90 solüsyon

mamlanıncaya kadar tedavi yanıtı zayıf olabilir. Nadiren, HPV tip 6 ve 11 infant ve çocukta respiratuar papillamatoza neden olabilir. Ancak bu durum sezeryan seksiyon indikasyonu değildir, seksiyonun infantı ve çocuğu respiratuar papillamatozdan koruyup korumadığı belirsizdir dolayısıyla sezeryan doğum sadece yenidoğana HPV geçişini engellemek için yapılmamalıdır.

HIV enfeksiyonu ve diğer immünsupresyon nedenleri varlığında daha sık anogenital siğil gelişme riski vardır, bu hastalar daha geniş ve daha çok sayıda lezyona sahip olabilirler ve tedavilere yanıt vermeyebilirler. Hatta tedavi sonrası daha sık rekürrensler olabilir. Anogenital siğilden kaynaklanan veya anogenital siğile benzeyen skuamöz hücreli karsinoma da daha sık görülür. Ancak bu durumlarda alternatif tedavi yaklaşımını destekleyecek veriler yoktur.

Genital siğile neden olan HPV tipleri, kişiden kişiye, siğile ait görünür bir bulgu olmaksızın bulaşabilir. Diğer yandan, kondom doğru kullanıldığında genital siğil geçiş olasılığını azaltır ancak tam koruma sağlamaz. Siğiller yok oluncaya kadar yeni bir partnerle cinsel aktiviteden kaçınılmalıdır, partnerlerini genital siğilleri olduğu hakkında bilgilendirmelidirler. HPV kalmış olabilir ve siğil yok olsa da hala partnere bulaş olabilir. Genital siğili olan kişilerin partnerlerinin HPV testi yaptırması önerilmez, fizik muayene ile genital siğil taramasından fayda görürler. Genital siğiller cinsel yolla bulaştığından öncelikle siğili olan hastaların diğer cinsel ilişkiyle bulaşan hastalıklar yönünden testler yaptırılmaları faydalıdır.<sup>2</sup>

Erkek ve kadınlar için genital siğillerden koruyucu 2, 4 ve 9 değerli HPV aşılı vardır. Bu aşı daha önce HPV tiplerinin neden olduğu genital siğillerle henüz karşılaşmamış kişilerde genital siğillerin çoğundan koruyabilir.

## Kaynaklar

1. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015; 64: 1–137.

2. Ina U. Park, Introcaso C, Dunne F. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clinical Infectious Diseases* 2015; 61: S849–S855.

## Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

# Herpes Simpleks Virüs Enfeksiyonunda Hasta Yönetimi

**Ali Karakuzu, Işıl Ezgi Urgancı**

### Giriş

Herpes simpleks virüsleri nörotropik ve epidermotropiktir.<sup>1</sup> Herpes virüs enfeksiyonlarının patogenezi; primer enfeksiyon, ganglionlarda yerleşim, latent dönem ve çeşitli etkenlerle yeniden aktivasyon sırasını izler.<sup>2</sup> Herpetik gingivostomatit, herpes genitalis, herpetik dolama neonatal herpes simpleks, herpetik keratit ve meningoensefalit virüsün neden olduğu klinik tablolarıdır. En sık mukokutanöz tutulum yapmakla birlikte ciddi sistemik tablolara da neden olabilir.<sup>1-3</sup>

Herpes simpleks virüs hem asemptomatik, hem de semptomatik dönemde bulaşabilir. Herpes simpleks virüs-1(HSV-1) enfekte salgılardan damlacık yolu ile veya direk lezyon teması ile bulaşırken, herpes simpleks virüs-2(HSV-2) çoğunlukla cinsel temas ile bulaşır. Fakat iki tip virüsün de orolabial ve genital lezyonlara neden olabileceği bildirilmiştir.<sup>2</sup> Latent dönemdeki virüs ya kendiliğinden ya da stres, UV ışınları, travma, doku hasarı, immünsüpresyon gibi etkenlerle aktive olabilir.<sup>1-3</sup>

Mukokutanöz lezyonlardan önce halsizlik, lokalize ağrı, ateş, hassasiyet ve yanma hissi olur. Semptomatik dönemde eritemli zeminde ağrılı, grube veziküller ortaya çıkar, sekonder enfekte olan lezyonlar püstüllere, ülserasyonlara ilerleme eğilimi gösterir.<sup>2,3</sup> Latent enfeksiyon sonrası aktivasyonların sıklığı ve şiddeti, primer enfeksiyonun şiddetiyle ve tetikleyici faktörle doğrudan ilişkilidir.<sup>3</sup>

Hafif, komplike olmayan herpes simpleks enfeksiyonu için tedavi gerekli değildir. Topikal antibiyotik kullanımı ile sekonder enfeksiyonu önlemek yeterlidir. Şiddetli primer veya rekürren enfeksiyonlarda ise sistemik antiviral tedavi verilmelidir.<sup>1</sup>

Herpes simpleks enfeksiyonlarında tüm hastalar için destekleyici tedavi çok önemlidir. Ağrılı olgularda etkili analjezi uygulanmalı, lokal hijyene dikkat edilmesi konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla komplike olan olgular sistemik ve topikal antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Şiddetli gingivostomatitli hastaların oral alımı değerlendirilmeli, dehidratasyon açısından takip edilmelidir. Oral alımı yetersiz olan hastalara intravenöz sıvı desteği gerekebilmektedir. Oral bakım için antiseptik gargaralar, besin alımına yardımcı olmak için topikal anestezipler kullanılabilir.<sup>1</sup>

Sistemik antiviral tedavi enfeksiyonun şiddetine, hastalığın dönemine, hastanın immün durumuna göre belirlenir.<sup>1-3</sup>

---

Prof. Dr. Ali Karakuzu, Dr. Işıl Ezgi Urgancı *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir.*  
E-Posta: karakuziali@gmail.com

## Primer Herpes Simpleks Enfeksiyonu

Şiddetli enfeksiyonlarda, hastalığın erken döneminde sistemik antiviral kullanımı prognozu olumlu etkiler. Hastalığın geç döneminde antiviral tedavinin yararının olmayacağı bildirilmiştir. Asiklovir 400mg po 3\*1 veya 200mg po 5\*1, 7-10 gün; Valasiklovir 1 gr po 2\*1, 7-10 gün süreyle önerilen tedavi dozlarıdır. Topikal asiklovir %5 merhem günde 4 kez uygulanabilir. Lezyonlarda sekonder bakteriyel enfeksiyon bulguları varsa sistemik ve topikal antibiyotik kullanımı yönünden değerlendirilmelidir. Etkili analjezi sağlanmalıdır. Herpetik gingivostomatitte oral bakım, antiseptik gargaralar, oral alım sınırlıysa hidrasyon desteği gereklidir.<sup>1-3</sup>

## Rekürren Herpes Simpleks Enfeksiyonu

Hafif ataklarda tedavi gerekli değildir. Şiddetli ataklarda, erken sürede başlanan antiviral tedavi atağın şiddetini ve süresini kısaltır. Asiklovir 400mg po 3\*1, Valasiklovir 500mg po 2\*1, Famsiklovir 125-500mg po 2\*1, 5 gün süreyle önerilen tedavi dozlarıdır. Lokal hijyen önerileri, analjezi desteği, topikal veya sistemik antibiyoterapi hastalık durumuna göre göz önüne alınması gerekli unsurlardır.<sup>1-3</sup>

## Neonatal Herpes Simpleks Enfeksiyonu

Gebelik sırasında annede primer HSV enfeksiyonunun bulunması neonatal enfeksiyon riskini çok artırır bu yüzden gebelikte HSV enfeksiyonunun ilk epizotunda , birinci gebelik ayı hariç sistemik siklovir ile tedavi önerilir (Asiklovir 400mg 2\*1, 10 gün). Gebelik sırasında primer enfeksiyon geçiren hastalarda atakları azaltmak ve sezeryan gerekliliğini engellemek için asiklovir ile baskılama tedavisi uygulanması da önerilmektedir.

Neonatal enfeksiyondan korunma için anneler çok yakından izlenmelidir. Gebeliğin son 6-8 haftasında her 7-14 günde bir kültür yapılması önerilmektedir.

Neonatal herpes enfeksiyonları intravenöz asiklovir ile tedavi edilir. Lokalize hastalık için 10 mg/kg/gün iv 3\*1, 14 gün, santral sinir sistemi tutulumu ve disseminasyon bulunan bebekler için 21 gün süreyle tedavi devamı önerilir.<sup>1,4,5</sup>

İmmünsüprese hastalarda sistemik antiviral tedavi prognozu olumlu etkiler. Şiddetli ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda iv formu tercih edilmelidir. Asiklovir 5mg/kg/gün iv 3\*1 veya 400mg po 5\*1, 1-2 hafta devamı önerilen tedavi dozlarıdır.<sup>6</sup>

Yılda 6-12 ataktan fazla nüks tarifleyen, HSV'ye sekonder şiddetli eritema multiforme geçiren ve immünsüprese hastalara uzun süreli baskılayıcı tedavi uygulanabilir.<sup>1</sup> Atak sayıları fazla olmayan fakat ataklardan ciddi rahatsızlık çeken veya genital herpes enfeksiyonunda eşleri seronegatif olan bireylerde baskılama tedavisinde daha esnek ölçütler kullanılabilir.<sup>2</sup> Asiklovir 400mg 2\*1, Valasiklovir 500mg 2\*1, Famsiklovir 125 mg 2\*1 baskılayıcı tedavide önerilen dozlardır. Uzun süreli baskılayıcı tedavi ile asemptomatik viral yayılım da büyük ölçüde engellenir.<sup>1,3</sup>

Dental veya tıbbi girişimler de enfeksiyonu tetikleyebilir, bu yüzden girişim uygulanacak hastalara profilaktik tedavi uygulanabilir. Girişimden 24 saat önce veya girişim sabahında, Famsiklovir po 250 mg 2\*1 veya Valasiklovir 500mg po 2\*1 10-14 gün süreyle kullanımı önerilmiştir.<sup>3</sup>



HSV'nin %70-80'i asemptomatik dönemdeki viral yayılımla olmaktadır, bu yüzden enfeksiyondan korunma yöntemleri çok önemlidir.<sup>2</sup> Enfeksiyondan korunmak için geliştirilen aşı mevcut değildir. Aşıların rolü ve güvenilirliği için daha ileri klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.<sup>7</sup> Genital herpes bulaşını tamamen önlemede prezervatiflerin koruyuculuğu ancak tüm lezyonları kapattıkları zaman olmaktadır. Primer enfeksiyon sonrası nüksleri önlemek için UV ışınlarından, travmadan, sigaradan, stresten uzak durulması önerilir.<sup>2</sup>

## Kaynaklar

1. Tüzün Y, Gürlar MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji 3. Baskı. 2008; 584-596.
2. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, ve ark. Dermatology 2012; 1199-1204.
3. James WD, Berger TG, Elston DM. Andrews' Deri Hastalıkları ve Klinik Dermatoloji 2008; 370-375.
4. Senat MV, Anselem O, Picone O, ve ark. Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: Guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2018; 224: 93-101.
5. Harris JB, Holmes AP. Neonatal Herpes Simplex Viral Infections and Acyclovir: An Update. J Pediatr Pharmacol Ther 2017; 22: 88-93.
6. Wade JC, Newton B, McLaren C, ve ark. Intravenous acyclovir to treat mucocutaneous herpes simplex virüs infection after marrow transplantation; a double blind trial. Ann Intern Med 1982; 96: 265-269.
7. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex viruses: is a vaccine tenable? J Clin Invest 2002; 110: 145-151.

# Hidradenitis Suppurativa

Zafer Türkoğlu

## Giriş

Hidradenitis suppurativa (HS) her iki aksilla, inguinal bölge, göğüs altı ve arası, anogenital ve boyun gibi bölgelerde yer alan apokrin bezlerde görülen kronik inflamatuvar, foliküler bir bozukluktur. Relapslarla seyreder, yaşam kalitesini olumsuz etkiler ve ruhsal problemlere yol açabilir. <sup>1</sup> HS'nın tartışıldığı ilk uluslararası sempozyum olan 2006 Dessau'daki sonuç bildirgesinde aksiller,inguinal, anogenital bölgeler tanımlamada kullanılırken; 2015' de Dessau Üniversitesi'nden Zouboulis Modifiye Dessau tanifi ile perianal, boyun ve abdomeindeki lezyonları da tanıya eklemiştir. <sup>2,3</sup>

Hidradenit düşünülüğünde;

1. **Karakteristik Lezyon:** Tipik lezyonların bulunması

(abseler, sinüsler, köprüleşen skarlar, çift sonlu psödokomedonlar, postinflamatuvar kaldirım taşı)

2. **Karakteristik Lokalizasyon:** Bu lezyonların HS'in ilk yerleşim yeri olan axilla, intra/inter mammar, inguinal, perineal ve gluteal bölgelerden 1 yada daha fazlasında yerleşmesi

3. **Kronik lezyonlar:** Öyküde kronisite ve rekürrenslerin olması (minimum 2 rekürrens / 6ay) tanı kriterleri ile tanı konulur. <sup>2</sup>

Zouboulis ve ark. tarafından 2015' de güncellediği tanı kriterleri olan "İlk tanı ekipleri ve dermatologlar tarafından kullanılacak kriterler "(Tablo 1) önerilmiştir. Burada HS tanısı hastalığın olabileceği alanların hastanın tüm vücudunun soyunuk olduğu muayene ile konulması ve sorgulama ile yapılan muayene yeterli olmayacağı özellikle vurgulanmıştır (3).

Tanı klinik olarak konulur, fakat yardımcı radyolojik yöntemler destekleyicidir. Bazı hidradenitis suppurativa hastalarında görülen cilt lezyonlarının kesin klinik tanımlaması son derece zor olabilir, ultrason bu göreve yardımcı olur. <sup>4,5</sup> Sonografik olarak hastaların değerlendirme kriterleri mevcuttur.Poitrine ve ark. hidranetis suppurativanın fenotipik ve ryantlarının en iyi karşılık gelen şekilde 3 ayrı klinikte değerlendirilebileceğini belirtmişlerdir (Tablo 2). <sup>6</sup>

---

Doç. Dr. Zafer Türkoğlu, Dr. Baran Cayhan *SBÜ Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.*  
E-Posta: cemzalu@gmail.com

**Tablo 1.** İlk tanı ekipleri ve dermatologlar tarafından kullanılacak kriterler

<b>• İlk tanı değerlendirme</b>
6 ay içinde 5 farklı lokalizasyonun birinde ( aksilla, kasık, genitalerde, göğüs altında ve diğer (nonspesifik) bölgelerde, perianal, boyun ve abdomen gibi) olan apse atakları
<b>• Dermatoloji klinik değerlendirme</b>
Majör (zorunlu) kriterler
• Hikaye; 6 ay içinde 2'den fazla tekrarlayan ağrılı veya pürülan lezyonlar
• Yerleşim; kasık, koltuk altı, perine, kalça bölgesi ve meme altı ve meme arası tutulum(kadınlarda)
• Klinik bulgular
Foliküler papül/püstül ( folikülit, nodül) (inflamatuvar veya noninflamatuvar), abse varlığı
Kist benzeri sekonder lezyonlar, fistül, sinüs (eksudatif veya noneksudatif) , çift sonlanan psödokomedon, skar (atrofik,ağsı,eritematöz,hipertrofik, lineer veya köprüleşen) varlığı
Minör (ek) kriterler ( zorunlu olmayan)
• Hikaye; HS öyküsü olan aile
• Mikrobiyoloji; patojenin kültürde bulunmaması veya predominan primer tipteki lezyonlarda normal deri florasının üremesi
<b>HS TANISI</b>
• 3 majör kriter mevcutsa
• Bir veya birden fazla zorunlu yerleşim yeri tutulumu
• Bir veya birden fazla zorunlu lezyonların varlığı ( nodül,abse,fistül/sinüs,skar)
⌘ HS tanısı hastalığın olabileceği alanların hastanın tüm vücudunun soyunuk olduğu muayene ile konulur. Sorgulama ile yapılan muayene yeterli değildir.

Bunların yanısıra gama\*sekretaz mutasyonlarının eşlik ettiği fenotipik karekterde hidradenitlerde; klasik özellikler görülür fakat bazı fenotipik farklılıklar da mevcuttur; İnfundibular kistler daha siktir. Ense, kalça ve sırt majör tutulur.Aksilla, inframammar bölge ve kasıklar %25 ten az olguda görülür. Deprese skarlara sıklıkla rastlanır.<sup>7-11</sup>

## Patoloji

- foliküler hiperkeratoz, foliküler tıkaç ve dilatasyon,foliküler epitelyumun proliferasyonu ve yıkımı
- miks hücre infiltratlı perifolikülit
- pilosebase ünitenin ve daha sonra da diğer deri eklerinin yıkımına yol açan abse formasyonu, subkutan dokuya yayılım epidermise uzanan direne sinüs oluşumu,

**Tablo 2.** Hidranetis supurativanın fenotipik varyantları

<b>A: Latent Class I. Aksiller-Meme altı tipi</b>
• %50 HS hastasında görülür. Aksiller ve meme altı lezyonlara hipertrofik skarlar eşlik eder. Genellikle foliküler bozukluk yoktur.
<b>B: Latent Class II. Foliküler Tip</b>
Kistler, komedonlar, akne, piloinidal hastalık ve folikülit sık görülür.
%96 oranında meme ve aksillada kistler, hidradenit varken, %50 oranında göğüs kafesi, kulaklar, sırt ve/veya bacaklar da lezyonlar bulunur. Aile öyküsü mevcuttur. Daha sık erkeklerde görülür.
<b>C. Latent Class III. Gluteal Tip</b>
Gluteal bölge tutulumlu vakalar bu gruptadır. Obezitelere az görülür. Meme ve aksiller tutulum azdır.

- geç dönemde fibrozis, granülom oluşumu iyileşme
- subkutiste fibrozis, yağ nekrozu veya inflamasyon

### Patogenez

- İnfundibular hiperkeratoz ve foliküler oklüzyon
- Kist formasyonu, komensal bakterilerin kistin içine yerleşmesi
- Kıl folikül kist rüptürü, dermal keratin fibrinleşmesi
- Dermise sekonder bakteri kolonizasyonu
- Kıl folikülü etrafı inflamasyon ve sekonder apokrinittir. <sup>12</sup>

### HS Patojenik Mekanizma

Patogenez için birçok teori düşünülmektedir.

İlk teoride hidradenitin histopatolojik olarak pilosebace üniteyi tutan (bu yüzden de akne inversa denmiş) bir durum olduğu düşünülmektedir. Primer sebep olarak olarak ortaya çıkan foliküler yapısal anomaliler sekonder inflamatuvar reaksiyonlara yol açar. Terminal foliküller epiteldeki azalma ile üst infundibular üniteye dilatasyon ve distorsiyon görülür. Kıl folikülü tıkanır ve ardından bakteriyel bir yoğunlaşma ve enfeksiyon görülür.

2.teori olarak sebasöz glandlarda antibakteriyel, antifriksiyonel, endokrin ve inflamatuvar modülatuar özelliklerin değişmesi ile ardışık kaskad şeklinde HS deki diğer olaylar gözlenir.

3.teori olarak hormonal teoridir. HS hastalarının PCOS ( polikistik over sendromu; irregüler menstruasyon, hirsutizm, premenstrüel ataklar, akne, yüksek total testosteron konsant-

## Hastalık Şiddeti (Tablo 3-6)

**Tablo 3.** Hurley skorlaması <sup>8</sup>

<b>Evre 1.</b> Sinüs traktları ya da skar olmaksızın tek ya da multipl abse (hastaların çoğunun bu grupta olduğu düşünülür)
<b>Evre 2.</b> Sinüs trakt oluşumu ve skatris eşlik eden rekürren abseler, tek ya da multipl geniş olarak dağılmış lezyonlar (tedavi ihtiyacı gösteren hastaların çoğu bu grupta)
<b>Evre 3.</b> 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.

rasyonları ve yüksek serbest androjen indeksi) ile birlikte olduğudur. Menopozdan sonra ve gebelik sırasında hastalıkta gerileme gözlenmesi de bundandır.

4. teori de toll benzeri reseptörlerin (TLR) sayıca artması ile ortaya çıkan immun disregülasyondur. Dermisi infiltre eden makrofaj ve dendritik hücrelerdeki TLR-2'lerde ekspresyon mevcuttur.

5. teori ise nötrofil kaynaklı serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimidir <sup>13-18</sup>

Pilosebace-apocrin birim düzeyinde modifiye apokrin bezi yapısını ve/veya işlevini değiştirebilecek risk faktörleri (obezite, sigara içme ve stres gibi) ve çok sayıda anormallikler vardır. Bu faktörler ile birlikte apokrin salgılarının birikimi kıl folikülü oklüzyonu, perifoliküler kistler ve dermal rüptürü başlatabilir. Bu farklı başlatıcı faktörler HS lezyon gelişimi için son bir ortak yol açabilir ve farklı klinik fenotiplerden sorumlu olabilir. CD4 + lenfositler ya da yardımcı T hücreleri bağışıklık yanıtın arabulucularıdır ve edinilmiş bağışıklık yanıtının tespiti ve artırılma yeteneklerinde önemli bir rol oynarlar. Bu hücreler sitotoksik veya fagotoksik deşildirler ve enfekte hücreleri öldürmezler ya da patojenleri temizlemezler; fakat diğer hücreleri bu işleri yapmaya yönlendirerek bağışıklık yanıtını yönetirler. Kutanöz doğal immun sistem başlangıçta birçok sistem tarafından uyarılır. Dermal yapıdaki komensal mikrobiota lipoproteinleriyle TLR-2 leri ve foliküler keratinosit cevabını aktive eder. İmmun sistem aktivasyonu sonrasında antimikrobiyal peptidler (AMPs) ve TNF, IL-1B ve IL-17 gibi sitokin salınır. Bu tekrarlayan ağırlı eritematöz nodüller ile seyreden akut kutanöz inflamasyona yol açar. Normal mekanizmalar homeostasisi geri

**Tablo 4.** Sartorius skorlaması <sup>9</sup>

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 iki 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. Degilse 6 puan

yüklemek için başarısız olduğunda, kronik inflamasyon Persistan kutanöz süpüratif akıntıya ve dermal tünellere yol açar.. Olası mekanizmalar içinde epitelize dermal tünellerde biofilm oluşumu, tükenmiş monositler, artmış Th17 hücreleri ve muhtemelen negatif regülatör sistem kaybı da bulunmaktadır. Sistemik bağışıklık sistemi, HS hastalığı ilerlemesi sırasında inflamasyon devam ederken, akut faz reaktiflerin varlığı, immünglobülinler, yüksek sitokinlerle devreye girerek HS komorbiditeleri ve diğer hastalık birlikteliklerini sağlar. HS immün/sitokin ilişkisinde ana sorumlu henüz tam olarak belirlenmemiş olsa da, IL-6 bu sistemik özelliklerin işleyişinde rol oynayabilir.

## A) Genetik Faktörler

Hastaların %34'ünde aile öyküsü bulunması genetik faktörlerin rolünü düşündürmüştür. 6 Genetik bazı 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 proinflamatuvar sitokin salınımının baskılanmasında da rol alır.<sup>7</sup>

HS'nin eşlik ettiği PAPASH sendromu ve diğer otoinflamatuvar sendromlarda proline-se-rine-threonine phosphatase-interacting protein 1 (PSTPIP1) geninde mutasyon bulunduğu gösterilmiştir. Ancak HS ile herhangi bir HLA birlikteliği ya da polimorfizm tanımlanmamıştır.

## B) Apokrin gland varyasyonları

Apokrin glandların embriyoloji, reseptör sensitivite ve sekresyonlarındaki farklılıklar hastalığın patogeneze etki eder. Kıl folikül mikrobiyomunda kommensal bakteri olan *Corynebacterium* türleri, 3-Methyl-3-sulfanylhexasan-1-ol, kokulu materyali üretirler.

## C) Ter Bezi Proteinlerinin Kaybı

## D) Foliküler İfundibular Anatomisinin Ve Fonksiyonlarının Değişikliği

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

13-18

## 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:

**Tablo 5.** Hekimin Global Degerlendirmesi (HS-spesifik PGA) <sup>10</sup>

6 kategoride degerlendirilir.
<b>Temiz:</b> Inflamatuvar ya da noninflamatuvar nodül yok
<b>Minimal:</b> Sadece noninflamatuvar nodüller var
<b>Hafif:</b> 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
<b>Orta:</b> 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
<b>Şiddetli:</b> 2-5 abse veya drene olan fistüller ve daha fazla inflamatuvar nodüller,
<b>Çok şiddetli:</b> 5 ten fazla abse veya drene olan fistül. <sup>7,10</sup>

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 arttırır.

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.

## 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>

**Tablo 6.** Uluslararası HS Şiddet Skoru Sistemi (IHS4) <sup>11</sup>

<b>IHS4 (puan)</b>			
nodüllerin sayısı	x	1	+
abselerin sayısı	x	2	+
direne tünellerin sayısı	x	4	
(fistüller/sinüsler).			
Hafif HS :		≤ 3	puan
Orta şiddette HS :		4-10.	puan
Şiddetli HS :		≥ 11	puan

Obezite deri-deri ve deri-giysi sürtünmesi ile HS'yi şiddetlendirebilir. Mekanik stres foliküler 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 çekirdege translokasyon yapan ve mekano-duyarlı genleri aktive eden transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu genlerin harekete geçirilmesi, lokal olarak deri irritasyonuna, ter retansiyonuna, intrafolliküler 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.

### E) Sitokinler ve İnflamatuvar Yanıt

Doğal ve kazanılmış immünitinin önemli bir sitokini olan TNF- $\alpha$ 'nın HS lezyonlarında varlığı ve hasta serumunda seviyesinin yükseldiği, tam tersi seviyenin azaldığı çalışmalarla gösterilmiştir. IL-1  $\beta$ , IL-17 ve IL-23'ün lezyonlarda bulunması IL-1 $\beta$ -IL-23/Th17/IL-17 yolunun HS patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir. En son çalışmalarda IL-17 $^{++}$ /CCD4 $^{++}$  hücrelerin lezyoner ve perilezyoner deride yükseldiği tespit edilmiştir. Ayrıca İnflamazom bağımlı sensor protein NLRP3 ve caspaz-1 HS lezyonlarında artar. IL-17 uyarısı ile keratinositlerden NLRP3 inflamazom yoluyla üzerinden salınan IL-1 patogenezi de önemlidir.<sup>19-23</sup>

### Laboratuvar Tetkikler (Tablo 7)

- Hemogram
- sed
- CRP
- KC ve renal fonksiyon testleri
- Lipidogram
- Serum demir ve ferritin
- AKŞ ve tokluk kan şekeri

**Tablo 7.** HS Sonografik Skorlaması (SOS-HS) <sup>4</sup>

**Evre I.** Fistül yolu olmadan bir vücut segmentini etkileyen (ya bir taraf veya bilateral) tek sıvı koleksiyonu ve/veya dermal değişiklikler\*

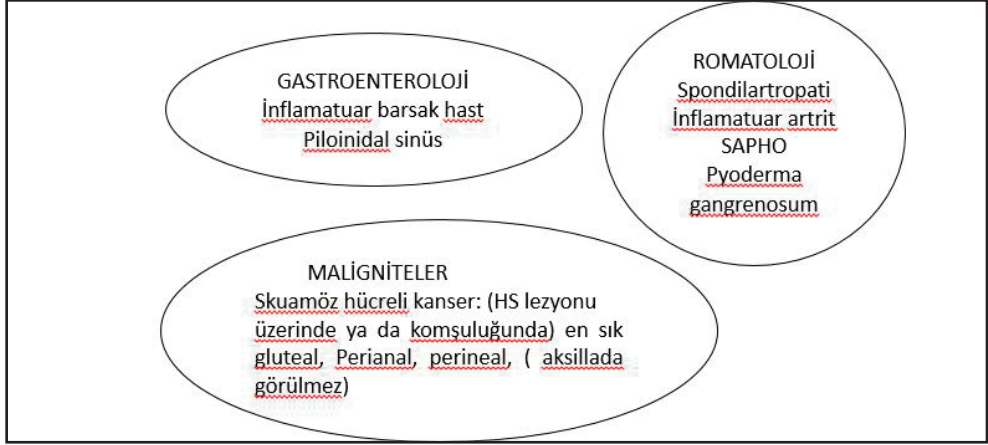
**Evre II.** Dermal değişiklikler ile birlikte ikiye kadar vücut segmentini etkileyen (ya bir taraf veya bilateral) ikiden dörde sıvı koleksiyonu ve/veya tek bir füstül yolu

**Evre III.** Dermal değişiklikler ile birlikte 5 veya daha fazla sıvı koleksiyonu ve/veya iki veya daha fazla fistül yolu ve/veya üç veya daha fazla vücut segmentinin (ya tek taraf veya bilateral) tutulumu

\*Dermal değişiklikler hipokoik veya anekoik psödokistik nodilleri, kıl foliküllerinin genişlemesini ve/veya dermal kalınlıktaki değişiklikleri veya ekojeniteyi içerir.



## Birlikteki Hastalıklar



- Protein elektroforezi
- Bakteriyel kültür (uzatılmış)
  - a.3. evre uzun antibiyotik k
  - b.İBH varlığı (önceki çoklu ciprofloksasin ve metranidazol kullanımı)
- Vücut kitle indeksi
- EKG (moksifloksasin)
- Anal kleft MR )komplex fistül?/rekurran piloinidal sinüs( kriptik fistül )
- Ultrason
- AC grafisi (sigara / sarkoidoz)
- MR eşliğinde enjeksiyonla kontrast yayılımı anal kleft
- Pelvik MR ( vajina etrafı çevreleyen complex yaygın fistül)
- NB ( anal kleft, klinik olarak saptanamayan derin fistüllerde)

## Tedaviyi Etkileyen Laboratuar Bulguları

- inflamatuvar belirteçler= sed, CRP, HS-CRP
- lökositoz (değişken)
- anemi
- trombositoz

• pıhtılaşma anomalileri; Faktör V Leiden, koagülopatiler, Lupus antikoagulanları, iatrojenik pıhtılaşma boz (ASA,warfarin)

• hipertiroidizm

### **Ayırıcı Tanı**

- Stafilokoksik enfeksiyonlar (dissemine püstüler lezyonlar)
- Kutanöz Crohn hastalığı ( intestinal Crohn + )
- Abseler (genelde tek)
- Tümör, primer veya metastaz
- Lenfograduloma venereum
- Nadir hastalıklar;  
Kutanöz aktinomikoz ( sinüs – intestinal sistem hastalığı ilişkili)
- Tuberkülozis kutis colliquativa

### **Erken Evre**

Furonkül, İnfekte Sebace Kist Ve Epidermal Kist

### **Geç Evre**

Skrofuloderma, LGV, aktinomikoz, vejetan PG, ülseratif kolit, Crohn hst

### **HS İçin Patojenik Risk Faktörleri**

- Hormonlar
- Mikrobiyomlar
- Sigara
- Obezite
- Stres
- Genetik

### **Eşlik Eden Sendromlar**

PASH: Pyoderma gangrenozum (PG), akne, HS (PSTPIP1 gen mutasyonu IL-1 $\beta$  ) PAPASH: PG, akne, HS, pyojenik artrit (PSTPIP1 gen mutasyonu IL-1 $\beta$ ) PASS: PG, akne, HS, seronegatif spndiloartropati (gen mutasyonu yok)

### **Komorbid Durumlar**

**Psikoloji:** Anksiyete, Depresyon, Yaşam kalitesi indeksinde azalma, Seksüel disfonksiyon

**Metabolik:** Obezite, Metabolik sendrom(HT,HL,DM), Ateroskleroz. <sup>2, 24, 25</sup>

## Tedavi

2015' te EADV'de bildirilen tedavi güncellemesinde; (Tablo 8,9)

**Dermatolojik:** olarak hafif vakalarda topikal klindamisin, orta şiddetli vakalarda ilk basamakta klindamisin ile birlikte rifampisin veya tetrasiklin ikinci basamakta asitretin şiddetli vakalarda tek onaylı biyolojik ajan olan Adalimumab veya infliximab biyolojik ajan olarak kullanılır.<sup>26,27</sup>

**Cerrahi:** olarak hastalarda hastalık şiddetine göre flep, greft uygulamaları ile kapama,de-roofing, lazer uygulamaları cerrahi eksizyon tedavileri planlanabilir.

Hastalar bu tedavilerin yanısıra sistemik kortikosteroid, intralezyoner steroid, asitretin ve immunsupresif tedaviler alabilir. Bu ilaçların faydalı olabileceği belirtilmesine rağmen uzun süreli kullanımlarda ciddi yan etkiler ortaya çıkabilir.<sup>28-40</sup>

Son yıllarda ise Clinical Trials'e kayıtlı yeni çalışmalar olarak hidradenitis supurativada Anakinra, Bimekizumab, CJM112, Adalimumab (SHARPS), Secunimab, Apremilast,

**Tablo 8.** Hurley evrelemesine göre tedavi(26)

<u>Hurley I Evre</u>	
Topikal antibiyotik	+ Benzoil peroksit yıkama + Sistemik antibiyotik (genellikle doksisisiklin) + Mini Unroof Nd.YAG
<u>Hurley II Evre</u>	
Topikal klindamisin	+ Benzoil peroksit yıkama + Sistemik antibiyotik (klindamisin+ rifampin) + Mini Unroof Nd.YAG
	+/- Hormonal tedaviler + Derroofing, CO <sub>2</sub> lazer
<u>Hurley III Evre</u>	
Topikal klindamisin	+ Benzoil peroksit yıkama + Sistemik ant (klindamisin + rifampin) veya Infliximab/ Adalimumab
	Anakinra Ustekinumab + Diğer Antibiyotik kombinasyonu + +/- Hormonal tedaviler + Cerrahi eksizyon

**Tablo 9.** Antiinflamatuvar tedavilerine klinik cevabın değerlendirilmesi; Hidradenitis Suppurativa Klinik Cevabı (HISCR) 28

<b>Lezyonların tipi</b>
• Abseler (fluktuasyon veren, direne olan veya olmayan, eritematöz, yumuşak veya dokunmakla ya da spontan ağrılı, yuvarlak lezyon >2 cm)
• İnflamatuvar nodüller ( deride veya subkutan dokuda yerleşimli solid, sert, eritematöz, piyojenik granuloma benzeri, yuvarlak lezyon <2cm)
• Direne olan fistül ( deri yüzeyinde direne püy olması)
<b>Tedaviye cevap ( başlangıçla kıyaslı)</b>
• Abselerde ve inflamatuvar nodüllerde en az %50 azalma
• Abselerin sayısında hiç artmama
• Direne fistüllerin sayısında hiç artmama

MABp1, Ustekinumab, IFX-1 Efalizumab, Düşük doz radyoterapi, Hidroksiklorokin ve IPL tedavileri mevcuttur. <sup>41</sup>

## Kaynaklar

1. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 191-194.
2. Revuz JE, Jemec GEB. Diagnosing Hidradenitis Suppurativa. Dermatol Clin. 2016; 34: 1-5.
3. Zouboulis C, C, del Marmol V, Mrowietz U, ve ark. Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. Dermatology 2015;231:184-190
4. Wortsman X, Moreno C, Soto R, ve ark. Ultrasound in-depth characterization and staging of hidradenitis suppurativa. Dermatol Surg. 2013; 39: 1835-1842.
5. Kelekis NL, Efstathopoulos E, Balanika A, ve ark. Ultrasound aids in diagnosis and severity assessment of hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol. 2010; 162: 1400-1402.
6. Canoui-Poitrine F, Le Thuaut A, Revuz JE, ve ark. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. J Invest Dermatol. 2013; 133: 1506-1511.
7. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Trembath RC, Barker JN. Gamma-Secretase mutations in hidradenitis suppurativa: new insights into disease pathogenesis. J Invest Dermatol. 2013; 133: 601-607.
8. Hurley HJ. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa and familial benign pemphigus: Surgical approach. In: Roenigk RK, Roenigk HH. Der-

- matological Surgery, Principles and Practices. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1996. p. 623-645.
9. Mahmoud BH, Tierney E, Hexsel CL, ve ark. Prospective controlled clinical and histopathologic study of hidradenitis suppurativa treated with the long-pulsed neodymium: yttrium-aluminium-garnet laser. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 637-645.
  10. König A, Lehmann C, Rompel R, Happel R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1999;198: 261-264.
  11. Zouboulis, C, Tzellos T, Kyrgidis A. ve ark. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS 4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *British Journal of Dermatology* 2017; 177: 1401-1409.
  12. Layton A. Pathology of hidradenitis suppurativa. In Jemec GB, Revuz J, Leyden J, eds. *Hidradenitis Suppurativa*. Springer, Berlin 2006: 25–33.
  13. Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2012; 366: 158-164.
  14. van der Zee HH, Laman JD, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: Viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. *Exp Dermatol* 2012; 21: 735-739.
  15. Wang B, Yang W, Wen W. ve ark. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science* 2010; 330: 1065.
  16. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Hidradenitis suppurativa and associated factors: Still unsolved problems. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 362-365.
  17. Von Der Werth JM, Williams HC, Raeburn JA. The clinical genetics of hidradenitis suppurativa revisited. *Br J Dermatol* 2000; 142: 947-953.
  18. Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S, ve ark. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. *PLoS One* 2012; 7: e31810.
  19. L. Hoffman, M. Ghias, A. Garg, I. Hamzavi, A. Alavi and M. Lowes, *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 2017; 86–92
  20. Miller IB, McAndrew RJ, Hamzavi I. Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* 2016; 34: 7–16.
  21. Prens E, Deckers I. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: An update. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: S8-11.
  22. Ring HC, Emtestam L. The Microbiology of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* 2016; 34: 29–35.
  23. Karagiannidis I, Nikolakis G, Zouboulis CC. Endocrinologic Aspects of Hidradenitis Suppurativa *Dermatol Clin* 2016; 34: 45–49.

24. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol* 2010; 2: 9-16.
25. Patil S, Apurwa A, Nadkarni N, Agarwal S, Chaudhari P, Gautam M. Hidradenitis suppurativa: Inside and out. *Indian J Dermatol* 2018; 63: 91-98.
26. Jemec GB: Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med.* 2012; 366: 158–164.
27. Kimball AB, Jemec GB, Yang M. ve ark. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol* 2014; 171: 1434–1442.
28. Kimball AB, Sobell JM, Zouboulis CC, ve ark. HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response) a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 989–994.
29. Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E. ve ark. 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(3): 343–351.
30. van Rappard DC, Leenarts MF, van Meijerink Oost L ve ark. Comparing treatment outcome of infliximab and adalimumab in patients with severe hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat* 2012; 23: 284–289.
31. Bieniek A, Matusiak L, Okulewicz-Gojlik D. ve ark. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: experiences and recommendations. *Dermatol Surg* 2010; 36: 1998–2004.
32. Tanaka A, Hatoko M, Tada H. ve ark. Experience with surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Ann Plast Surg* 2001;47: 636- 642.
33. Rambhatla PV, Lim HW, Hamzavi I. A systematic review of treatments for hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol* 2012; 148: 439–446.
34. Hogan DJ, Light MJ. Successful treatment of hidradenitis suppurativa with acitretin. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 355–356.
35. Heman AJ. Nodulocystic acne and hidradenitis suppurativa treated with acitretin: a case report. *Cutis* 2002; 69: 287–288.
36. Madan V, Hindle E, Hussain W. ve ark. Outcomes of treatment of nine cases of recalcitrant severe hidradenitis suppurativa with carbon dioxide laser. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1309–1314.
37. Lapins J, Sartorius K, Emtestam L. Scanner-assisted carbon dioxide laser surgery: a retrospective follow-up study of patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 280–285.

38. Tierney E, Mahmoud BH, Hexsel C. ve ark. Randomized control trial for the treatment of hidradenitis suppurativa with a neodymium- doped yttrium aluminium garnet laser. *Dermatol Surg* 2009; 35: 1188–1198.
39. Highton L, Chan WY, Khwaja N. ve ark. Treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light: a prospective study. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128: 459–465.
40. Danby FW, Hazen PG, Boer J. New and traditional surgical approaches to hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73: 62–65.
41. Mehdizadeh, Ali, Alavi A, Alhusayen R. ve ark. "Proceeding report of the Symposium on Hidradenitis Suppurativa Advances (SHSA)." *Experimental dermatology* 2018; 27: 104-112.

## Pediyatrik Dermatoloji

# Epidermolizis B ll za Hasta Yönetimi

**Prof. Dr. Melih Akyol**

### Giriş

Epidermolizis büllöza (EB) deri frajilitesiyle karakterize hederiter bir deri hastalığıdır.<sup>1</sup> Hastalığın her bir farklı subtipi geçiş şekli, fenotip kombinasyonları, immünohistokimyasal ve moleküler bulgularıyla birlikte tanımlanmıştır.<sup>2</sup> Bu sunumda EB tanısı alan hastaların yönetimi konusuna odaklanılacaktır.

### Klasifikasyon

Klasifikasyonda EB tipi, kalıtım şekli, immün floresans antijen haritalama bulguları ve her bir olgudaki mutasyonlar dikkate alınmaktadır. Buna göre EB'nin majör tipleri Őyle sıralanabilir.<sup>1</sup>

1- EB simpleks

2- Junctional EB

3- Distrofik EB

4- Kindler sendromu

### Tanısal Yaklaşım

Klasifikasyonla birlikte tanısal yaklaşımda aşağıdaki sıra dikkate alınabilir:

Majör EB tipi ----> fenotip (şiddet ve dağılım) ---> geçiş şekli ---> klivajın ultrastruktural yeri ve eşlik eden bulgular ---> sorumlu protein ---> sorumlu gen ve mutasyon tipi ---> spesifik mutasyon mevcudiyeti.<sup>1</sup>

Tanımda ışık mikroskopisi yeterli veri sağlamaz. Elektron mikroskopisi ile bazı bulgular elde edilebilir ama günlük klinik uygulamada kullanılan bir yöntem değıldir.<sup>3,4</sup>

İmmün floresan haritalama diğer bir tanısal yöntemdir ve taze lezyon kenarından (12 saatten az) alınan örneklerde çalışılır. Antijeniteyi korumak için izotonik tuz solüsyonunda hemen ya da 24 saat sonra çalışılacaksa Michel media içinde gönderilmesi gerekir. Sensitivite %97, spesifitesi ise %100'd r.<sup>5</sup>

---

Prof. Dr. Melih Akyol *Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas.*

E-Posta: makyol@cumhuriyet.edu.tr



## Hastanın Değerlendirilmesi

Tüm deri ve mukozaların gözden geçirilmesi önemlidir. Muayenede mümkün olduğunca küçük ve kayganlaştırıcı aletler kullanılmalıdır. Gereken hastalarda aileye trakeostomi konusunda bilgilendirme yapılması konusuna dikkat edilmelidir. Ek travma nedeni olarak gastroözofajial reflünün olup olmadığının değerlendirilmesi gerekir. Bu hastalarda gelişebilecek osteoporoz açısından dexa ile osteopeni araştırılmalıdır. Yine myopati açısından da klinik ve ekokardiyografi ile kardiyak patolojiler atlanmamalıdır. Mevcut klinik tablo içinde anemi ve elektrolit dengesizlikleri, albumin (protein kaybı için) düzeyleri mutlaka bakılmalıdır. Sekonder infeksiyonların sıkça görülebileceği dikkate alınarak deri bakteri kültürü yapılmalıdır. Klinik genetik konsültasyon ile hastanın kalıtsal özellikleri açığa kavuşturulmalıdır.<sup>6-8</sup>

## Yara Bakımı

Yara bakımında temel amaçlar yara oluşumunu engellemek ve yara iyileşmesini hızlandırmaktır. Bunun için ilk olarak yaranın durumunun değerlendirilmesi gerekir. Büyüklüğü, eksudasyonu, görünümü, kenarları kaydedilmeli ve fotoğraflanmalıdır.<sup>9</sup>

Büllerin steril bir injektörler açılması genişlemelerini önler. Yara yeri temizliği için tuz ve asetik asit çözeltileri sıklıkla kullanılabilir. Bu uygulamalar hem ağrıyı azaltır hem de infeksiyon gelişimini önler. Bu yaralarda persistan inflamasyon, pruritus ve bakteriyel kolonizasyonun sıkça görüleceği unutulmamalıdır. Yara bakımı uygulandığında 2-4 hafta içinde %20-30 iyileşme beklemek gerekir.<sup>9</sup>

Yara bakımı için bazı yara örtüleri de mevcuttur. Korunmak için ya da noneksudatif yaralar için yapışmayan köpükler, modifiye absorban petler ve lipidokolloid örtüler; minimal eksudatif yaralar için ve ağrı ve kaşıntı hissini azaltmak için hidrojeller; eksudatif ve infekte yaralar için hidrofibriller, kalsiyum alginatlar ve/veya topikal antimikrobiyaller (antibiyotikler, gümüş emdirilmiş örtüler) kullanılabilir. 10 Ayrıca kollajen içerikli örtüler yara yerine keratinosit migrasyonunu sağlayabilirler. Büllöz bir lezyonun üzerine yapışmayan bir ilk katman örtü kullanılır. Bunun için vazelin ve topikal antiseptik emdirilmiş gazlı bezler, yapışmayan ticari ürünler (yukarıda belirtilen) kullanılır. İkinci katman örtü ise stabilizeyi sağlamak için gazlı bezlerden oluşur. Bazen örtülerin bütünlüğünü sağlamak için üçüncü bir katman gazlı bez de eklenebilir.<sup>9</sup>

Staphylococcus aureus kolonizasyonu EB hastaların kronik yaralarının %90'ından fazlasında görülebilir. Olguların üçte birinde de mupirosine direnç vardır. Bakteriyel flagellin deri tümör gelişimini ve High Mobility Group Box 1 (HMGB1) artışını uyarır. Özellikle resesif distrofik EB olgularında HMGB1 miktarı artar. Bakteri direnci, kronik inflamasyon ve kanser gelişimi arasında bir ilişki gösterilmiştir. Bu nedenle bu hastalarda kanser gelişimine dikkat edilmelidir.<sup>11</sup>

## Medikal Tedaviler

D3 vitamini kronik inflamasyonun modülasyonu için kullanılabilir. EB'li hastalarda kemik mineral dansitesi düşüktür. D vitamini desteği bu açıdan da önemlidir.<sup>12</sup>

Fenitoin kollajenaz aktivitesinin ve inflamasyonun azaltılması amacıyla kullanılmıştır ama 36 hastalık çift kör plasebo kontrollü çalışmada plasebodan farksız olduğu bulunmuştur.<sup>13</sup>

Tetrasiklin EB'de bül oluşumu azaltmak amacıyla kullanılmıştır ama etkinliği tartışmalıdır. Benzer şekilde eritromisin de aynı amaçla kullanılmıştır. Üç aylık tedavi süresi sonunda yeni lezyon oluşumunda ortalama %41 azalma elde edilebilmiştir. Bunun için kullanılan doz < 10 kg: günde 250 mg; 10 to 15 kg: günde 500 mg; 15 to 25 kg: günde 750 mg, 25 to 35 kg günde 1000 mg olarak belirlenmiştir. <sup>14, 15</sup>

Thymosin  $\beta$ 4 peptid (topikal %0.03) aktin polimerizasyonu için önemli bir peptiddir ve doku onarımı ve rejenerasyonun hızlandırılmasında kullanılabilir. EB olgularında da iyileşme hızında artış sağlayabilir. <sup>16</sup>

Topikal %0.5 timolol göz damlası iki hastada 3-8 hafta oklüzyonla kullanıldığında keratinosit migrasyonunu hızlandırarak yara iyileşmesine olumlu katkıda bulunduğu gösterilmiştir. <sup>17</sup>

## Ağrı Kontrolü

Hastanın yaşına bağlı olarak akut, kronik ve tekrarlayan ağrı dikkate alınır. Ağrı kontrolü için temel yaklaşımlar şöyle sıralanabilir:

- Akut ve kronik ağrıda nonsteroidal antiinflatuarlar ve asetaminofen,
- Eğer şiddetli bir klinik tablo varsa hastanın durumuna ve yaşına göre tramadol ve opioidler,
- Kısa süreli işlemlerde transbukkall ve intranazal opioidler,
- EB'de nöropatiye benzer bir yanma hissi varsa gabapentin, pregabalin, QT intervaline bakarak metadon,
- Topikal anestezipler
- Kognitif davranışsal tedaviler. <sup>18</sup>

## Kaşıntı Kontrolü

EB'de kaşıntı da önemli bir semptomdur. Özellikle geceleri olur ve deri bütünlüğünün bozulmasına neden olur. Farklı derecelerde etkili olmakla birlikte edatif ya da nonsedatif antihistaminikler, gabapentin, pregabalin, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, opioid antagonistler, kappa reseptör agonistleri, 5HT3 reseptör antagonistleri, NK-1 reseptör blokeri (topikal ya da sistemik) (aprepitant) kullanılabilir. İyi bir kaşıntı kontrolü için tedavi ajanları kombine edilerek kullanılmalıdır. Örneğin emolyentlerle birlikte sekonder yara enfeksiyonu kontrolü ve mirtazepin ya da gabapentin kombinasyonu etkili bir antipruritik yaklaşım sağlayabilir. <sup>9, 19</sup>

EB prurigoza, distrofik EB'nin varyantı nadir bir formudur. Alt ekstremitelerde likenifiye, viyolase, papül, nodül ve plaklarla karakterizedir. Refrakter ve kronik bir klinik tablodur. Artmış IgE düzeyleri eşlik eder. İmmünsupresyonla (siklosporin), talidomidle ve topikal takrolimusla tedavi edilebilir. <sup>20-22</sup>

## Fizik Tedavi

Gelişen skar ve atrofiyle birlikte deformiteler gelişebilir. Eldiven deformitesi resesif distrofik EB olgularının %98'inde, dominant distrofik EB olgularının %3'ünde 20 yıl içinde gelişebilir. Fonksiyon kaybı önem arz eder. Erken müdahale fayda sağlar. Fiziksel olarak aktif çocuklarda travma bölgelerinde deformiteler gelişecektir. Çocuklarda travmaya açık bölgelere destekleyici pedler, parmaklarda füzyonu önleyici bandaj teknikleri, hastaların destekleyici bandajlarla, pedlerle korunarak optimal fiziksel aktivitede bulunmalarına yardımcı olunabilir.<sup>9</sup>

## Beslenme

Hiperkatabolik bir klinik tablo nedeniyle beslenme önemlidir. Yüksek kalori alımı hızlı deri yenilenmesi için gereklidir. Çocukların büyümeleri sıkı takip edilmelidir. Anne sütü takviye edilebilir. Protein, kalsiyum ve D vitamini açısından zengin besinlerle desteklenmelidir. Habermann tipinde emzik; kolay akışlı bir emzik türüdür. Yemeye isteksizlik, gastrointestinal intolerans, diş gelişiminin bozulması beslenmeyi olumsuz etkileyen faktörlerdir. Yaşa uygun ek mineral (çinko; yara iyileşmesi için), vitaminler (C vitamini; kollajen sentezi için) verilebilir. Resesif distrofik EB'li olguların %64'ünde osteoporoz gelişmektedir. Bu durum beslenme yetersizliği, mobilitenin azalması, pubertede gecikme, yara örtüleri nedeniyle güneşten mahrum kalmaya bağlı olabilir. Demir eksikliği de sık görülür. Oral ya da parenteral demir takviyesi gerekebilir. Anemi nedeniyle kardiyomyopati gelişebilir. Kardiyomyopati gelişen olgularda demir, selenyum ve karnitin eksikliği de saptanmıştır. Diş bakımı için yumuşak fırça kullanılmalı ve şekerli içecek, ilaçlardan, sukrozdan uzak durulmalıdır. Florlu diş macunları önerilmesi de fayda sağlayacaktır.<sup>9, 23</sup>

## Kanser Takibi

Kronik inflamasyon-kanser ilişkisi biliniyor. Özellikle RDEB ve JEB'de kanser daha sık gelişebilir. Melanoma ya da nonmelanoma deri kanserleri sıktır. Kindler sendromunda kutanöz malignansi riski yüksek. Resesif distrofik EB'de risk daha yüksektir. EB'li hastalarda gelişen skuamöz hücreli karsinom oldukça agresif seyredir. Tam dermatolojik muayeneyle EB'li hastalar kanser gelişimi açısından 6-12 ayda bir kontrol edilmelidir. Şüpheli durumda biyopsi alınmalıdır. 117 olgunun değerlendirildiği çalışmada daha çok alt ekstremitelere saptanmıştır. Güneş gören yerlerde az görülür. Disfoni ve disfajiye dikkat edilmelidir. Sık görülen yaş aralığı 27-48'dir. RDEB'lilerin %50'sinde, JEB'lilerin %4.5'inde kanser gelişebilir.<sup>24</sup> Resesif distrofik EB'li hastaların %34.6'sında skuamöz hücreli karsinom gelişmektedir.<sup>25</sup>

## Cerrahi Yaklaşım

Cerrahi tedavi de bir travma olmakla birlikte yapışıklıkları, kontraktürleri açmak için, örneğin eldiven deformitesini gidermek için gerekebilir. Yine gereken olgularda özofajial dilatasyon ve gastrostomi yapılabilir. Sindaktili ve yara iyileşmesi için «ablativ fractional laser resurfacing» tedavisi kullanılabilir.<sup>9, 19, 26</sup>

## Deneyisel Çalışmalar

EB hastaları için farklı kategorilerde çok sayıda çalışma yürütülmektedir. Bu çalışmalar hücresel düzeyde tedaviler, transplantasyon, kök hücre transplantasyonları, ağrı ve ka-

şıntıya yönelik çalışmalar, ilaç tedavileri, bilinen ilaçların umut edilen farklı etkileri ve yara bakımı çalışmaları olarak sınıflandırılabilirler. <sup>9</sup> Yeni tedavi çalışmalarıyla birlikte EB olguları için daha etkin tedavi seçenekleri ortaya çıkıncaya kadar elimizdekileri en uygun şekilde kullanmamız gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Fine J-D, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, ve ark. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 1103-1126.
2. Fine J-D, Eady RA, Bauer EA, ve ark. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the third international consensus meeting on diagnosis and classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 931-950.
3. Smith LT. Ultrastructural findings in epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1578-1584.
4. Eady RA, Dopping-Heppenstal PJ. Transmission electron microscopy for the diagnosis of epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010; 28: 211-222.
5. Has C, He Y. Research techniques made simple: Immunofluorescence antigen mapping in epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2016; 136: e65-e71.
6. Ida JB, Livshitz I, Azizkhan RG, Lucky AW, Elluru RG. Upper airway complications of junctional epidermolysis bullosa. *J Pediatr* 2012; 160: 657-661.
7. Fine JD, Hall M, Weiner M, Li KP, Suchindran C. The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2008; 159: 677-682.
8. Martinez AE, Mellerio JE. Osteopenia and osteoporosis in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010; 28: 353-355.
9. Cohn HI, Teng JM. Advancement in management of epidermolysis bullosa. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28: 507-516.
10. [http://www.yarabakimidernegi.org/index.php?option=com\\_content&view=featured&Itemid=500&lang=tr](http://www.yarabakimidernegi.org/index.php?option=com_content&view=featured&Itemid=500&lang=tr)
11. Hoste E, Arwert EN, Lal R ve ark. Innate sensing of microbial products promotes wound-induced skin cancer. *Nat Commun* 2015; 6: 5932.
12. Rodari G, Guez S, Manzoni F, ve ark. Birmingham epidermolysis severity score and vitamin D status are associated with low BMD in children with epidermolysis bullosa. *Osteoporos Int* 2017; 28: 1385-1392.
13. Langan SM, Williams HC. A systematic review of randomized controlled trials of treatments for inherited forms of epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 20-25.

14. Garcia-Doval I, Davila-Seijo P, Langan SM. ve ark. Updated systematic review of randomized controlled trials of treatments for inherited forms of epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 92-94.
15. Chiaverini C, Fontas E, Vabres P, ve ark. Oral erythromycin therapy in epidermolysis bullosa simplex generalized severe. *Br J Dermatol* 2015; 173: 563-564.
16. Treadwell T, Kleinman HK, Crockford D, Hardy MA, Guarnera GT, Goldstein AL. The regenerative peptide thymosin  $\beta$ 4 accelerates the rate of dermal healing in preclinical animal models and in patients. *Annals of the New York Academy Science*. 2012; 1270: 37-44.
17. Chiaverini C, Passeron T, Lacour JP, ve ark. Topical timolol for chronic wounds in patients with junctional epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: e223-e224.
18. Goldschneider KR, Good J, Harrop E, et al. Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines. *BMC Med* 2014; 12: 178.
19. Hachem ME, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, ve ark. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014; 9: 76.
20. Kim WB, Alavi A, Pope E, Walsh S. Epidermolysis Bullosa Pruriginosa: Case Series and Review of the Literature. *Int J Low Extrem Wounds* 2015; 14: 196-199.
21. Ozanic Bulic S, Fassih H, Mellerio JE, McGrath JA, Atherton DJ. Thalidomide in the management of epidermolysis bullosa pruriginosa. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1332-1334.
22. Banky JP, Sheridan AT, Storer EL, Marshman G. Successful treatment of epidermolysis bullosa pruriginosa with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2004; 140: 794-796.
23. Zidorio AP, Dutra ES, Leão DO, Costa IM. Nutritional aspects of children and adolescents with epidermolysis bullosa: literature review. *An Bras Dermatol* 2015; 90: 217-223.
24. Montaudie H, Chiaverini C, Sbidian E, Charlesworth A, Lacour JP. Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma: a systematic review of 117 cases. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 117.
25. Kim M, Li M, Intong-Wheeler LRA, Tran K, Marucci D, Murrell DF. Epidemiology and Outcome of Squamous Cell Carcinoma in Epidermolysis Bullosa in Australia and New Zealand. *Acta Derm Venereol* 2018; 98: 70-76.
26. Krakowski AC, Ghasri P. Case report: rapidly healing epidermolysis bullosa wound after ablative fractional resurfacing. *Pediatrics* 2015; 135: e207-210.

## Pediyatrik Dermatoloji

# Mastositozlar: Hasta Yönetimi

**Ferda Artüz**

### Giriş

Mastositozlar bir ya da birden fazla organda klonal mast hücre çoğalması ve birikiminin görüldüğü ender rastlanan bir hastalık grubudur. En sık tutulan organ deridir. Mastositozlar eğer deriye sınırlıysa deri mastositozları, birden fazla organ tutulumu varsa sistemik mastositozlar şeklinde tanımlanır. <sup>1</sup>

Çocuklarda en sık görülen form deri mastositozlardır (%90). Olguların %80'i yaşamın ilk yılında ortaya çıkar ve çoğunlukla adölesan dönemden önce lezyonlarda tam iyileşme veya düzelme görülür. Sistemik mastositoz ise çocuklarda oldukça nadirdir. (<%10). Organ tutulumu olan sistemik mastositoz ciddi bir klinik durum olup, yetişkin dönemde de kalıcı olma eğilimindedir. <sup>1,2</sup>

### Patogenez

Patogenezde mast hücrelerinin dokuda anormal birikimi ve salgıladıkları vazoaktif mediyatörler rol oynar. Mast hücre yüzey reseptörü KIT'i kodlayan KIT genindeki aktive edici somatik mutasyonlar mast hücreleri ve mast hücre progenitörlerinin aşırı gelişimine yol açarak patogenezde yer alır. Sistemik mastositozlu yetişkinlerde % 95 oranında ekzon 17 KIT mutasyonları ( en sık D816V) görülürken, çocuklarda % 40 oranında ekzon 17 KIT mutasyonları ( gene en sık D816V) ve % 40 oranında ekzon 17 dışı KIT mutasyonları saptanır. <sup>1,3</sup>

### Deri Mastositozları

Klinik olarak makülopapüler deri mastositozu ( en sık ürtikerya pigmentoza ), diffüz deri mastositozu ve mastositoma şeklinde görülür. Pediyatrik olgularda makülopapüler lezyonlar yaşamın ilk yılında ortaya çıkar. Çocuklar sıklıkla iki yaşından önce tanı alırlar. Ürtikerya pigmentozalı çocukların 2/3'de mast hücre salınımına bağlı kaşıntı, flushing, karın ağrısı ve diyare gibi multisistemik semptomlar görülür. <sup>4</sup>

Sistemik mastositozlu çocuklardaki deri lezyonları, erişkin başlangıçlı hastalardaki lezyonlara benzer. Bu hastalarda ayrıca sabit yüksek triptaz seviyeleri, tam kan ve periferik yayma tetkiklerinde anormallikler, hepatosplenomegali ve daha az olarak da lenfadenopati tabloya eşlik edebilir. <sup>5</sup>

---

Doç. Dr. Ferda Artüz *Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.*  
E-Posta: bilgi@anh.gov.tr

## Mastositozu düşündüren Deri Lezyonları ile Gelen Çocukların Değerlendirilmesi

Önce iyi bir öykü alınmalı ve detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır. Organ tutulumunun araştırılması için laboratuvar testleri planlanır ve eğer klinik tanıda şüphe varsa deri punch biyopsi uygulanır.

### Öykü

Günlük ve epizodik semptomlar gözden geçirilir. Kaşıntı, eritem flushing, ödem, kabarcık, bül oluşumu ve dermografizm araştırılır. Sistemik semptomlar için karın ağrısı, diyare, hipotansiyon, siyanotik nöbetler sorgulanır. <sup>4</sup>

### Fizik Muayene (Deri)

Deri mastositozlarının değişik formları araştırılır. Makülopapüler tipte kırmızı-kahverengi değişen şekil ve büyüklükte lezyonlar gövde, ekstremiteler yüz, boyun ve skalpte yerleşirler. Monomorfik tipte ise küçük, aynı şekil ve büyüklükte lezyonlar görülür. Monomorfik varyant, yetişkin dönemde de devam etme ve sistemik mastositoz görülme riskine işaret eder. <sup>6</sup>

Mastositomlar eritematöz ve sarı renkte hafif kabarık tek – fikse lezyonlar olarak ortaya çıkar. Nadir olarak birden fazla lezyon görülebilir. <sup>6</sup>

Diffüz deri mastositozunda deride diffüz kalınlaşma ve koyulaşma görülür. Kabarcık oluşumu ve ciddi sistemik semptomlar sıktır. Klinikte, eritemli deride büyük büllerin eşlik ettiği ve küçük kabarcıkların eşlik ettiği sarı-kavuniçi infiltrasyon şeklinde iki formu görülür. <sup>7</sup>

Deri lezyonlarında ovma, sürtme gibi fiziksel travma ile lezyon üzerinde-etrafında eritem veya ürtiker plağı gelişmesi Darrier bulgusu olarak adlandırılır. Pediatrik hastalarda hemen her zaman pozitifdir ve deri mastositozları için diagnostiktir. <sup>6</sup>

### Laboratuvar Testleri

Deri mastositozlu çocuklarda sistemik tutulum varlığını araştırmak için yapılması gereken başlangıç testleri, tam kan sayımı-periferik yayma, karaciğer fonksiyon testleri ve serum total triptaz ölçümüdür. Serum total triptaz seviyeleri deri mastositozlarında normal, sistemik mastositozlu hastaların çoğunda yüksektir. <sup>8</sup>

### Deri ve Sistemik Mastositozlu Hastalarda Laboratuvar Bulguların Yorumlanması

Deri mastositozlu hastalarda tam kan-periferik yayma ve karaciğer fonksiyon testleri normaldir. Hafif bir eozinofili görülebilir. Derinin diffüz olarak tutulduğu durumlarda sistemik hastalık olmaksızın serum triptaz değerleri yüksek çıkabilir. Ancak, serum triptaz seviye yüksekliği (> 20 mg/ml) yanı sıra karaciğer ve dalakta büyüme saptanır ve tam kan – periferik yaymada anormal değerler varsa sistemik mastositoz şüphesi uyanır. <sup>3,9</sup>

## Deri Biyopsisi

Olguların çoğunda inspeksiyon tanıda yeterli olduğundan genellikle deri biyopsisi gerekmez. Eğer herhangi bir şüphe varsa 3 mm punch biyopsi yapılır. Mast hücre mediyatör salınımı etkilerini önlemek için biyopsi öncesi bir doz antihistaminik verilmesi uygun olur. Giemsa ve /veya triptaz ve KIT (CD117) otoantikorları ile immüno-histokimyasal boyama yapılabilir.<sup>10</sup>

## KIT Mutasyon Analizi

Sistemik mastositoz şüphesi olan çocukların hepsinde KIT mutasyonu için analiz yapılmalıdır. Analiz deri, periferik kan ve kemik iliğinde yapılabilir ancak kemik iliğinde yapılması daha sensitiftir. Ekzon 17 KIT mutasyonları veya ekzon 17 dışı mutasyonlar saptanabilir.<sup>2,11</sup>

## Kemik İliği İncelenmesi

Deri mastositozlu çocukların büyük çoğunluğunda rutin olarak kemik iliği tetkikine gerek yoktur. Anormal sayı ve tipteki mast hücrelerinin tespiti ve dolayısıyla kemik iliği tutulumunun araştırılması için yapılır. Sistemik mastositoz şüphesinde kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi önerilmektedir.<sup>12</sup>

**Eğer;** sistemik semptomlar hafif, fizik muayenede hepatosplenomegali veya lenfadenopati saptanmazsa ve yapılan laboratuvar testleri normale deri mastositozlu çocuklarda başlangıç için ek tetkike gerek yoktur, çocuk takibe alınır. Tam kan tetkikinde lenfositöz, trombositöz görülmesi durumunda ek bir bozukluk yoksa ve bu parametreler zaman için normale dönebileceğinden hemen kemik iliği tetkiki gerekmez. İzole triptaz yüksekliği olan çocuklar hastalığın seyri sırasında yıllarca monitorize edilerek izlenebilirler. Zaman içinde triptaz seviyeleri düşme eğiliminde ise gene kemik iliği tetkiki gerekmez.<sup>4,12</sup>

**Ancak;** Hepatosplenomegali mevcutsa, puberteden sonra deri lezyonlarından regresyon olmaz, serum triptaz seviyeleri giderek yükselir ve puberteden sonra da yüksek olarak kalırsa kemik iliği tetkiki yapılmalıdır.<sup>4</sup>

Mastositozlu hastalarda deri lezyonlarının yaygınlık ve aktivitesinin belirlenmesi için SCORMA INDEX geliştirilmiş olup klinik gidişin takibinde önerilmiştir. Ancak pratik kullanımda pek yer bulamamıştır.<sup>13</sup>

Mastositozlarda klinik bulgu ve belirtiler, deri mastositozu ve sistemik mastositozlu hastalarda mast hücre aktivasyonu ve vazoaktif mediyatör salınımı sonucunda gelişir. Sistemik mastositozlu hastalarda ek olarak organların mast hücre infiltrasyonu sonucu ortaya çıkan semptomlar da tabloya eşlik eder. Mediyatör salınımını tetikleyen faktörler ilaçlar, enfeksiyonlar, fizik faktörler, alkol, stres, bazı cerrahi girişimler ve böcek sokmaları olarak sayılabilir. Mediyatör salınımı sonucunda pediatrik hastalarda sıklıkla flushing, kaşıntı, bulantı-kusma, karın ağrısı ve diyare gelişir. Hipotansiyon, senkop, kemik ve başağrısı ise daha seyrek görülür. Eğer diyare şiddetli ise, flushing ve senkop sık görülüyorsa, açıklanamayan şiddetli kaşıntı, dispne ve anflaksi eşlik ediyorsa sistemik mastositoz şüphesi doğar.<sup>14</sup>

Çocuklarda sistemik mastositoz oldukça nadirdir. En sık rastlanan varyant sessiz sistemik mastositozdur (İndolent sistemik mastositoz). Bu form yavaş ilerler ve çoğu hastada prog-



noz iyidir. Agresif sistemik mastositoz, hematolojik neoplazm-asosiyeye sistemik mastositoz ve mast hücreli lösemi gibi daha kötü prognozlu klinik tipler çocuklarda enderdir.<sup>14,15,16</sup>

## Proflaktik Yöntemler

Tetikleyici faktörlerin önlenmesi, anaflaktik epizot yaşayan çocuklar için medikal alarm bilezikleri kullanılması ve hasta, hasta yakınları ve bakıcılarının eğitilmesini kapsar. Infant ve çocuklarda sık görülen tetikleyiciler içinde iritabilite, aşırı heyecan, dış çıkartma, derinin friksiyonu, aşılar, sıcak ve bazı ilaçlar yer alır. Diffüz deri mastositozlu çocuklar tetikleyici faktörler ve aşılamalara karşı özellikle duyarlıdır. Bunun için aşılamalardan önce antihistaminikler ve asetaminofen ile premedikasyon önerilir. Ayrıca genel anestezi ve radyokontrast madde enjeksiyonları öncesinde H1 ve H2 antihistaminik ve pnednizon (0,5 – 1 mg/kg) kullanılması gerekebilir. Antestezide tercih edilen ajan fentanildir.<sup>15,17,18</sup>

## İlaç Tedavileri

Kaşıntı ve flushing için H1 antihistaminikler, gastrit semptomlarda H2 antihistaminikler, ayrıca H1+H2 kombinasyonları ve mast hücre stabilizatörleri kullanılır. Sodyum kromoglikat topikal olarak (diffüz deri mastositozları ve ürtikerya pigmentoza) veya sistemik olarak (GİS semptomları için) olarak önerilebilir. Lökotrien antogronistleri kaşıntı, flushing ve abdominal kramplarda etkilidir. Anaflaksi tedavisinde epinefrin otoenjektörleri kullanılabilir. Yapılan çalışmalar bir multikinaz inhibitörü olan midostaurinin sessiz sistemik mastositoz tedavisinde etkili olduğunu göstermiş olup, deri mastositozları tedavisinde de etkili olabileceği düşünülmekle birlikte bu konuda henüz yeterli veriler yoktur.<sup>12,18</sup>

PUVA ve darbant – UVB pururitus kontrolünde kullanılmakta olup özellikle diffüz deri mastositozunda etkilidir. Deri mastositozlarının tedavisinde, bazı istisnalar dışında sistemik glukokortikoidler ve sitoredüktif tedaviler önerilmemektedir.<sup>18,19</sup>

## Takip

Deri mastositozlu çocuklarda yıllık takipler yeterlidir. Sistemik mastositoz şüphesi varsa 6 aylık takipler önerilir. Tam kan – periferik yayma, rutin biyokimya ( ALP ve serum triptaz dahil ) tetkikleri yeterlidir.<sup>20</sup>

## Prognoz

Deri mastositozlu çocuklarda puberteden önce %90 oranında spontan rezolüsyon gelişir. Geri kalan hastalarda ya persistan kutanöz hastalık veya sistemik formlara geçiş olabilir.<sup>3</sup>

## Sonuç

Pediyatrik mastositoz yüksek oranda benign bir durum olup, sıklıkla spontan rezolüsyon görülür. Deri mastositozlu çocukların küçük bir bölümünde sistemik mastositoz gelişir. Çocuklarda görülen sistemik semptomlar genellikle geçici ve benignidir.<sup>3,11,21</sup>

## Kaynaklar

1. Tamay Z, Özçeker D. Çocuklarda deri mastositozuna güncel yaklaşım. Turk Pediatri Arş 2016; 51: 123-127.
2. Meni C, Benneauj, Georjin – Lavielle S, ve ark. Pediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. Br J Dermatol 2015; 172: 642-651.
3. Klaiber N, Kumar S, İrani AM. Mastocytosis in Children. Curr Allergy Asthma Rep 2017; 17: 80
4. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children. Am J Clin Dermatol 2011; 12: 259-270
5. Carter MC, Clayton ST, Komarow HD. ve ark. Assessment of clinical findings tryptase levels and bone marrow histopathology in the management of pediatric mastocytosis. J Allergy Clin İmmunol 2015; 136: 1673-1679.
6. Hartmann K, Escribano L, Grattan C. ve ark. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis. Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma and İmmunology; and the European Academy of Allergology and Clinical İmmunology. J Allergy Clin İmmunol 2016; 137: 35-45.
7. Heide R, Zuidema E, Beishviezen A. ve ark. Clinical aspects of diffuse cutaneous mastocytosis in children: two variants. Dermatology 2009; 219: 309.
8. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS. ve ark. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. N Engl J Med 1987; 316: 1622-1626.
9. Schwartz LB, İrani AM. Serum tryptase and the laboratory diagnosis of systemic mastocytosis. Hematol Oncol Clin North Am 2000; 14: 641-657.
10. Wolff K, Kumar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. Leuk Res 2001; 25: 519-528.
11. Bodemer C, Hermine O, Palmerini F. ve ark. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816V and other activating c-KIT mutations. J Invest Dermatol 2010; 130: 804-815.
12. Hartmann K, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. Hematol Oncol Clin North Am 2000; 14: 625.17-23.
13. Lange M, Niedoszytkom, Renke J, ve ark. Clinical aspects of pediatric mastocytosis: a review of 101 cases. JEADV 2013; 27: 97-102.
14. Kettelhut BV, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. Ann Allergy 1994; 73: 197-207.
15. Alvarez-Twose I, Bonadonna P, Matito A. ve ark. Systemic mastocytosis as a risk factor for severe hymenoptera sting-induced anaphylaxis. J Allergy Clin İmmunol 2013; 131: 614-615.

16. Bonadonna P, Lombardo C. Drug allergy in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 397-405.
17. Konad FM, Unertl KE, Schroeder TH. [Mastocytosis. A challenge in anesthesiology]. *Anesthesist* 2009; 58: 1239-1243.
18. Worobec AS. Treatment of systemic mast cell disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 659-687.
19. Brazelli V, Grasso V, Manno G. ve ark. İndolent systemic mastocytosis treated with narrow-band UVB Phototherapy. Study of five cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 465-469.
20. Heide R, Beishnizen A, Grot H. ve ark. Mastocytosis in children: A protocol for management. *Pediatric dermatol* 2008; 25: 493-500.
21. Uzzamann A, Maric I, Noel P. ve ark. Pediatric-onset mastocytosis: a long term clinical follow-up and correlation with bone marrow histopathology. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 629-634.

# Vasküler Malformasyonlar: Hasta Yönetimi

Suhan Günaştı Topal

## Giriş

Uluslar arası Vasküler Anomaliler Çalışma Derneği (International Society for the Study of Vascular Anomalies) uygun tanı konulup tedavi yapılabilmesi için vasküler anomalileri sınıflandırmıştır.<sup>1</sup> Bu sınıflandırmada vasküler anomaliler vasküler tümörler ve malformasyonlar olarak ikiye ayrılır. Bu anomaliler çoğunlukla baş boyun bölgesinde ve sıklıkla pediyatrik hastalarda görülür.<sup>2</sup> Vasküler tümörler (prototipi hemanjiyomlar) patolojik hücre proliferasyonu olan gerçek neoplazmlardır, hızla bölünerek çoğalan endotel hücrelerinden oluşur ve postnatal hızla büyürler, geç çocukluk döneminde ise yavaşça küçülürler.<sup>3</sup> Vasküler malformasyonlar (VM) endotel hücreler ile kaplı vasküler yapılar içerisinde anormal şekilli kanallardan oluşur ve anormal hücre proliferasyonu yoktur, damarlarda progresif ektazi vardır. VM'lerin embriyogenez sırasında gelişimsel hata sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Bu hatalar belirli derecede farklılaşma gösteren kalıcı vasküler pleksus hücrelerinin oluşmasına yol açar.<sup>3,4</sup> Venleri, lenfatik damarları, venülleri, arterleri ve birden fazla damar tipini etkileyebilir. Tutulan baskın damar tipine göre adlandırılırlar. Bunlar da yavaş ve hızlı akımlı olarak 2 ana gruba ayrılır. Yavaş akımlı olanlar kapiller, lenfatik ve venöz; hızlı akımlı olan ise arteriyovenöz malformasyondur.<sup>1,5</sup> VM'ler de vasküler tümörler gibi konjenitaldir ancak gerilemezler, kişiyle beraber orantısız olarak büyürler, doğumda sıklıkla fark edilmeyebilirler. Travma, enfeksiyon, tromboz ve endokrinolojik dalgalanmalarda lezyonlarda aniden büyüme meydana gelebilir.<sup>5</sup> Embriyogenezin erken evresindeki mezenkimal hücrelerden kaynaklandığı için yüksek nüks riskleri vardır ve ayrıca bu nedenle vasküler anomalilerde birden fazla vasküler komponent (kapiller, arteriel, lenfatik, venöz) olabilir; yumuşak doku ve kemiklerde anormal büyüme eşlik edebilir.<sup>6</sup> Bunlar da çoğunlukla sendromlar şeklinde karşımıza çıkarlar.<sup>7</sup>

VM'ler gerek tanısı açısından gerek tedavisi açısından ve gerekse sendromlara eşlik ettiğinden yönetimi zor bir hastalık grubudur. Klinik bulguları hiçbir klinik bulgu vermeyen ile hayatı tehdit eden bulgulara kadar geniş bir spektrumu içerir. Yönetimi bir takım işidir ve bu takımda dermatolog, radyolog ve ortopedik, plastik, genel ve vasküler cerrahlar yer alır. Dermatolog olarak bu takımdaki yerimiz nedir?

**Kapiller malformasyonlar:** ile başlayacak olursak başlıcaları somon yaması (salmon patch), porto şarabı lekesi, kutis marmorata telanjiyektatika konjenita ve heretider hemorajik telanjiyektazidir. Bunlara ek olarak nevus anemikus, nevus roseus, anjiyokeratoma sirkumskriptum da bu başlık altında yer alır.<sup>8</sup> Somon yaması somon balığı renginden dolayı bu adı almıştır; ancak Juern ve arkadaşları çoğu yamanın somon renginde olmadığını belirtip nevus simpleks adını daha uygun bulmuştur.<sup>9</sup> Somon rengi kırmızının sarıya doğru; porto şarabı rengi ise kırmızının maviye doğru kayması ile ortaya çıkar. Rengin maviye doğru kayması bu iki kapiller malformasyon arasındaki ayırıcı tanıda porto şarabı

---

Prof. Dr. Suhan Günaştı Topal Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana.

E-Posta: sgunasticu.edu.tr

lekesi lehinedir. Bu ayrımın yapılabilmesi için somon adının korunmasında yarar vardır. Somon yaması doğumda vardır, en sık glabellayı tutar sıklıkla orta çizgide yerleşir ancak glabella yamasına üst göz kapağı yaması da eşlik edebilir. Burun, dudak, saçlı deri, ense, sırt ve sakral bölgede de görülebilir.<sup>9,10</sup> Somon yamaları belirsiz sınırlıdır, basmakla kısmen veya tamamen solar; ağlamakla, egzersizle ve sıcak ortamda belirginleşir. Glabella yamalarının çoğu bir yaşında yok olur ancak ense ve sakral yamaları kalıcı olabilir.<sup>10,11</sup> Çoğu somon yamasına deri dışı bozukluk eşlik etmez; ancak belirgin olanlara bazı sendromlar eşlik edebilir. Özellikle de sakral yerleşimli somon yamalarına spinal disrafizm eşlik edebilir. Amitai ve arkadaşları 3623 ardışık yeni doğana bakmış, 28'inde sakral somon yaması saptamış bunların 18'inde yüzünde veya ensesinde de somon yaması varmış. 25 bebeğe sakral ultrasonografi yapılmış ve birinde spinal disrafizm saptamışlar.<sup>12</sup> Sonuç olarak baş-boyun bölgesinde somon yaması olan olguların sakral bölgesine de bakılmalı; saptanırsa radyolojik inceleme yapılmalıdır. Somon yaması saptadığımız olgularda, bu olumsuz yönler dışlandıktan sonra lezyonların geçici olduğu vurgulanarak anne-babaya güven verilmelidir.

Porto şarabı lekesi mora çalan kırmızıdır; başlangıçta soluk olup sonra koyulaşabilir, maküler olup giderek kalınlaşabilir, içinde anjiyomatöz papüller ve nodüller belirebilir, altta yumuşak doku hipertrofi gelişebilir.<sup>13</sup> Sıklıkla yüzde yerleşir, genellikle unilateraldir, çoğu somon yamasının tersine kalıcıdır. Yüzde yerleşen porto şarabı lekelerinde 5. kranial sinirin (trigeminal) hangi dalının tutulduğu önemlidir. Birinci dal olan oftalmik sinir tutulmuşsa yaklaşık %45 olguya glokom eşlik edebilir. 2. dal olan maksiller sinir için düşük de olsa risk varken 3. dal olan mandibular sinir tutulmuşsa glokom riski yoktur.<sup>14</sup> Waelchli ve arkadaşları yüzdeki porto şarabı lekelerinin trigeminal sinirden çok embriyonik damarlanmayı izlediğini öne sürmüşler ve alnın herhangi bir yerinin tutulmasında oftalmolojik değerlendirme ve beyin MRI'nın yapılması gerektiğini önermişlerdir.<sup>15</sup>

Yüzde yerleşen porto şarabı lekelerinde lazer tedavisinin yeri vardır. Dermoskopi ile porto şarabı lekesi lineer (derin damarlara karşılık gelir), veya globüller (yüzeysel damarlara karşılık gelir) oluşumlar şeklinde görülür. Globüller yani yüzeysel olanlar lazer tedavisine daha iyi yanıt verirler.<sup>16</sup>

Kapiller malformasyonlar birçok sendroma eşlik edebilir. En sık görülenlerden birisi Sturge-Weber'dir. Triadı yüzde porto şarabı lekesi, ipsilateral leptomeningeal ve ipsilateral intraoküler vasküler malformasyonlardır. Bir diğer sendrom Klippel-Trenaunay'dır; triadı kol veya bacaklarda porto şarabı lekesi, varisler ve yumuşak doku hipertrofisidir. Parkers-Weber, Servelle-Martorell, proteus, Cloves kapiller malformasyonların eşlik ettiği diğer sendromlardır.<sup>7</sup> Tüm bu sendromlar sadece deriyi değil, çeşitli organları da tutar; dolayısıyla yönetimi multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir.

**Lenfatik malformasyonlar:** makro (2 cm den büyük kistler) ve mikro (2 cm den küçük kistler) olarak ikiye ayrılır. Ancak yüzeysel ve derin ayrımı dermatolojik açıdan daha yararlıdır. Yüzeysel olanlar sıklıkla herpetiform dizilimde, çoğunlukla berrak, bazen hemorajik içerikli veziküllerden oluşur.<sup>17</sup> Bazen verrüköz görünümde olabilir. Yüzeysel olanların altında derin komponent olabilir. Derin olanlar ise özellikle boyunda yumuşak doku şişlikleri olarak karşımıza çıkar ve tanısı radyolojik incelemeler gerektirir. Derin olanlarda etkisi kanıtlanmış tek tedavi yöntemi cerrahidir; yüzeysellerde lazer yapılabilir ancak rekürrens kuraldır hatta derin komponent kaldırılmamışsa rekürrens kaçınılmazdır.<sup>18</sup>

**Venöz malformasyonlar:** en sık görülen VM tipidir ve tüm VM'lerin %65'ini oluştururlar.<sup>19</sup> Tipik olarak açık veya koyu mavi deri altında yumuşak bir kitle ile karşımıza çıkarlar.

Basmakla yukarı kaldırmakla içi boşalabilir. Tersine vasselva manevrası, ağlamak veya ıkmak gibi venöz basıncın artmasıyla büyüyebilir.<sup>20</sup> Deri deri-altı ile sınırlı kalmayıp kasları, tendonları ve eklemleri etkileyebilir. Özellikle bunları etkilediğinde ağrı yapabilir, örneğin temporal kas tutulmuşsa migren gelişebilir. Komşu yapılar üzerine kitle etkisiyle ekzoftalmi, konuşma bozukluğu, uyku apnesine yol açan üst solunum yolu deviasyonlarına yol açabilir. İç organları etkileyebilir, özellikle gastrointestinal lezyonlar kanayıp anemiye yol açabilir. Özellikle büyük venöz malformasyonlar pıhtılaşma bozukluklarına yol açabilir.<sup>21,22</sup> Yalnız tanısı için değil deri-deri altından komşu yapılara ne kadar ilerlediğinin saptanması için radyolojik incelemeler gerekir. Gerek komplikasyonlar, gerek sendromlar, gerekse tedavi seçenekleri açısından yalnızca dermatoloğun üstleneceği bir konu değildir; multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Venöz malformasyonların bir formu da glomuvenöz malformasyondur. Yüzeyseldir, basmakla sönmez, ancak dokunmakla ağrılıdır. Tedavisinde lazer uygulanabilir.<sup>23</sup> Ancak tanısı histopatolojik incelemeyi gerektirir. Dolayısıyla soliter lezyonların eksizyonu tedavi için yeterlidir.

**Arteriyovenöz malformasyonlar:** arteriyovenöz şanttır. Yumuşak doku kitlesi yaparlar. Venöz malformasyonlardan lezyonda üfürüm olması, pulzasyon alınması, sıcak olması ve renginin pembe-mor olması ile ayırt edilirler.<sup>3,22</sup>

## Kaynaklar

1. Wassef M, Blei F, Adams D. ve ark. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015; 136: e203-214.
2. Kolokythas A. Vascular Malformations and Their Treatment in the Growing Patient. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2016; 28: 91-104.
3. Cox JA, Bartlett E, Lee EI. Vascular malformations: a review. *Semin Plast Surg.* 2014; 28: 58-63.
4. Cohen MM. Vascular update: morphogenesis, tumors, malformations, and molecular dimensions. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 2013-2038.
5. Carqueja IM, Sousa J, Mansilha A. Vascular malformations: classification, diagnosis and treatment. *Int Angiol.* 2018; 37: 127-142.
6. Hyodoh H, Hori M, Akiba H, Tamakawa M, Hyodoh K, Hareyama M. Peripheral vascular malformations: imaging, treatment approaches, and therapeutic issues. *Radiographics.* 2005; 25: S159-171.
7. Nozaki T, Nosaka S, Miyazaki O. ve ark. Syndromes associated with vascular tumors and malformations: a pictorial review. *Radiographics.* 2013; 33: 175-195.
8. Happle R. What is a capillary malformation? *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 1077-1079.
9. Juern AM, Glick ZR, Drolet BA, Frieden IJ. Nevus simplex: a reconsideration of nomenclature, sites of involvement, and disease associations. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 805-814.

10. Leung AK. "Salmon patches," in *Common Problems in Ambulatory Pediatrics: Specific Clinical Problems*, A. K. Leung, Ed.vol. 2, pp. 153–157. Nova Science, New York, NY, USA, 2011.
11. Leung A, Barankin B, Hon KL. Persistent salmon patch on the forehead and glabellum in a chinese adult. *Case Rep Med*. 2014; 2014: 139-174.
12. Ben-Amitai D, Davidson S, Schwartz M, ve ark. "Sacral nevus flammeus simplex: the role of imaging," *Pediatric Dermatology* 2000; 6: 469–471.
13. Minkis K, Geronemus RG, Hale EK. Port Wine Stain Progression: A Potential Consequence of Delayed and Inadequate Treatment? *Lasers in Surgery and Medicine* 2009; 41: 423–426.
14. Mallory SB, Bree A, Chem P, eds. *Vascular and Lymphatic Diseases*. In: *Illustrated Manual of Pediatric Dermatology, Diagnosis and Management*. Taylor & Francis, London 2005; 275-297.
15. Waelchli R, Aylett SE, Robinson K, Chong WK, Martinez AE, Kinsler VA. New vascular classification of port-wine stains: improving prediction of Sturge–Weber risk. *Br J Dermatol* 2014; 171: 861–867.
16. Vázquez-López F1, Coto-Segura P, Fueyo-Casado A, Pérez-Oliva N. Dermoscopy of port-wine stains. *Arch Dermatol*. 2007; 143: 962.
17. Khunger N. Lymphatic Malformations: Current Status. *J Cutan Aesthet Surg*. 2010; 3: 137–138.
18. Perkins JA, Manning SC, Tempero RM. ve ark. Lymphatic malformations: review of current treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 142: 795-803.
19. Eifert S, Villavicencio JL, Kao TC.ve ark. Prevalence of deep venous anomalies in congenital vascular malformations of venous predominance. *J Vasc Surg*. 2000; 31: 462–471.
20. <https://www.uptodate.com/contents/venous-malformations>
21. Domp Martin A, Vikkula M, Boon LM. Venous malformation: update on aetiopathogenesis, diagnosis and management. *Phlebology* 2010; 25: 224.
22. Behraves S, Yakes W, Gupta N. ve ark. Venous malformations: clinical diagnosis and treatment. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016; 6: 557-569.
23. Rivers JK, Rivers CA, Li MK, Martinka M. Laser Therapy for an Acquired Glomuvenous Malformation (Glomus Tumour): A Nonsurgical Approach. *J Cutan Med Surg* 2016; 20: 80-83.

## Anogenital Bölge Hastalıkları

### Vitiligo: Hasta Yönetimi

Fatma Aydın, Gökhan Şahin

#### Giriş

Vitiligo; epidermal melanositlerin kaybına bağlı olarak deride belirgin sınırlı beyaz makül-lerin gelişimi ile karakterize orijini bilinmeyen akkız pigmentasyon hastalığıdır. Dünyada depigmentasyonun en sık sebebidir (%0.5-2).<sup>1</sup> Anogenital bölge vitiligodan sıklıkla (%6-10) etkilenmekte, bazen de etkilenen tek bölge olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada; ar-  
dışık 5000 erkek hasta muayene edildiğinde 38'inde genital bölgede beyaz yama tarzında lezyonlar bulunduğu, 16'sının postinflamatuvar hipopigmentasyona bağlı lökoderma olarak düşünüldüğü, kalan 22'sine ise genital vitiligo tanısı konduğu belirtilmiştir.<sup>2</sup> (Tablo 1)'de bu çalışmada görülen depigmente lezyonların dağılımı gösterilmiştir. Vulva ve vajinal mu-koza tutulumu daha az rapor edilmiştir. Bu durum kadın vitiligolu hastalarda yapılan ge-nital muayene eksikliği ile ilgili olabilir.

Vitiligo lezyonları görülmeyen yerlerde olduğunda önemsiz kabul edilebilmekle birlikte ge-nital bölgede olduğunda psikolojik faktörler öne çıkabilmektedir. Vitiligolu 158 hastada yapılan bir çalışmada hastalara sorular yönlendirilmiş, hastalar genital bölgedeki vitiligo lezyonları yüzünden hissettikleri utanma duygusuna bağlı olarak seksüel ilişkilerinde ne-gatif etkilenme olduğunu belirtmişlerdir.<sup>3</sup> Vitiligonun hayat kalitesine etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise vitiligolu hastaların hayat kalitesinde lezyonların minimal etkisi olduğu görülürken; genital lezyonlu hastalarda hayat kalitesinde belirgin azalma olduğu rapor edilmiştir.<sup>4</sup>

Genital bölgedeki vitiligo lezyonlarının tedavisi hekimler açısından zorluk teşkil etmektedir. Bunun ilk sebebi bu bölgedeki kıl foliküllerinde melanosit rezervuarının olmaması nede-niyle medikal tedavilerin başarılı olma olasılığı düşüktür. İkinci olarak vücudun diğer böl-

**Tablo 1.** Erkek genital bölgede vitiligo lezyonlarının dağılımı

Vitiligo lezyonunun genital bölgedeki lokalizasyonu	Hasta sayısı	Yüzde
Glans penis çok sayıda lezyon	9	%40.9
Glans peniste tek büyük lezyon	4	%18.2
Glans penis ve penis shaftı	3	%13.6
Glans penis ve penis shaftının distal parçası poliosis ile	1	%4.6
Prepüsyum	2	%9.1
Jeneralize vitiligonun bir parçası olarak	3	%13.6

Prof. Dr. Fatma Aydın, Uzm. Dr. Gökhan Şahin *Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Samsun.*

E-Posta: bennet@mynet.com



gelerindeki vitiligo lezyonlarında temel tedavi olarak kabul edilen fototerapi; genital bölge lezyonlarında anlamlı olarak genital kanser riskini arttırması nedeniyle genital vitiligo tedavisinde tavsiye edilmemektedir. Ayrıca keratinize dokudan alınan doku greftleri nonkeratinize glans penis mukozası için uygun değildir, çünkü doku yapısı ve rengi açısından büyük bir uyumsuzluğa yol açabilmektedir.<sup>5</sup>

## Hasta Değerlendirilmesi

Genital vitiligolu bir hastayı değerlendirirken; hastalığın yaygınlığını saptamak ve bireysel prognostik faktörleri belirleyebilmek için hastanın detaylı hikayesi alınmalı ve tüm vücut deri muayenesi yapılmalıdır.<sup>6</sup> Tedavi kararı verilirken göz önünde bulundurulması gereken faktörler (Tablo 2)'de özetlenmiştir.

Vitiligo lezyonları; nonsegmental (jeneralize, akral, fokal, mukozal, universal), segmental (monosegmental, bisegmental, plurisegmental), mikst (segmental ve nonsegmental vitiligonun kombinasyonu) ve sınıflandırılmayan (multifokal asimetrik ve sadece mukozal bölge tutulumlu) olarak klinik tipine göre ayrılmaktadır. En sık görülen nonsegmental vitiligoda genital bölge tutulum oranı %6-10, başlangıç lezyonu olarak genital bölge tutulumu görülme sıklığı %1.6 olduğu görülmüşken; vakaların %90'ından fazlasında progresyon olduğu not edilmiştir. Başka bir çalışmada ise sınıflandırılmayan gruptaki hastaların %22.5'inde genital bölge tutulumu olduğu tespit edilmişken yine bu hastaların takip eden vizitlerinde %8.3'ünün nonsegmental vitiligoya ilerlediği gözlenmiştir.<sup>7,8</sup>

Vitiligonun seyri öngörülemezdir, buna rağmen hastalığın aktif fazı tespit edilebilir. Vitiligonun medikal anamnezinde hızlı başlangıç ve depigmente lezyonların devam eden yayılımı söz konusuysa hastalık aktif olarak kabul edilmelidir.<sup>9</sup> Wood ışığı muayenesi hastalığın progresyonunu belirlemede önemlidir; çünkü devam eden depigmentasyon sürecindeki lezyonlarda wood ışığı muayenesinde flu ve hipokromik bir kenar gözlenebilir.<sup>10</sup> Confetti benzeri depigmentasyon varlığı yine vitiligonun devam eden aylarda yayılması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>11</sup> Yine Wood ışığı muayenesinde trikrom, pentakrom, lezyon kenarında artan inflamasyon görülmesi de hastalık aktivasyonu ile ilgili olabileceği belirtilmiştir.<sup>12</sup> Yine Köbner pozitifliği de aktif hastalık belirtici olarak değerlendirilebilir.<sup>13</sup>

## Tedavi Yaklaşımları

FDA tarafından vitiligo tedavisinde onaylanan hiçbir tedavi yoktur. Önerilen tedaviler yapılan çalışmaların sonuçlarına dayanmaktadır. Tedavideki amaç aktif hastalıkta hastalığın

**Tablo 2.** Vitiligo tedavisi verilirken göz önünde bulundurulması gereken faktörler

• Hastanın yaşı
• Aile ve kişisel öyküsü
• Hastanın psikolojik durumu
• Mevcut vitiligo lezyonlarının klinik tipi
• Hastalığın aktivitesi (progresif, stabil)
• Önceki lezyonların süresi ve tedavilerin etkinliği
• Hastanın tedaviden beklentisi

ilerlemesini durdurmak, stabil hastalıkta repigmentasyonu sağlamak ve iyileşen lezyonlarda relapsları önlemektir. Bu bölümde genel vitiligo tedavisinden bahsedilmekle birlikte özellikle genital vitiligo tedavisinde kullanılan tedavi yaklaşımları tartışılacaktır.

## Topikal Tedavi

**Topikal Kortikosteroidler:** Elde edilen metaanaliz sonuçlarına göre lokalize vitiligo tedavisinde topikal kortikosteroidler etkilidir.<sup>14</sup> Tedavide güçlü ve çok güçlü topikal kortikosteroidler önerilmektedir. Steroidin indüklediği repigmentasyon lezyon kenarlarında ve perifoliküler paternde tedavinin 1-4. aylarında ortaya çıkar. Epidermal atrofi, steroidin indüklediği akne, rozasea, telenjektazi, ekimoz ve stria topikal steroidlerin görülen yan etkileridir. Hipotalamopitüiter aks supresyonu topikal steroidlerin geniş alanlara uzun süre uygulanmaları ile görülebilir. Topikal steroidlerin yan etki insidansını minimuma indirebilmek için steroidlerin aralıklı (6-8 hafta kullanım takiben birkaç hafta ara, üç hafta kullanım-bir hafta ara, haftada 5 gün gibi) kullanımı önerilmektedir.9 3 ay sonunda görünür bir iyileşme olmazsa tedavi kesilmelidir.

**Topikal Kalsineurin İnhibitörleri:** Takrolimus ve pimekrolimus lokalize ve jeneralize vitiligo tedavisinde etkili bir seçenek olabilir. %0.1 takrolimus ile %0.05 klobetazol propionat tedavisinin vitiligolu çocuk hastalarda kullanımının karşılaştırıldığı çift-kör randomize bir çalışmada takrolimusun repigmentasyonu stimule ettiği görülmüş; ancak repigmentasyon boyutunda klobetazole üstünlüğü gösterilememiştir.<sup>15</sup> %0.1 lik takrolimusun günde iki kere uygulanımının günde bir kere uygulanımına göre daha iyi sonuçlar verdiği gözlenmiştir.<sup>16</sup> Benzer sonuçlar %1'lik pimekrolimus krem ile de elde edilmiştir.<sup>17</sup> Takrolimusun etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada takrolimus ile iyileşme genital bölgede baş-boyun bölgesine göre daha düşük oranda bulunmuştur.<sup>18</sup> 11 yaş erkek bir hastada penis derisi ve mukozasında 1 aydır olan depigmente lezyonların tedavisinde pimekrolimus %1 krem günde iki kere kullanılmış, ilk bir ayın sonunda cevap gözlenmesine de 3. ayın sonunda lezyonların hepsinde repigmentasyon olduğu gösterilmiştir.<sup>19</sup>

**Prostaglandin E2 Analogları:** Prostaglandin E2 (PGE2) deride sentezlenir; keratinositleri, langerhans hücrelerini, melanositleri etkiler. Melanosit proliferasyonunu ve melanositlerin nöronal stimuluslara cevabını düzenler, immunomodulatör etkileri vardır.<sup>20</sup> 3 hastanın genital vitiligosu olduğu 56 vitiligo hastasında PGE2 jel kullanımının etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada; PGE2 jelin günde iki kere, 6 ay süre ile kullanımı ile genital lezyonu olan hastaların birinde %50'den fazla repigmentasyonu sağladığı görülmüştür.<sup>21</sup> PGE2 jelin kullanımının uzun dönem riskleri, absorpsiyon oranı ve iyileşen lezyonların relaps oranlarına dair eldeki veriler yetersizdir.

**Vitamin D Analogları:** Psoriasis olan ve PUVA tedavisi alan hastalarda özellikle kalsipotriol ile tedavi edilen alanlarda hiperpigmentasyon gözleendiği birkaç vaka çalışmasında belirtilmiştir.<sup>22</sup> Bu gözlemlere dayanılarak vitiligolu hastalarda topikal vitamin D analogları ile yapılan çalışmalarda çelişkili cevaplar gözlenirse de genital vitiligoda etkisiz olduğu belirtilmektedir.<sup>23,24</sup>

**Topikal Antioksidanlar:** Vitiligo tedavisinde topikal antioksidanların kullanımı ile ilgili de çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada vitiligolu hastalarda katalaz/dismutaz superoksit krem ile topikal %0.05 betametazon kremin benzer etkinlikte olduğu belirtilmiştir.<sup>25</sup> Ancak topikal antioksidanların etkili olduğunu gösterebilmek için çift-kör plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Fototerapi

Vitiligoda tüm vücut fototerapisi önerilmesi için 2 endikasyon vardır. Birincisi yaygın hastalık (vücut yüzey alanının %5-10'undan fazla tutulum) ve ikincisi ise vitiligo lezyonlarında hızlı progresyon görülmesidir.<sup>26</sup> Ancak genital bölgede artan kanser riski nedeniyle fototerapi kullanılması önerilmemektedir.<sup>27</sup> Yine de hedefe yönelik UVB tedavisi olan 308-nm excimer lazer tedavisi seçili vakalarda kullanılabilir.

**308-nm Excimer Lazer:** 32 hastada bulunan 55 vitiligo lezyonuna uygulanan 308-nm excimer lazer tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada 4 hastada genital lezyon olduğu belirtilmiş. Hastalar haftada 2 seans toplam 30 seans veya lezyonlarda %75 iyileşme oluncaya kadar takip edilmiş. Yüzde en iyi cevap alındığı; boyun, gövde, extremiteler ve genital bölgede orta derecede cevap alındığı; en kötü cevabın ise el ve ayak lezyonlarında olduğu belirtilmiş. 308-nm excimer lazer tedavisi lokalize uygulandığından ve tedavi için daha kısa süre gerektirdiğinden deri yaşlanması ve karsinogenesis açısından PUVA ve UVB'ye göre daha güvenli ve uygun olduğu ileri sürülmüştür.<sup>28</sup>

## Cerrahi Tedaviler

Cerrahi tedaviler yaklaşık 25 yıldır vitiligo tedavisinde kullanılmaktadır ve medikal tedavilere yanıtız lokalize depigmente alanları olan hastalarda uygulanabilir bir seçenek olarak değerlendirilmektedir.<sup>6</sup> Ayrıca cerrahi uygulanacak hastalarda Köbner fenomeninin negatif olduğundan ve hastalık aktivasyonunun sona erdiğinden emin olunmalıdır.<sup>29</sup>

Cerrahi greftler; doku greftleri (epidermal-emme-bülü grefti, yarım kalınlıkta deri grefti, tam kat deri punch grefti) ve hücresele (kültüre edilmemiş epidermal, kültüre edilmiş epitelial tabakalar, kültüre edilmiş melanosit) greftler olmak üzere iki kısımda incelenebilir.

Glans penis ve sünnet derisinin iç yüzeyi keratinize olmayan deri ile kaplıdır. Keratinize deriden elde edilen doku greftleri doku ve renk uyumsuzluğuna yol açabileceği için bu bölgedeki vitiligo lezyonları için uygun değildir. Penis shaftı ince keratinize ve az sayıda pilosebase ünite bulunan kıl köklerini içermektedir. Skrotal deri de ince keratinize epitelden oluşmaktadır. Tedavileri diğer bölgelerdeki keratinize epitelyum ile benzerdir (Tablo 3).

Kadın genitalde ise labia majorda kıl içeren keratinize epitelyum bulunmaktadır, yine keratinize epitelden elde edilmiş herhangi bir greft kullanılabilir. Labia minör ise kıl içermeye

**Tablo 3.** Cerrahi tedavi uygulanmış genital vitiligo vakaları

Prosedür	Sayı	Başarı oranı	Referans
Mini greft	1	%100	Savant; 1992 <sup>30</sup>
Epidermal emme bülü grefti	1	%100	Hann et al.; 1995 <sup>31</sup>
Kültüre edilmemiş epidermal süspansiyon	3	%100	Mulekar et al.; 2005 <sup>5</sup>
Kültüre edilmemiş epidermal süspansiyon	4	%82	Mulekar et al.; 2009 <sup>32</sup>
Kültüre edilmiş epitelial tabakalar	2	%95	Matsuzaki et al.; 2016 <sup>33</sup>
Kültüre edilmiş melanosit	1	%100	Isson et al.; 1995 <sup>34</sup>
Kültüre edilmiş melanosit	1	%95	Redondo et al.; 2008 <sup>35</sup>
Kültüre edilmiş melanosit	2	%92.5	Li et al.; 2014 <sup>36</sup>
Toplam	15		

yen ince keratinize epitelden oluşmaktadır, epidermal greft gibi çok ince greftler veya hücresele greft transplantasyonu bu bölge için daha uygundur.

Penis ve vulvada stabil vitiligo lezyonu olan 4 erkek ve 1 kadın hastada yapılan mikroderi greft uygulamasıyla üçüncü ayın sonunda hastalardaki lezyonların hepsinde tama yakın iyileşme bildirilmiş, vakaların hiçbirinde kaldırım taşı görünümü oluşmamıştır. Mevcut teknik biraz eski olsa da tedavinin sonuçları ve maliyetinin azlığı nedeniyle uygulanabilir bir teknik olduğu vurgulanmıştır.<sup>37</sup>

## Sistemik Tedaviler

**Sistemik steroid:** Sistemik kortikosteroidler vitiligonun yayılımını durdurmak ve repigmentasyonu indüklemek amacıyla kullanılabilir.<sup>38</sup> Düşük doz oral prednizolon (0.3 mg/kg) tedavisini 2 ay süreyle<sup>39</sup> veya yüksek doz (8 mg/kg) İV metilprednizolon tedavisini ardışık 3 gün<sup>40</sup> kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise oral minipuls betametazon veya deksametazon tedavilerini haftada 2 gün (ardışık günler) 3-6 ay süreyle kullanımının faydalı olduğu belirtilmektedir.<sup>41,42</sup> Sistemik kortikosteroid tedavisi vakaların %85'inden fazlasında hastalık progresyonunu durdurmakta, %70'inden fazlasında ise repigmentasyonu indüklemektedir. Yan etki prevalansı %12 ile %69 arasında değişmektedir. Geniş retrospektif çalışmalarla bulgular desteklenirse de plasebo ile karşılaştırma yapılmış prospektif çalışmalar yoktur. Sistemik kortikosteroid tedavisinin potansiyel yan etkileri ve tedavi sonrası yüksek relaps görülme sıklığı; tedaviye başlamadan önce göz önünde bulundurulmalıdır.

**Metotreksat:** Vitiligoda metotreksat tedavisinin etkisi ilk defa romatoid artrit nedeni ile 7.5 mg/hafta metotreksat kullanan 6 aydır yayılan vitiligo lezyonları olan bir kadın hastada gösterilmiştir. Hastada tedaviden 3 ay sonra yeni lezyon gelişiminin durduğu belirtilmiştir.<sup>43</sup> 52 vitiligo hastasında 10 mg/hafta metotreksat ile oral minipulse deksametazon tedavisinin (2.5 mg ardışık 2 gün/hafta) karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada iki gruba da hastalık aktivitesini kontrol etmede benzer etkinlikte olduğu görülmüştür.<sup>44</sup> Sonuç olarak vitiligoda metotreksat tedavisi kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır.

**Minosiklin:** Minosiklin; antiinflamatuvar, immunomodulatör ve serbest radikal temizleyici özelliklerinden ötürü vitiligo tedavisinde kullanımı önerilmiştir. 32 hastada 100 mg/gün minosiklin tedavisi ile 3 ay sonunda hastaların 29'unda lezyon aktivasyonunun olmadığı görülürken 7 hastada ise repigmentasyon belirtileri görülmüştür.<sup>45</sup> 100 mg/gün oral minosiklin tedavisi ile 2.5 mg/gün deksametazon oral minipulse (haftada bir iki ardışık gün) tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise 6 ay sonunda iki grup arasında benzer oranda etkinlik olduğu görülmüştür.<sup>46</sup> Minosiklin 100 mg/gün ile haftada 2 gün dbUVB'nin 42 aktif vitiligolu hastada etkinliğinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise 3 ay sonunda dbUVB tedavisi minosiklin grubundan yüksek repigmentasyon oranını sağlamada anlamlı oranda etkili bulunmuştur.<sup>47</sup> dbUVB tedavisi hastalık progresyonunu durdurmada ve vitiligo lezyonlarında repigmentasyonu sağlamada daha etkin olduğu görülmüştür.

## Relapsların Önlenmesi

Başarılı repigmentasyonun ardından vitiligo lezyonlarında relaps oranı 1 yıl sonunda %40 civarında olmaktadır.<sup>48</sup> İki merkezli prospektif randomize bir çalışmada plasebo ile %0.1 takrolimus merhem tedavisi daha önce dbUVB tedavisi ile lezyonlarında %75'ten fazla iyileşme saptanan 72 nonsegmental vitiligo lezyonu olan 35 hastada karşılaştırılmış. 6 ay sonra plasebo grupta lezyonların %40'ında depigmentasyon görülürken; takrolimus gru-

bunda relaps oranı %9.7 olarak bulunmuş. Takrolimus merhemini geçici eritem, yanma-batma dışında yan etkisi gözlenmemiş, iyi tolere edilmiş.<sup>49</sup>

## Depigmentasyon Tedavisi

Depigmentasyon tedavisinde en önemli basamak tedaviye uygun vitiligo hastayı seçebilmektir. Hastaya tedavinin maliyeti, süresi, planı, uzak vücut bölgelerinde depigmentasyon riski, tedavinin kontakt dermatit gibi yan etkileri ve repigmentasyon olasılığı anlatılmalıdır. 12 yaşından küçük çocuklara depigmentasyon tedavisi önerilmez.

Hidrokinonun monobenzil eteri (MBEH), vitiligo hastalarda depigmentasyon tedavisinde FDA tarafından ruhsatlı tek ilaçtır. %20 MBEH krem topikal olarak 2x1 6-18 ay kullanılması önerilebilir. Dirençli lezyonlarda konsantrasyon artırımı yapılabilirken; hassas bölgelerde (yüz %10, boyun %5) konsantrasyon azaltımı uygulanabilir.

4-metoksifenol krem yine depigmentasyon tedavisinde kullanılabilen, daha yavaş etkili ancak yan etkisi daha az olan bir tedavi seçeneğidir.

Lazer tedavisi (Q-anahtarlı 694 nm Ruby lazer ve Q-anahtarlı 755 nm Alexandrite lazer) ve kriyoterapi de vitiligo hastalarda depigmentasyon tedavisinde kullanılabilir.<sup>50</sup>

## Kamufraj

Kozmetik kamufraj yüz, boyun, eller gibi görünür alanların etkilendiği vitiligo hastalarında yararlı olabilir. Geçici (makyaj), yarı kalıcı (bronzlaştırıcı maddeler-dihidroksi aseton bazlı ürünler) ve kalıcı (tatuaj) dermal mikropigmentasyon (en sık demir oksit gibi pigment kullanımı) uygulanabilecek kamufraj yöntemleridir. Tatuaj ve mikropigmentasyondan köbnerizasyon riski olduğu ve tatuaj pigmentinin oksidasyonu ile diskromiye neden olabileceği için kaçınılması önerilebilir.<sup>6</sup>

## Sonuç olarak

Genital vitiligo tedavisi zor olmakla beraber çoğu hastada tatmin edici sonuçlar sağlayacak seçenekler vardır.

Vitiligonun klinik tipinin ve hastalık aktivitesinin doğru değerlendirilmesi, tedavi seçeneklerinin ve hasta yönetiminin bilinmesi önemlidir.

## Kaynaklar

1. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, ve ark. Vitiligo. Lancet 2015; 386: 74.
2. Gaffoor PM. Depigmentation of the male genitalia. Cutis 1984; 34: 492-494.
3. Porter JR, Beuf AH, Lerner AB. ve ark. The effect of vitiligo on sexual relationships. J Am Acad Dermatol 1990; 22: 221-222.
4. Morales-Sánchez MA, Vargas-Salinas M, Peralta-Pedrero ML, ve ark. Impact of Vitiligo on Quality of Life. Actas Dermosifiliogr 201; 108: 637-642.

5. Mulekar SV, Al Issa A, Al Eisa A. ve ark. Genital vitiligo treated by autologous, noncultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation. *Dermatol Surg* 2005; 31: 1737-1739. discussion 1740.
6. Grimes PE, Tsao Hensin, Corona Rosamaria. (2017)Vitiligo: Management and prognosis. <www.uptodate.com/contents/vitiligo-management-and-prognosis>accessed 28.04.2018.
7. Chun WH, Hann SK. The progression of nonsegmental vitiligo: clinical analysis of 318 patients. *Int J Dermatol* 1997; 36: 908-910.
8. Lommerts JE, Schilder Y, de Rie MA, ve ark. Focal vitiligo: long-term follow-up of 52 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1550-1554.
9. Passeron T. Medical and Maintenance Treatments for Vitiligo. *Dermatol Clin* 2017; 35: 163-170.
10. Benzekri L, Gauthier Y, Hamada S. ve ark. Clinical features and histological findings are potential indicators of activity in lesions of common vitiligo. *Br J Dermatol* 2013; 168: 265-271.
11. Sosa JJ, Currimbhoy SD, Ukoha U. ve ark. Confetti-like depigmentation: A potential sign of rapidly progressing vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 272-275.
12. Benzekri L, Gauthier Y. Clinical markers of vitiligo activity. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 856-862.
13. Njoo MD, Das PK, Bos JD. ve ark. Association of the Köbner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. *Arch Dermatol* 1999; 135: 407-413.
14. Whitton M, Pinart M, Batchelor JM. ve ark. Evidence-based management of vitiligo: summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol* 2016; 174: 962-969.
15. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP. ve ark. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol* 2003; 139: 581-585.
16. Radakovic S, Breier-Maly J, Konschitzky R. ve ark. Response of vitiligo to once- vs. twice-daily topical tacrolimus: a controlled prospective, randomized, observer-blinded trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 951-953.
17. Coskun B, Saral Y, Turgut D. Topical 0.05% clobetasol propionate versus 1% pimecrolimus ointment in vitiligo. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 88-91.
18. Rokni GR, Golpour M, Gorji AH, ve ark. Effectiveness and safety of topical tacrolimus in treatment of vitiligo. *J Adv Pharm Technol Res* 2017; 8: 29-33.
19. Souza Leite RM, Craveiro Leite AA. Two therapeutic challenges: periocular and genital vitiligo in children successfully treated with pimecrolimus cream. *Int J Dermatol* 2007; 46: 986-989.

20. Parsad D, Pandhi R, Dogra S.ve ark. Topical prostaglandin analog (PGE2) in vitiligo-- a preliminary study. *Int J Dermatol* 2002; 41: 942-945.
21. Kapoor R, Phiske MM, Jerajani HR. Evaluation of safety and efficacy of topical prostaglandin E2 in treatment of vitiligo. *Br J Dermatol* 2009;160: 861-863.
22. Gläser R, Röwert J, Mrowietz U. Hyperpigmentation due to topical calcipotriol and photochemotherapy in two psoriatic patients. *Br J Dermatol* 1998; 139: 148-151.
23. Ameen M, Exarchou V, Chu AC. Topical calcipotriol as monotherapy and in combination with psoralen plus ultraviolet A in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol* 2001; 145: 476-479.
24. Chiavérini C, Passeron T, Ortonne JP. Treatment of vitiligo by topical calcipotriol. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 137-138.
25. Sanclemente G, Garcia JJ, Zuleta JJ. ve ark. A double-blind, randomized trial of 0.05% betamethasone vs. topical catalase/dismutase superoxide in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1359-1364.
26. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE. Vitiligo Working Group. Current and emerging treatments for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 17-29.
27. Stern RS, Bagheri S, Nichols K; PUVA Follow Up Study. The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 33-39.
28. Hadi SM, Spencer JM, Lebwohl M. The use of the 308-nm excimer laser for the treatment of vitiligo. *Dermatol Surg* 2004; 30: 983-986.
29. Fongers A, Wolkerstorfer A, Nieuweboer-Krobotova L. ve ark. Long-term results of 2-mm punch grafting in patients with vitiligo vulgaris and segmental vitiligo: effect of disease activity. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1105-1111.
30. Savant SS. Autologous miniature punch skin grafting in stable vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1992; 58: 310-314.
31. Hann SK, Im S, Bong HW, Park YK. Treatment of stable vitiligo with autologous epidermal grafting and PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 943-948.
32. Mulekar SV, Al Issa A, Al Eisa A. Treatment of vitiligo on difficult-to-treat sites using autologous noncultured cellular grafting. *Dermatol Surg* 2009; 35: 66-71.
33. Matsuzaki K, Chiyokura T, Kumagai N. Special Considerations When Grafting Cultured Epithelial Sheets in Male Genital Vitiligo. *Dermatol Surg* 2016; 42: 128-130.
34. Olsson MJ, Juhlin L. Transplantation of melanocytes in vitiligo. *Br J Dermatol* 1995; 132: 587-591.
35. Redondo P, del Olmo J, García-Guzman M. ve ark. Repigmentation of vitiligo by transplantation of autologous melanocyte cells cultured on amniotic membrane. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1168-1171.

36. Li X, Hong W, Xu AE. Two cases of focal scrotal vitiligo successfully treated by autologous cultured melanocyte transplantation. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2014; 4: 141-144.
37. Gupta DK, Devendra S. Microskin Grafting for Stable Vitiligo of the Penis and Vulva: Near Total Uniform Pigmentation. *J Cutan Med Surg* 2015; 19: 477-483.
38. Imamura S, Tagami H. Treatment of vitiligo with oral corticosteroids. *Dermatologica* 1976; 153: 179-185.
39. Kim SM, Lee HS, Hann SK. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *Int J Dermatol* 1999; 38: 546-550.
40. Seiter S, Ugurel S, Tilgen W. ve ark. Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol* 2000; 39: 624-627.
41. Pasricha JS, Khaitan BK. Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease. *Int J Dermatol* 1993; 32: 753-757.
42. Radakovic-Fijan S, Fürnsinn-Friedl AM, Hönigsmann H. ve ark. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 814-817.
43. Sandra A, Pai S, Shenoi SD. Unstable vitiligo responding to methotrexate. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1998; 64: 309.
44. Alghamdi K, Khurram H. Methotrexate for the treatment of generalized vitiligo. *Saudi Pharm J* 2013; 21: 423-424.
45. Parsad D, Kanwar A. Oral minocycline in the treatment of vitiligo—a preliminary study. *Dermatol Ther* 2010; 23: 305-307.
46. Singh A, Kanwar AJ, Parsad D. ve ark. 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.
47. Siadat AH, Zeinali N, Iraj F. ve ark. Narrow-Band Ultraviolet B versus Oral Minocycline in Treatment of Unstable Vitiligo: A Prospective Comparative Trial. *Dermatol Res Pract* 2014; 2014: 240856.
48. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ. ve ark. Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 274-278.
49. Cavalié M, Ezzedine K, Fontas E. ve ark. Maintenance therapy of adult vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 970-974.
50. Gupta D, Kumari R, Thappa DM. Depigmentation therapies in vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78: 49-58.



## Anogenital Bölge Hastalıkları

### Kronik Kaşıntı: Hasta Yönetimi

Ülker Gül

#### Giriş

Anogenital bölge (AGB) dermatolojik olarak, anüs çevresi ve genital (özellikle dış genital) bölge derisini içerir. AGB'de giysiler ile kapalı bir alandır; vücudumuzun diğer alanlarından farklı özellikte yapıya sahiptir: Kıllar vardır, intertriginöz bölgeleri içerir, kadın ve erkekte çeşitli salgılar mevcuttur. Bu bölge miksiyon ve defekasyon nedeni ile idrar ve gaita ile; kadında siklik kanama nedeni ile kan ile temasdadır.<sup>1-24</sup>

Kronik kaşıntı, 6 hafta ya da daha uzun süren kaşıntıya verilen isimdir. AGB'nin kronik kaşıntısı tüm vücut kaşıntısının bir bölümü ya da sadece bu bölgeye özgü olabilir. AGB kaşıntısı da sadece bir alana da sınırlı olabilir: İzole perianal bölge kaşıntısı ya da izole genital bölge kaşıntısı.<sup>1-20</sup>

AGB kronik kaşıntısı bulunan olguda kaşıntının sebebinin bulabilmek için hastaya zaman ayırıp detaylı bir anamnez alınmalıdır. Öncelikle hastanın yaşı, cinsiyeti, kaşıntının yerleşim yeri, kronisitesi ve kaşıntının gün içindeki yoğunluk farkı öğrenilmelidir. Sistemik hastalık ve deri lezyonu varlığı ile başka bir nedenle ilaç kullanımının olup olmadığı sorulmalıdır. Hastanın tüm yaşamı detayları ile öğrenilmelidir. Kaşıntı nedenini bulmak bazen çok zaman alabilir.

#### Anamnezde Özellikle Öğrenilmesi Gereken Durumlar<sup>1-24</sup>

- İşi nedeni ile AGB'ye temas eden bir şey var mıdır? Yüzme havuzunda klorlu suya temas etme gibi.
- Ne ile yıkıyor?: Sabun, duş jeli, sindet vb
- Ne kadar sıklıkta yıkıyor?
- Şampuan vücuda temas ediyor mu?
- AGB'yi ne kadar sıklıkta yıkıyor?
- AGB'ye ayrı bir temizleyici kullanıyor mu?: İntim, antiseptikler vb
- İç çamaşırlarını hangi deterjan ile yıkıyor (içeriği, kokusu, rengi) ? Yumuşatıcı kullanıyor mu? Kaşıntı geliştiği dönemde deterjan ve /veya yumuşatıcıyı değiştirmiş mi?
- Miksiyon/ defekasyon sonrası nasıl temizleniyor?: Direk tuvalet kağıdı ile mi, taharetlenerek mi? Islak mendille mi? Antiseptik ile mi?

---

Prof. Dr. Ülker Gül *SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara*  
E-Posta: doctorulkerkul@yahoo.com

- Kullandığı tuvalet kağıdının rengi ve kokusu nedir?
- AGB'ye nemlendirmek, güzel kokmak için bir şey sürüyor mu?
- Eline hangi kremleri sürüyor?
- Oje kullanıyor mu?
- Kıl temizliğini nasıl yapıyor?: Jilet, ağda, kıl dökücüler, geleneksel yöntemler (hamam otu gibi)
- Genital akıntı var mı? Rengi, kokusu, süresi ve kaşıntı ile ilişkisi öğrenilmelidir.
- Hijyenik ped kullanıyor mu? Siklik kanama zamanında mı, her gün mü kullanıyor? Hep aynı markanın ürününü mü kullanıyor?
- Cinsel yaşamı için herhangi bir şey temas ediyor mu? Lateks (kondom), spermisitler, vb
- Vajinal supozituar, krem kullanımı var mı?
- Lavman, anal supozituar, krem kullanıyor mu?
- İdrar / gaita kaçırıyor mu? Ara besi kullanıyor mu? Hep aynı markanın ürününü mü kullanıyor?
- İshal mi, kabız mı?
- Herhangi bir nedene bağlı akıntı var mıdır? Fistül, abse, hidradenitis suppurativa vb. nedenli akıntının kendisi kaşıntıya neden olabilir. Akıntı varsa bir şey ile bu bölge kurutulmaya çalışılıyordu: Hijyenik bezler, kumaşlar, tuvalet kağıtları, kağıt peçeteler vb. Bu ürünler de kaşıntı nedeni olabilir.
- Yeme alışkanlığı nedir?: Kahve (Kafeinli, kafeinsiz), çay, alkol, çukulata, domates, domates sosu, acı biber, limon suyu, kola ve gazlı içecekler perianal kaşıntıya neden olabilir.
- Çok terleyen biri mi?
- Giyim alışkanlığı nedir?: Dar ve/veya sentetik giysiler giyiyor mu? Allerjenik veya iritan olan dokumalı ya da boyalı giysiler kullanıyor mu?
- Uyku uyuyabiliyor mu?
- Stresi var mı?
- Sistemik hastalığı var mı?
- Dermatolojik hastalığı var mı?
- İlaç kullanımı var mı?

Anamnezde var olan bir durumun, mevcut kaşıntı ile zamansal ve nedensel ilişkisi de kurulmalıdır.

## Agb'nin Kronik Kaşıntı Sebepleri<sup>1-24</sup>

AGB' de kaşıntı bir çok hastalık ya da faktörün etkisi ile ortaya çıkabilir. AGB'de kronik kaşıntıya neden olan hastalık /faktörler ana başlıklar altında aşağıda yer almaktadır:

- I. Sistemik hastalıklar
- II. Deri hastalıkları
- III. Atrofik vulvovajinit
- IV. Anorektal hastalıklar
- V. Neoplazmlar
- VI. Psikiyatrik / psikosomatik hastalıklar
- VII. İlaçlar
- VIII. İdyopatik

Bu alt başlıkların detaylı açıklamaları aşağıda anlatılmıştır.

## AGB Kaşıntısı Gözlenebilen Sistemik Hastalıklar<sup>1-24</sup>

Sistemik hastalıklar genellikle jeneralize kaşıntıya neden olurlar. Ancak diabetes mellitusda gözlenene vulvovajinak kandidiazise bağlı kaşıntı, bazı nörolojik ya da psikiyatrik hastalıklarda ve parazitozda sadece AGB'ye lokalize kaşıntı ile karşılaşılabilir. AGB'de kronik kaşıntıya neden olan sistemik hastalıklar aşağıdadır:

### 1. Metabolik ve endokrin hastalıklar

- Diabetes mellitus
- Kronik böbrek yetmezliği
- Kolestaz olsun ya da olmasın karaciğer hastalığı
- Hiperparatroidizm
- Hiper- ve hipotroidizm
- Demir eksikliği

### 2. Hematolojik hastalıklar

- Polisitemia vera, myelodisplastik hastalık sendromu
- Lenfoma (Hodgkin lenfoma gibi)

### 3. İnfektif ve paraziter hastalıklar

- HIV ve AIDS

- Parazitöz: Kıl kurdu enfestasyonunda gece artan perianal kaşıntı önemli bir anamnestik bulgudur.

#### 4. Nörolojik hastalıklar

- Multipl sklerozis
- Beyin tümörü (glioma gibi)

### AGB Kaşıntısı Gözlenebilen Dermatolojik Hastalıklar<sup>1-22</sup>

Hasta AGB'de deri değişiklikleri açısından sorgulanmalıdır. Her bir bölgenin görülebileceği bir şekilde dermatolojik muayenesi yapılmalıdır. Genellikle anogenital bölge muayenesi hastanın tabuları, doktorun zamansal sorunları nedeni ile gereğince yapılamamaktadır. Mutlaka ek olarak genel vücut muayenesi ile birlikte yapılmalıdır. Genital muayene için jinekolojik masa olmasında yarar vardır. Genital bölge, perianal bölge ve tüm kıvrım bölgeleri dikkatle muayene edilmelidir. Lezyonlar sadece inspeksiyonla değerlendirilmemeli; mutlaka palpe de edilmelidir. Bazı durumlarda iç genital bölge ile anal bölgede hastalık varlığının da öğrenilmesi gerekir. Bu nedenle gerekli ise kadın doğum, genel cerrahi, gastroenteroloji, üroloji gibi bölümlerden de konsültasyonu istenmelidir.

AGB kaşıntısı gözlenen deri hastalıklarından en sık gözlenenleri aşağıda yer almaktadır:

#### 1. İnflamatuvar Deri Hastalıkları

##### •Alerjik ve İrritan Kontak Dermatit

AGB'nin her kaşıntısında kontak dermatit akla gelmelidir. AGB'ye temas edebileceği düşünülen her şey sorgulanmalıdır. Bu konuda hastanın yaşam tarzı öğrenilmeli ve ona özel sorular ile temas eden maddeler, ürünler vb her şey öğrenilmeye çalışılmalıdır. Temas eden bazı faktörler anamnezde sorulması gereken sorular içinde yer almaktadır. Kontak dermatit nedenleri şunlar olabilir: Sabun, şampuan, duş jeli, kremler, talk, kokulu tüm ürünler, tuvalet kağıdı, ara bezi, hijyenik bezler, lateks kondom. antiseptik temizleyiciler, kıl temizliği ürünleri (jilet, ağda, geleneksel ürünler), iç çamaşırı temizliği için kullanılan deterjan ve yumuşatıcılar Taharetleniyor ise eline sürdüğü kremler ve oje. Hemoroid tedavi ajanları: Örneğin hemoroid tedavisi için kullanılan lignokain nadir, benzokain sık alerjik kontak dermatite neden olur. Bazen tedavi için kullandığı topikal kortikosteroidler de kontak dermatit sebebi olabilir.

- Atopik dermatit
- Liken planus
- Liken sklerozis ve atrofikus
- Psoriasis
- Grover hastalığı
- Mastositoz
- Ürtiker

## 2. Enfeksiyon ve Enfestasyonlar

- Mantar enfeksiyonları
- Bakteriyel (folikülit vb)
- Viral enfeksiyonlar (herpes vb)
- Skabies
- Pedikülozis
- Böcek ısırığı

## 3. Otoimmün Hastalıklar

- Dermatitis herpetiformis
- Büllöz pemfigoid

## 4. Genodermatozlar

- İhtiyozis
- Darier hastalığı

## Atrofik Vulvovajinit<sup>14</sup>

Kadın olguların menapoza girip girmedikleri öğrenilmelidir. Atrofik vulvovajinitte kaşıntı önemli bir semptomdur.

## Kaşıntı Gözlenen Anorektal Hastalıklar<sup>17-21,24</sup>

Bazı anorektal hastalıklarda kaşıntı semptomu hastaların yakınmaları arasında yer alır. Anamnezde ipucu olabilecek veriler de bulunabilir: Örneğin kronik konstipasyon tanımlayan perianal kaşıntılı olguda hemoroid araştırılmalıdır. Kaşıntı gözlenen anogenital hastalıklar aşağıda yer almaktadır:

- Hemoroid
- Anal fissür
- Fistül
- Abse
- Crohn hastalığı
- Maligniteler

## AGB Kaşıntısına Neden Olan Neoplazmlar<sup>1-4,6-15,18-21</sup>

- Genel vücut kaşıntısı gözlenen bazı kanserlerde AGB kaşıntısı da bulunabilir.

- Kutanöz T hücreli lenfoma
- Anogenital bölgenin diğer tümörleri: Boven hastalığı, bazal ve skuamöz hücreli kanser, melanom

AGB kaşıntısına neden olan psikiyatrik / psikosomatik hastalıklar<sup>1-4</sup>

- Depresyon, algı bozuklukları, hallusinasyon, obsessif kompulsif bozukluk, şizofreni, yeme bozukluklarında kaşıntı gözlenebilir.
- Liken simpleks kronikus

AGB kaşıntısına neden olan ilaçlar<sup>1-4,6-15,18-21</sup>

- Genel vücut kaşıntısına neden olan tüm ilaçlar
- İntravenöz hidrokortizon kullanımına bağlı perineal kaşıntı
- AGB için kullanılan topikal ajanlar: Hemoroid ilaçları, topikal steroidler vb

AGB'de Gözlenen İdyopatik Kaşıntı

İdyopatik kaşıntı tanısı konulmadan önce hasta farklı zamanlarda hem anamnestik olarak ve hem de muayene açısından değerlendirilmesi gerekir. Bazen yetersiz anamnez alma nedeni ile yalnızlıkla idyopatik kaşıntı tanısı konulabilir. Kronik AGB kaşıntısı bulunan kişi her muayenesinde yukarıdaki konular için sorgulanmalıdır. Hasta kaşıntı nedeni olabilecek madde temasını önemsiz bulduğu için ya da hatırlayamadığı için söylememiş olabilir. Bazen de yetersiz muayene tanı koymada aksaklıklara neden olabilir.

## AGB Kronik Kaşıntısında Tedavi <sup>1-24</sup>

AGB kronik kaşıntısı bir çok nedenden ortaya çıkabilir. Bu nedenle tedavi hastaya özel planlanır: Varsa sistemik ve /veya dermatolojik hastalığa özgün tedavi verilmelidir. İlaç kullanımı/ teması varsa ve nedensel ilişki kuruluyorsa kesilmelidir. Ana nedeni bulabilmek için bazen laboratuvar incelemesi, histopatolojik değerlendirme gerekebilir. Bazen yama testi yapmak gerekebilir: Yama testi sadece standart seriler ile değil, kullandığı ürünler ile de yapılmalıdır.

AGB kronik kaşıntısında neden ne olursa olsun ana tedavi yaklaşımı aşağıda yer almaktadır. Ana tedavi yaklaşımına hastanın dermatolojik hastalığı, sistemik hastalığı ya da ilaç kullanımına göre ek tedaviler eklenir.

**Hastanın anamnezindeki şüpheli temaslar engellenmelidir:** AGB kaşıntısına neden olabilecek olası temaslar ile ilgili bilgi verilmelidir. AGB'ye temas edilebilecek faktörler her muayenede ayrıntılı sorulmalıdır. Bazen hasta ilk muayenesinde hatırlayamadığı kaşıntı nedenlerini, sonraki muayenelerinde hatırlayıp söyleyebilir. Hastaya uyması gereken kurallar anlatılmalıdır: Hasta abrazyo temizleyici kullanımı, sık yıkanma, antiseptik kullanımı, ıslak mendil kullanımı, hijyenik bez teması, ara bezi teması, tuvalet kağıdı teması, lateks teması, seksüel amaçlı topikal ürünlerin teması, şampuan / duş jeli teması gibi temaslardan kaçınılmalıdır. Çamaşırlar saf pamuklu olmalıdır. Dar ve sentetik giysiler giyilmemelidir. Deterjan ve yumuşatıcı kullanılmamalıdır. Sıcak su ile yıkanılmamalıdır, sık yıkanılmamalıdır. Varsa akıntı, sekresyon engellenmelidir/ tedavi edilmelidir. Terleme,

varsa klorlu havuz suyu teması engellenmelidir. Koku içeren her şeyin teması yasaklanmalıdır. Ele oje, bakım kremleri, nemlendiriciler vb kozmetik kullanımı engellenmelidir. Miksiyon ve/veya defekasyon sonrası hiçbir kalıntı kalmayacak şekilde AGB nazıkçe yıkanmalı ve pamuklu bez ile kurulmalıdır.

**Deri bariyeri onarılmalıdır:** Deri bariyerinin onarılması allerjen /irritan maddelere karşı koruyuculuk sağlar. Bu amaçla çinko oksit gibi maddeleri içeren bariyer kremler kullanılabilir. Kullanılan nemlendiricilerde koku, renk maddesi, bazı koruyucular gibi allerjen/irritan maddeler bulunmamalıdır.

**İnflamasyon bastırılmalıdır:** Topikal steroid, topikal kalsinörin inhibitörleri bu amaçla kullanılmalıdır. AGB kronik kaşıntısına neden olan alttaki ana hastalığın/faktörün varlığına göre bu ajanların kullanım süreleri hekim tarafından planlanır ve hastaya anlayacağı şekilde anlatılır.

**Kaşıma kaskadı kırılmalıdır:** Tırnaklar kısa kesilmelidir, oje vb kozmetik kullanılmamalıdır. Gece uykusu yoksa bu yönde tedavi uygulanmalıdır: Sedatif antihistaminikler, amitriptilin gibi. Stres, anksiyete gibi durumlara yönelik tedavi uygulanmalıdır.

**Anal pruritus**'da lokal anestetik enjeksiyonu, kriyoterapi, metilen mavisi, alkol veya fenol enjeksiyonu ile subkutan sinir destrüksiyonu ve topikal kapsaisin kullanılabilir. Topikal doksepin de AGB kaşıntısında mukozalara değdirilmemek kaydı ile kullanılabilir.

Topikal tedavi amacı ile kullanılan her ajanın kontak dermatite neden olabileceği de unutulmamalıdır.

**Sistemik tedavi:** hastadaki mevcut hastalık varlığı, muayene bulgularına göre planlanır. Şüpheli temaslar, kaşıntı kaskadının kırılması gibi ana kurallar uygulanmadan verilecek sistemik antihistaminik ya da sistemik steroid tedavisinin hastada sadece geçici süre etki yapacağı unutulmamalıdır.

**Sonuç olarak:** anogenital kaşıntı birçok hastalığın ortak semptomudur. Detaylı bir anamnez önemlidir. Hastaların yaşam tarzı öğrenilmelidir. Her bir alanın dikkatli muayene edilmesi gerekir. Bazı laboratuvar incelemeleri ve testler tanı için önemlidir. Tedavi kişiye özel planlanır.

## Kaynaklar

1. Swamiappan M. Anogenital Pruritus - An Overview. J Clin Diagn Res 2016; 10: WE01-3. d
2. Weichert GE. An approach to the treatment of anogenital pruritus. Dermatol Ther 2004; 17: 129-133.
3. Weisshaar E, Szepietowski JC, Darsow U, ve ark. European guideline on chronic pruritus. Acta Derm Venereol 2012; 92: 563-581.
4. Berger TG, Shive M, Harper GM. Pruritus in the older patient: a clinical review. JAMA 2013; 310: 2443-2450.

5. Alshammary SA, Duraisamy BP, Alsuhail A. Review of management of pruritus in palliative care. *Journal of Health Specialties* 2016; 4: 17-23.
6. Grundmann S, Ständer S. Chronic pruritus: clinics and treatment. *Ann Dermatol*. 2011; 23: 1-11.
7. Alexander S. Dermatological aspects of anorectal disease. *Clin Gastroenterol* 1975; 4: 651-657.
8. Lambert J. Pruritus in female patients. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 541867. doi: 10.1155/2014/541867.
9. Pincus SH. Vulvar dermatoses and pruritus vulvae. *Dermatol Clin* 1992; 10: 297-308.
10. Schäfer A. Pruritus vulvae. *Gynakol Geburtsmed Gynakol Endokrinol* 2009; 5: 206-218.
11. Stewart KM. Clinical care of vulvar pruritus, with emphasis on one common cause, lichen simplex chronicus. *Dermatol Clin* 2010; 28: 669-680.
12. Stewart KMA. Vulvar dermatoses: A practical approach to evaluation and management *JCOM* 2012; 19: 205-220.
13. Margesson LJ. Vulvovaginal dryness and itching. *Skin Therapy Lett* 2001; 6: 3-4.
14. Lev-Sagie A. Vulvar and Vaginal Atrophy: Physiology, Clinical Presentation, and Treatment Considerations. *Clin Obstet Gynecol* 2015; 58: 476-491.
15. van der Meijden WI, Boffa MJ, Ter Harmsel WA, ve ark. 2016 European guideline for the management of vulval conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 925-941.
16. Al-Niaimi F, Felton S, Williams J. Patch testing for vulval symptoms: our experience with 282 patients. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39: 439-442.
17. Kantor GR. What to do about pruritus scroti. *Postgrad Med* 1990; 88: 95-96- 99-102.
18. Heard S. Pruritus ani. *Aust Fam Physician* 2004; 33: 511-513.
19. MacLean J, Russell D. Pruritus ani. *Aust Fam Physician* 2010; 39: 366-370.
20. Markell KW, Billingham RP. Pruritus ani: etiology and management. *Surg Clin North Am* 2010; 90: 125-135.
21. Sahnun K, Lever L, Philips RK. Anal itching. *BMJ* 2016; 355: i4931.
22. Abu-Asi MJ, White IR, McFadden JP, White JM. Patch testing is clinically important for patients with peri-anal dermatoses and pruritus ani. *Contact Dermatitis* 2016; 74: 298-300.
23. <https://www.ouh.nhs.uk/patient-guide/leaflets/files/10702Pburningitching.pdf>



24. Grosshans E, Jenn P, Baumann R, ve ark. Anal symptoms of gastro-intestinal diseases]. *Ann Dermatol Venereol* 1979; 106: 25-30.

## Anogenital Bölge hastalıkları

### Liken Sklerozus: Hasta Yönetimi

İlgen Ertam

#### Giriş

Liken sklerozus (LS) sıklıkla genital bölgeyi tutan skar bırakan inflamatuvar dermatozdur. Hastalık histopatolojik olarak lenfositik bir yanıtla karakterizedir. “et atrophicus” terimi hipertrofik de olabileceği için kullanılmaması önerilmektedir. Liken plan ile overlap olan durumda ayırımı güç olabilir. Bu olgularda hiperkeratoz yanı sıra çok-güçlü kortikosteroidlere yanıtсызdırlar.<sup>1,2,3,4</sup>

#### Etiyoloji

Otoimmunitenin rolü üzerinde durulmaktadır. Doku spesifik antikorlar, tiroid otoantikorları (kadında), alopesi areata, pernisiyöz anemi ile birliktelik bildirilmiştir. Erkek LS hastalarında gen transkriptozomlarında otoimmun hastalık ya da enfeksiyöz hastalık gen ekspresyonu bulunamamıştır. Ekstrasellüler matrix proteinine karşı kanda antikorlar her iki cinste de pozitif saptanmıştır.<sup>1,2</sup>

Erkekde BMI (Body Mass Index) artışı, koroner arter hastalığı, diyabet ve sigara kullanımı ile ilişkili olabilir. Erkekde idrar yaparken zorlanma üriner oklüzyon predispozisyon yaratabilir. Doğumda sünnet olanlarda LS daha az görülür. Nemli ortam LS’ a predispozisyon oluşturur. Ürostomi ve ileostomi alanlarında LS görülmesi nem ve irritasyon etkisini göstermektedir. Radyoterapi, güneş yanığı, cerrahi travmalar predispozisyon yaratır. Hipospadiash hastalarda idrar teması da LS’ a yakınlık yaratabilir.<sup>1,2,3</sup>

#### Genetik

Aile hikayesi %12 olguda bildirilmiştir. HLA klas II ile ilişkili (DQ7, DRB1\*12) olabileceği bildirilmiştir. Vulval LS epigenetik değişiklikler (izositrat dehidrogenaz ve hidroksimetilasyon ekspresyonunda) saptanmıştır. Borrelia ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır. Son yıllarda adalimumab kullanılan hastalarda yanıt alınması TNFalfa rolünü düşündürmektedir.<sup>1</sup>

#### İnsidans

Asemptomatik ve tanı konmayan olgular nedeniyle gerçek oran bilinmemektedir. Erişkin K’da %3, E’de %0.07 oranında rastlanmaktadır. K’da 2 pik yaşı prepubertal ve postmenapozal olmak üzere görülmektedir. E’de bimodal başlangıç erkek çocuk ve erişkin dönemde olmaktadır.

---

Prof. Dr. İlgen Ertam *Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir.*

E-Posta: iertam@yahoo.com

## Klinik

Anogenital ve Ekstragenital bölgeyi tutmaktadır. Ekstragenital yerleşim yerleri, gövde, aksilla, gluteal ve femur lateralleri nadiren ağız, yüz, saçlı deri, el ayak tırnaklardır. Erişkin kadında kaşıntı belirgin semptomdur ve gece artar. Porselen beyazı papül ve plak yer yer ekimoz alanları, erozyon, skar ve fissür klinik bulgulardır. Bunun yanı sıra, ağrı, dispareni, üriner inkontinans gibi semptomlar görülebilir. Kanama gelişebilir. Folliküler ağızlar belirgin olabilir, bazen hiperkeratoz izlenir. Lokalizasyon olarak, İnterlabiyal sulkus, klitoris ve çevresi, L.minör ve perineal alan, perianal bölge %30, gluteal, genitokrural alana ilerleyebilir. Vajina ve serviks tutulmaz sadece prolapsus durumunda keratinize olursa tutulabilir. LS köbnerize olabilir ve ilk kez obstetrik skar üzerinde gelişebilir. Gebelikte daha kısa süreli tedavi ile iyileşme eğilimindedir. Gebede topikal KS kullanılabilir. Vajinal doğum skar yoksa kontrendike değildir. Kız çocukta kadındaki lezyonla benzerdir. Ekimoz çocuk istismarını da akla getirmelidir. Perianal tutulum daha sıktır. Konstipasyon sonucu gelişebilir. Dizüri, Prepubertal olanlar pubertede gerileyebilir. Takip önemlidir. Kız çocukta malinite bildirilmemiştir. <sup>1,2</sup> Vitiligooid varyantı liken sklerozusun yüzeysel varyantıdır. <sup>5</sup>

Erişkin Erkek glans penis, frenulum, koronal sulkus ve sünnet derisi en sık tutulur. Perianal nadirdir. Parafimoz, fimoz (%11-30) görülür. Üriner akımda sorun meatal hastalık erken tedavi edilmelidir. (Üroloji konsültasyonu) Erkek dispareni psikoseksüel problemler yaratabilir. Kaşıntı belirgin değildir. Erkek çocukta en sık fimozis görülür. Glans ve meatus, perianal nadir tutulur.

## Tanı

Biyopsi Malinite şüphesi varsa, Tanıda şüphe varsa, Atipik ise, Tedaviye yanıt yoksa, Eğer genç üreme çağında kadın ise tedavi öncesi biyopsi alınmalıdır. OtoAb (gerekliyse ANA, Scl-70) istenebilir. Eroziv ya da steroid rezistan ise sürüntü (Candida ve Herpes için) alınabilir. Biyopsi yeri için aktif sklerotik alan seçilmelidir. Multipl biyopsi gerekebilir. Patolojia iletişimi önemlidir.

## Komplikasyon

SCC (sık görülen tip ve verrüköz histolojik tipte) en korkulan komplikasyonudur. Ekstragenital LS'te malinite gelişimi bildirilmemiştir. Melanom, BCC, Merkel Hücreli Ca bildirilmiş olsa da kanıt bulunmamaktadır. Kadında vulvar LS'te SCC gelişim %3.5-5 oranındadır. Vulvar SCC'ların %60'ında önceden LS varlığı bildirilmiştir. LS ilişkili SCC invaziv SCC'ye hızlı ilerler (6 ay içinde). HPV'den bağımsız olarak LS, SCC başlatıcı ve uyarıcı etki etmektedir. Erkek genitalde SCC riski %0-12 (%4-5) arasındadır. Penil Ca'de LS görünümü %23-40 oranında saptanmıştır. Ayrıca, Penil LS-SCC gelişiminde HPV rolü de saptanmıştır. Kronik LS'te belirgin likenoid infiltrasyon bulunması reaktivasyon lehinedir.

Skar labiumların füzyonu introitusta daralma ve dispareniye yol açar. Cerrahi yapılmalı ardından 48 saat sonrasında topikal KS başlanmalıdır.

İdrar yaparken zorlanma, Klitoral psödokist, Fimozis, Frenulum adezyonu (koronal/ subkoronal), Meatal stenoz, Vulvodini, Psikoseksüel problemler, Penil dizestezi diğer komplikasyonlardır.

## Tedavi

- 1.basamak tedavi Çok-güçlü topikal steroid
  - 2.basamak tedavi kalsinörin inhibitörleri
- Diğerleri, Testosteron ve diğer hormon tedavileri
- Retinoidler
- Cerrahi
- Kriyoterapi
- FDT. <sup>6</sup>
- Fototerapi
- Lazer (Co<sub>2</sub>, Thulium lazer)
- Sistemik (Mtx, hidroksiklorokin, KS)

## Tedavi Yetmezliği Varsa Tedavi Tam Uygulanmış Mı? (KS Korkusu)

Tanı doğru mu? (LP, müköz membran pemfigoidi, GIN, vitiligo), Ek hastalık var mı?

(kontakt dermatit, üriner inkontinans, herpes, kandida) Hiperkeratotik tipte retinoid başlamak gerekir. Fimozis şiddetliyse topikal KS yeterince uygulanmıyor olabilir, pamuk uçlu aplikatörle uygulamak.....üroloji konsültasyonu istemek gerekebilir. <sup>1</sup>

Hastalıkta izlem çok önemlidir. Tedaviye yanıt, hastalık kontrolü, komplikasyonların önüne geçmek, hasta eğitimi, hastaya göre tedavi planı düzenlemek amacıyla izlem önemlidir. Belli bir izlem protokolü olmamakla birlikte tedaviye iyi yanıt veren hastada 1 ve 3 aylık ardından 6. ay kontrollerle devam etmek, daha sonra yıllık kontrole almak önerilmektedir. Kortikosteroide ara verilen dönemlerde emolyent devam edilmelidir. Komplike LS değilse Ca riski çok düşüktür. <sup>1,2</sup>

VIN hikayesi, patolojik tanıda neoplazi açısından şüphe, persistan erozyon varsa, ülserasyon ve hiperkeratoz alanlarından biyopsi alınmalıdır <sup>1</sup>

Kız çocuk izlem en azından puberteye kadar devam etmelidir. Atipik ve tedaviye dirençli olgular daha uzun süre ile takip edilmelidir.

Erişkin erkek sünnetsiz hastalarda sünnet tedavi için önerilir. Aktif hastalıkta uzun süreli izlem gereklidir. Kontrollerde sabit keskin sınırlı eritemli erozyon, ülserasyon, papül, nodül var ise biyopsi alınmalıdır. <sup>7</sup>

Takipten çıkan hastalar yıllar sonra dahi tekrarlayabileceği konusunda uyarılmalıdır.

Fimozisi olan çocukların çoğu KS e yanıt verir. Yanıt vermeyenlerde üroloji konsültasyonu ve sünnet yapılması önerilir. Obes ve daha önceden hipospadias gibi cerrahi işlem olanlarda nüks sıktır. <sup>1,2,7</sup>

LS, Düşük östrojen düzeyleri ile ilişkili bulunmuş. Ayrıca vulvar androjen reseptör ekspresyonu LS hastalarında düşük bulunmuştur. Erken başlangıçlı LS, OK kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Randomize kontrollü bir çalışmada %2progesteron %2 testosteron vazelininden daha etkili bulunmamıştır. Klobetazol propiyonattan belirgin daha düşük etkili bulunmuştur. Benzer çalışmalarda topikal hormonların LS tedavisinde rolü yok.

Topikal KS'e yanıt yaşla ilişkilidir. 50 yaş altı hastalar daha iyi yanıt vermektedir. Çok güçlü topikal KS yanı sıra mometazon furoat ve triamsinolon asetonid de etkilidir. 4 hafta günde 1 kez, 8 hafta haftada 2 kez önerilir. Topikal KS, E vitamini 1x1, nemlendirici 1x1 ye göre haftada 2 kez idame kullanıldığında relaps oranı düşük bulunmuştur.

Uzun süre topikal KS kullanımı atrofi riski! Takrolimus ve pimekrolimus atrofi riski yok. İdame tedavisi kalsinörin inhibitörleri ile yapılabilir.

## Topikal KS tedavi yaklaşımı

4 hafta günde 1kez

4 hafta gūnaşırı

Haftada 1-2 idame

30gr tūp 3-6ayda

Kontrolsüz inflamasyon malinite gelişiminde rolü bulunmaktadır. Topikal KS ler inflamasyonu baskılamada daha etkilidir. Topikal KS ile erken ve yoğun tedavi malin transformasyonu engelleyebilir.<sup>1,2</sup>

Vulvar düzeltme amacıyla operasyon gerekirse preop ve postop supresif tedavi yapılmamalıdır. LS ilişkili SCC alanlarının total rezeksiyonu önemlidir. Kalan alanlar SCC için risk alanlarıdır. Vulvektomi yüksek rekürrens ve Koebner nedeniyle önerilmemektedir.<sup>1,3</sup>

## Kaynaklar

1. Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, Bunker CB, Kumar A, Brackenbury F, Mohd Mustafa MF, Exton LS. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus, 2018. Br J Dermatol 2018; 178: 839-853.
2. Brodrick B, Belkin ZR, Goldstein AT. Influence of treatments on prognosis for vulvar lichen sclerosus: facts and controversies. Clin Dermatol. 2013; 31: 780-786.
3. Dell EA, Miest RYN, Lohse CM, Torgerson RR. Vulvar neoplasms in 275 women with genital lichen sclerosus and impact of treatment: a retrospective chart review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 9: 363-365
4. Howard M, Hall A. Vulval lichen planus-lichen sclerosus overlap. Int J STD AIDS 2018; 10: 1017-1023
5. Dennin MH, Stein SL, Rosenblatt AE. Vitiligo variant of lichen sclerosus in young girls with darker skin types. Pediatr Dermatol. 2018; 35: 198-201.
6. Prodromidou A, Chatziioannou E, Daskalakis G, Stergios K, Pergialiotis V. Photodynamic Therapy for Vulvar Lichen Sclerosus-A Systematic Review. J Low Genit Tract Dis. 2018; 22: 58-65.

7. Kravvas G, Shim TN, Doiron PR, ve ark. The diagnosis and management of male genital lichen sclerosis: aretrospective review of 301 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 91-95.

## İç Hastalıkları ve Dermatoloji

### Endokrin ve Deri

K. Didem Yazganoğlu

#### Giriş

Endokrin hastalıklar hormonlarda disregulasyona yol açarak çeşitli deri belirtilerine neden olabilirler. Bu sunumda süre azlığı nedeniyle tüm endokrin hastalıklara değinilememiştir. Sunum planı içine alınan hastalıkların da sık görülen deri bulguları üzerinde durulacaktır.

#### Pankreas Hastalıkları

##### Diabetes Mellitus

Diabette farklı mekanizmalarla ortaya çıkan çok çeşitli deri bulgularına rastlanabilir. Bunların bazıları hipergliseminin, fibroblastlar/kollagene (örn. diabetik kalın deri, sklerödem) ve hiperinsulineminin keratinositlere (örn. akantozis nigrikans) olan etkileriyle meydana gelmektedir. Hiperlipidemi gibi metabolik komplikasyonlarla ilişkili deri bulguları (örn. ksantomlar) gözlenebileceği gibi tedavi ile ilişkili komplikasyonlar da (örn. insulin enjeksiyonu ile ilişkili lipoatrofi, oral antidiabetiklere bağlı deri döküntüleri) deri belirtilerine yol açabilir. Bunların yanında anjiyopati ve nöropatinin deriye olan etkileri ile (örn. diabetik ayak) ve hastalığın yarattığı immundisfonksiyon sonucu (örn. deri infeksiyonları) ortaya çıkan deri bulguları da gözlenebilir. Bazılarının patogenezi ise net değildir (örn. nekrobiyozis lipoidika diabetikorum, diabetik bül).<sup>1,2</sup>

Diabetik hastalarda gözlenen deri bulgularının bazıları daha detaylı olarak aşağıda sıralanmıştır:

**Pruritus:** Kronik pruritus diabette sık görülen bir bulgudur. Genellikle kseroz ile birliktelik gösterir. Diabetik polinöropati ve sempatik sinir sistem hasarının yol açtığı terlemede bozukluk patogenezinde rol oynayabilir.<sup>1</sup>

**Diabetik dermopati (Pigmente pretibial lekeler):** Diabette sık rastlanabilen bir deri belirtisidir; ancak diabeti olmayanlarda da görülebilir.<sup>3</sup> Dolayısıyla diabete özgünlüğü tartışmalıdır.<sup>2</sup> Diabetin retinopati gibi mikroanjiyopatik komplikasyonları ile beraber gözlenebilir.<sup>3</sup> Özellikle alt ekstremitte pretibial bölgelerde saptanır.<sup>2</sup> Genel olarak yetersiz vasküler beslenme zemininde postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve deride atrofi oluşumu neticesinde gözlendiği düşünülmektedir.<sup>3</sup>

**Nekrobiyozis lipoidika diabetikorum:** Diabetin nadir bir bulgusudur. Ancak diabet ve insülin direnci ile ilişkisi güçlüdür.<sup>3</sup> Patogenezi net değildir.<sup>1,3</sup> Klinik olarak pretibial böl-

---

Doç. Dr. Didem Yazganoğlu *İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul.*

E-Posta: karadidem@yahoo.com

gelerde keskin sınırlı, sarımsı kahverengi renginde, ortası atrofik ve telenjektaziler de içeren indure plaklar şeklinde gözlenir. Bu plaklar ülser olabirir.<sup>1-4</sup>

**Diabetik bül:** Diabetin nadir ancak spesifik bir bulgusudur. Ayak dorsolaterali ve bilekte daha sık görülen asemptomatik, büyük, non-inflamatuvar, keskin sınırlı büller ile karakterizedir.<sup>4</sup> Spontan olarak haftalar içinde skarsız olarak iyileşir.<sup>1,4</sup> Patogenezi net değildir; mikroanjyopati ve nöropatinin rolü olabileceği üzerinde durulmaktadır.<sup>1,3</sup>

**Diabetik kalın deri:** Progresif bir bulgu olup, ölçülebilir asemptomatik deri kalınlaşması şeklinde görülebileceği gibi elde ve el parmaklarında eklem hareketlerini engelleyecek şekilde kalınlaşma ve sertleşme (diabetik kerioartropati) şeklinde de gözlenebilir.<sup>2,3</sup> Sertleşme, beşinci parmaklardan başlayıp diğer tüm parmaklara yayılır ve sonucunda dua belirtisi denilen bir belirti gözlenebilir: hastalar avuç içlerini tam olarak birleştiremez, parmaklar hafif fleksiyonda kalır.<sup>2</sup>

**Sklerödem diabetikorum (Sklerödem adultorum, Buschke hastalığı):** Boyun yanları, ense ve sırt üstünde gode bırakmayan ağrısız indurasyon ve kalınlaşma ile karakterize olup ön boyun, yüz, omuzlar ve üst ekstremitelere yayılabilir.<sup>2,4</sup> Patogenezinde hipergliseminin, fibroblastlardan kollagen sentezini tetiklemesi ve kollagenin degradasyonunun gecikmesi rol oynar.<sup>1,3</sup> Sonuçta deri elastikiyeti azalır.<sup>1</sup>

**Akantozis nigrikans:** Diabetik hastalarda sık rastlanan bir bulgudur.<sup>3</sup> Yüksek miktarda insülin varlığında, insülin keratinositlerde insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörlerine bağlanıp keratinosit proliferasyonunu uyarır.<sup>1,3</sup> Bunun sonucunda da tipik klinik bulgular ve histopatolojik olarak hiperkeratoz ve papillomatöz gibi epidermal bulgular gözlenir.<sup>3</sup>

**Sarı tırnak:** Özellikle yaşlı diabetik hastalarda görülen ve sık rastlanan bir bulgu olarak belirtilmiştir.<sup>3</sup> Patogenezinde yer alan karotenemi ile ilişkili olarak genellikle sarı deri de eşlik eder.<sup>1</sup>

**Diabetik ayak:** Diabetik anjiyopati, nöropati ve mekanik travma gelişiminde rol oynar. Daha çok ayak tabanı ve parmak uçlarındaki nöropatik ve kallus oluşmuş deride fark edilmeyen bir travma sonucu başlar.<sup>1</sup> Sonrasında nekroz ve ülser gelişimi olur.<sup>2</sup> Diabetli hastalarda gözlenen yara iyileşmesinde bozulma da ülser gelişimine katkı sağlar. İnfeksiyon ve osteomyelit gibi amputasyona yol açabilecek önemli komplikasyonlar gelişebilir.<sup>1</sup>

**Deri enfeksiyonları:** Hipergliseminin yol açtığı metabolik ve immunolojik değişiklikler nedeniyle diabetik hastalar deri enfeksiyonu gelişimine yatkındır.<sup>1</sup> Bakteriyal enfeksiyonlardan özellikle stafilokok ve streptokoklara bağlı olanlar, polimikrobiyal olarak oluşan nekrotizan fasiit, Pseudomonas aeruginosa'ya bağlı malign eksternal otit ve fungal enfeksiyonlardan Candida albicans'a bağlı olanların görülme sıklığı artmıştır.<sup>1,2</sup>

Yukarıda sayılan bulgular dışında bazı dermatozlar da, kesin olmamakla beraber diabet ile birliktelik gösterebilir. Liken planus, granuloma anularinin generalize formu, psoriasis, vitiligo (otoimmün özelliği nedeniyle tip I diabet hastalarında), edinsel perforan dermatoz ve ksantomlar bunların arasında sayılabilir.<sup>3</sup>



## Hipofiz Hastalıkları

### Hipofituitarizm

Ön hipofiz bezinden hormonların (TSH, MSH, GH, ACTH, gonadotropinler) salınımında azalma ile karakterizedir. Deri belirtileri hipofiz bezindeki hasarın derecesine bağlıdır. TSH azalmasına bağlı olarak primer hipotiroidideki gibi belirtiler vardır ancak daha az şiddetlidir, miksödem nadirdir. Saçlar ve deri kurudur ancak primer hipotiroididen farklı olarak deri daha yumuşaktır. Genel olarak deri soluk ve karotenemiye bağlı olarak hafif sarımsıdır. MSH azalmasına bağlı olarak generalize hipopigmentasyon gözlenebilir. ACTH azalmasına bağlı olarak Addison hastalığındaki gibi belirtiler vardır ancak daha az şiddetlidir ve pigmentasyon gözlenmez. Gonadotropin sekresyonu azalmasına bağlı olarak önce aksiller sonra pubik kıllarda azalma görülür. Bunlar dışında sebace bez sekresyonu ve terleme de azalmıştır. Saçlar ince ve kurudur. Deri ve subkutan dokuda incelleme göz ve ağız çevresinde ince kırışıklıklara yol açıp yaşlı görünüme neden olabilir.<sup>5,6</sup>

### Akromegali

Epifizler kapandıktan sonra GH (büyüme hormonu) sekresyonunda artış akromegaliye neden olur.<sup>5</sup> En belirgin etkiler kemik ve yumuşak dokuda gözlenir. Ancak deride de belirgin değişiklikler olur. Deri ve deri ekleri üzerindeki etkilerden GH ve bunun yapımını uyardığı insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) sorumludur. Deride en belirgin etkiler dermiste gözlenir. Glukozaminoglikanların birikimiyle dermal hiperplazi ve sonucunda deri kalınlaşması, su retansiyonu sonucu ise interstisyel ödem olur. Bununla birlikte epidermis ve deri eklerinde de hiperplazi söz konusudur.<sup>4,5</sup>

Akromegali hastalarında çok çeşitli deri bulguları gözlenir. Yüz derisinde kalınlaşma ve ödem sonucu kaba yüz görünümü karakteristiktir.<sup>4,5</sup> Nazolabial sulkuslarda belirginleşme, alın çizgilerinde derinleşme, göz kapaklarında kalınlaşma, prognatizm, frontal çıkıklık, alt dudakta kalınlaşma, makroglossi, diş aralarında açılma gözlenebilir.<sup>4,8</sup> Saçlı deride dermal kalınlaşma ile ilişkili olarak "kutis vertisis girata" tablosu ortaya çıkabilir.<sup>4,5,8</sup> Hastalarda el ve ayak parmak uçlarında orantısız genişleme olur.<sup>4</sup> Zamanla şapka, eldiven, yüzük, ayak numarasında büyüme farkedilebilir.<sup>5-7</sup> GH, androjenlerin etkilerinde artışa yol açarak pilosebace yapılar üzerinde de etki gösterir. Hiperhidroz, yağlı deri, akne gözlenebilir. Hidradenitis süpurativa'da olduğu gibi aksilla ve intergluteal yarıktaki abse gelişebilir.<sup>5,8</sup> Bunlar dışında akromegali hastalarında akantozis nigrikans, akrokordonlar, tırnaklarda kalınlaşma ve hiperpigmentasyon gözlenebilir.<sup>4,8</sup>

### Hiperprolaktinemi

Prolaktin artışı özellikle kadınlarda gonadotropin inhibisyonu ve adrenal androjen artışına neden olarak galaktore-amenore sendromu ve hirsutizm, akne gibi deri belirtilerine yol açabilir.<sup>5</sup>

### Cushing Hastalığı

Cushing hastalığı'ndan, adrenal bez hastalıklarından Cushing sendromu başlığı altında bahsedilmiştir.

## Adrenal Bez Hastalıkları

### Cushing Sendromu

Kronik glukokortikoid fazlalığı varlığında bir arada görülen klinik belirti ve bulgular Cushing sendromu'nu tanımlar<sup>4,6,7</sup> Glukokortikoid fazlalığı endojen veya eksojen kaynaklı olabilir. Hipofiz tümörüne bağlı olarak ACTH hipersekresyonu sonucu ortaya çıkarsa "Cushing hastalığı" adı verilir. Bunun dışında ektopik ACTH sendromu ve adrenal korteks tümörleri de glukokortikoid fazlalığına yol açıp Cushing sendromu'na neden olabilir. Eksojen glukokortikoid fazlalığına bağlı Cushing sendromu ise tedavi amaçlı kortikosteroid verilmesi ile ilişkilidir.<sup>4-7</sup>

Kortikosteroidler epidermal hücre bölünmesini inhibe ederler, kollagen ve mukopolisakkarid sentezini azaltırlar; böylelikle vasküler fragilite artışına ve deri atrofisine sebep olurlar. Epidermis ve dermis incelir, ekstremitelerde subkutan yağ dokusu kaybı saptanır. Deride atrofi ile ilişkili olarak el sırtında ve dirsekte 'sigara kağıdı' benzeri kırışıklık ve vücutta strialar gözlenebilir. Hafif bir travma ile kolayca peteşi ve ekimoz gelişebilir. Yüzde pletore ve telanjiektazi, akantozis nigrikans, hipertrikoz ve akne Cushing sendromu'nun diğer bulguları arasında yer alır. Bu hastalarda yara iyileşmesi gecikmiştir. Dermatofitoz ve pitriyazis versikolor gelişimine yatkınlık söz konusudur. Vücut görünümünde bozulmaya yol açan vücudun çeşitli bölgelerinde yağ depolanması ve progresif santral obezite çarpıcıdır. Abdomende yağ depolanması, yanaklarda yağ birikimi ("aydede yüz"), supraklavikular yağ yastıkları, ensede yağ depolanması ("buffalo hörgücü") gözlenebileceği gibi retroorbital yağ birikimi sonucu eksoftalmi de gelişebilir.<sup>5-7</sup>

Bunlara ilave olarak hipofizer ACTH sekresyonunun arttığı Cushing hastalığı'nda ve ektopik ACTH üretimine bağlı Cushing sendromu'nda deride hiperpigmentasyon da gözlenebilir.<sup>5-7</sup>

### Addison Hastalığı

Primer adrenal bez yetmezliği olarak da bilinir. Adrenal bez hasarı daha çok otoimmün kaynaklıdır. Adrenal bezden kortizol yapımı azalır, hipofizden ACTH üretimi ve MSH üretimi artar.<sup>4</sup> Bu hormonlar epidermal melanositlerden melanin üretimini uyarır ve böylelikle başlıca deri bulgusu olan hiperpigmentasyon oluşur.<sup>4,6</sup> Hiperpigmentasyon generalize olabilmekle beraber, daha belirgin olarak güneş gören bölgelerde, bası ve travma alanlarında, palmar çizgilerde, meme ucu, areola, genital bölge gibi alanlarda gözlenir.<sup>4,6,9</sup> Düzensiz mukozal hiperpigmentasyon, saçlarda koyulaşma ve tırnaklarda uzunlamasına pigment bantlar da eşlik edebilir. Hiperpigmentasyon dışında Addison hastalığında adrenal androjenlerin azalması ile ilişkili olarak özellikle kadınlarda aksiller ve pubik kıllarda azalma olabilir. Otoimmün kaynaklı Addison hastalığı olgularında ise vitiligo da gözlenebilir.<sup>4,6</sup>

### Tiroid Bezi Hastalıkları

#### Hipotiroidi

En sık nedenleri arasında yetersiz iyot alımı ve kronik lenfositik tiroitid (Hashimoto tiroititi) yer alır.<sup>4,10,11</sup> Hipotiroidili erişkinlerin derisi soğuk, soluk ve kurudur. Deri soğukluğu metabolik hız azalması ve vücut ısısının düşmesi ile ilişkili olarak gelişen refleks periferel

kutane vazokonstruksiyon sonucu oluşur. Derinin soluk gözlenmesinde ise hem periferel kutane vazokonstrüksiyon hem de dermal su ve mukopolisakkarid içeriğinin artması ile ilişkili olarak ışığın kırılmasındaki değişiklik rol oynar.<sup>10,11</sup> Bu bireylerde tipik olarak gözlenen deri kuruluğu da periferel vazokonstruksiyon artması, epidermal sterol biosentezinde azalma, sebace bez sekresyonunda azalma ve hipohidrozu gibi faktörlerin birlikte etkisiyle ortaya çıkar.<sup>10</sup> Bazı bireylerde deri kuruluğu çok şiddetli olup iktiyoz gözlenebilir.<sup>10,11</sup> Primer hipotiroidili bireylerin birçoğunda epidermis ince, kaba ve hiperkeratotiktir. Hipofiz kaynaklı hipotiroidide ise ince kırışıklıklar gözlenebilir.<sup>4,6</sup>

Hipotiroidide beta-karotenin karaciğerde vitamin A'ya dönüşümünde azalma olur ve bunu takiben stratum korneumda karoten birikimi sonucu deride, özellikle palmoplantar bölgede ve nasolabial kıvrımlarda sarılık gözlenebilir. Bu hastalıkta tırnaklar ve saçlar da etkilenir. Tırnak uzama hızı azalmıştır. Tırnaklar kırılğan olup, çizgilene gözlenebilir.. Saçlar ise kaba, kuru ve kırılğandır. Diffüz veya parsiyel alopesi gelişebilir. <sup>4,6,10,11</sup>

Şiddetli veya uzamış hipotiroidizmde mukopolisakkaridlerin dermal birikimi ile ilişkili olarak miksödem tablosu gelişebilir. Özellikle ellerde ve yüzde belirgindir. Periorbital bölgede şişme, burunda genişleme, dudaklarda kalınlaşma ve makroglossi gözlenir.<sup>4,6,11</sup> Kaşların üçte bir dış kısmında dökülme olabilir.<sup>4,6</sup> Tüm bunlar yüzde ifadenin azaldığı, donuk ve kaba bir görünüme neden olur.<sup>4,6,10</sup>

## Hipertiroidi

En sık nedeni Graves hastalığıdır.<sup>4,6,11</sup> Periferel vazodilatasyon ve artmış kutane kan akışı neticesinde hipertiroidili bireylerin derisi sıcaktır; palmar eritem ve yüzde flushing de gözlenebilir.<sup>6,10,11</sup> Periferel vazodilatasyon, sebace bez sekresyonunda artış ve hiperhidrozun birlikte etkisi sonucunda ise deri nemlidir.<sup>10</sup> Hiperhidroz daha belirgin olarak palmoplantar bölgede gözlenir.<sup>4,6,10,11</sup> Saçlar yumuşak ve ince olup diffüz skar bırakmayan alopesi gözlenebilir.<sup>6,10,11</sup> Ancak alopesi areata gelişebileceği de belirtilmiştir.<sup>6</sup> Tırnakların uzama hızı artmış olup, kırılğan, parlak ve yumuşak yapıdadır. Sarı tırnak sendromu görülebilir. Distal onikoliz ile ilişkili olarak tırnağın konkav şekil alması ile karakterize Plummer tırnağı da saptanabilir.<sup>2,10,11</sup>

Hipertiroidili bireylerde kortizol metabolizmasının hızlanmasına reaksiyon olarak hipofizden ACTH salınımı artışı ve bunun sonucunda Addison hastalığındakine benzer şekilde hiperpigmentasyon görülebilir.<sup>2,6,10,11</sup> Ürtiker ve dermatografizmin de hipertiroidi hastalarında gelişebileceği bildirilmiştir. Ürtiker olmaksızın pruritus gözlenebileceği de belirtilmiştir.<sup>2</sup>

Yukarıda sayılan deri bulgularına ilave olarak Graves hastalarında diffüz guatr, oftalmopati, tiroid dermopatisi (pretibial miksödem) ve tiroid akropaşisi gelişebilir. Tiroid dermopatili hastaların çoğu Graves hastaları olmakla beraber bu dermatoz Hashimoto tiroiditinde de gözlenebilir.<sup>11</sup> Tiroid dermopatisine her ne kadar eskiden pretibial miksödem denmişse de bu dermatoz pretibial bölge dışında yüz, kulaklar, üst ekstremiteler, boyun, sırt üst kısmı gibi vücudun herhangi bir bölgesini de tutabilir.<sup>10,11</sup> Oftalmopati gelişimini takiben ortaya çıkar.<sup>10</sup> Klasik klinik prezentasyonu alt bacak ve ayakların ekstansör yüzlerinde bilateral, asimetrik, ağrısız, gode bırakmayan sert plaklar veya nodüller şeklinde olup renk deri rengi ile sarı-kahverengi tonları arasında değişebilir ve balmumu benzeri görüntü izlenebilir. Histopatolojik olarak dermis ve subkutan dokuda hyaluronik asid birikimi söz konusudur.<sup>2,10,11</sup> Ancak farklı klinik şekillerde de ortaya çıkabilir. Bunlar arasında yer alan elefantiazik form nadir ve şiddetli klinik prezentasyonudur. Bu olgularda

deri giderek kalınlaşır ve nodül formasyonu gözlenir.<sup>11,12</sup> Bununla beraber portakal kabuğu görünümü izlenebilir ve hiperpigmentasyon da gelişebilir.<sup>11</sup> Graves hastalığının diğer bir bulgusu olan tiroid akropaşisine ise nadir rastlanır. Bu dermatoza sıklıkla eksoftalmi ve tiroid dermopatisi eşlik eder. Digital çomaklaşma, el ve ayaklarda yumuşak dokuda şişlik ve karakteristik periosteal reaksiyon ile karakterize bir triadı vardır.<sup>10,11</sup>

Yukarıda sayılan durumların dışında genel olarak otoimmün tiroid hastalıklarına başka otoimmün hastalıklar da eşlik edebilir. Vitiligo, alopesi areata, otoimmün büllü hastalıkların bazıları, çeşitli konnektif doku hastalıkları bunlar arasındadır.<sup>6,10,11</sup> Ancak bunların detaylı ayırımına bu sunumda değinilmeyecektir.

## Paratiroid Hastalıkları

### Hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidide deri bulgusu nadirdir. Pruritus ve kalsinozis kutis görülebilir.<sup>6</sup> Kronik renal yetmezlik ile ilişkili olan sekonder hiperparatiroidide ise kalsinozis kutis görülebilmekle beraber hayati tehdit eden kalsiflaksi tablosu da gelişebilir.<sup>13</sup>

### Hipoparatiroidi

Hem hipoparatiroidi hem de psödohipoparatiroidi (PTH seviyesinin yüksek olduğu ancak hedef organ yanıtı olmadığı olan tablo) hastalarında deri belirtileri hafif ve nonspesifiktir. Deri kuru, skuamli, hiperkeratotik ve ödemli olarak izlenebilir. Saçlarda kabalaşma ve seyrelme, tırnaklarda opak görünüm, kırılabilir yapı, transvers çizgilenmeler saptanabilir.<sup>6,13</sup> Psödohipoparatiroidi Albright herediter osteodistrofi'li hastalarda görülebilir.<sup>6</sup> Bu bireylerde osteoma kutis gelişimi de bildirilmiştir.<sup>14</sup>

## Kaynaklar

1. Lima AL, Illing T, Schliemann S, Elsner P. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus: a review. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18: 541-553.
2. Dicle Ö. Endokrin hastalıklarda gözlenen deri bulguları. *Klinik Gelişim* 2009; 22: 46-51.
3. Han G. A new appraisal of dermatologic manifestations of diabetes mellitus. *Cutis* 2014; 94: E21-E26
4. Lause M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr* 2017; 6: 300-312.
5. Davidovici BB, Orion E, Wolf R. Cutaneous manifestations of pituitary gland diseases. *Clin Dermatol* 2008; 26: 288-295.
6. Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 315-331.
7. Jabbour SA. Skin manifestations of hormone-secreting tumors. *Dermatol Ther* 2010; 23: 643-650.

8. Degirmentepe EN, Gungor S, Kocaturk E, ve ark. Dermatologic manifestations of acromegaly: A case in point and a focused review. *Dermatol Online J* 2017; 23: 4.
9. Martınez-Cabriales SA, Gonzalez-Moreno EI, Ocampo-Candiani J. A man with abdominal pain and skin pigmentation. *Eur J Intern Med* 2017; 37: e1-e2.
10. Doshi DN, Blyumin ML, Kimball AB. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *Clin Dermatol* 2008; 26: 283-287.
11. Ai J, Leonhardt JM, Heymann WR. Autoimmune thyroid diseases: etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 641-659.
12. Guerrero C, Pittelkow MR. Images in clinical medicine. Thyroid ophthalmopathy, dermopathy, and acropachy. *N Engl J Med* 2016; 375: 261.
13. Demirkesen C, Baykal C. Skin manifestations in endocrine disease. Eds. Mete ˆ, Asa SI. *Endocrine Pathology*. Cambridge University Press 2016; 932-958.
14. Kucukemre Aydin B, Yazganoglu KD, Baykal C, ve ark. Osteoma cutis. *Pediatr Int* 2013; 55: 257-258.

## İç Hastalıkları ve Dermatoloji

# Kronik Vasküler Hastalıklar

Nursel Dilek

### Giriş

İlk tanımlanan sistemik vaskülit poliarteritis nodozadır (1866), daha sonra ise Wegener graülomatozu (1936) tanımlanmıştır. Vaskülitlerin tanı ve sınıflamasında damarların dağılımı, tipi ve büyüklüğü, damarların histolojik yapısı, ekstrasvasküler lezyonlar, klinik ve laboratuvar bulguları, ilişkili oldukları hastalıklar önemlidir. Sınıflandırmada bunlardan en önemlisi damarların çapıdır. En güncel vaskülit sınıflaması 2012'de Chapel Hill Consensus Conference' de yapılmıştır.<sup>1-4</sup>

### 2012 Chapel Hill Consensus Conference' e göre vaskülit sınıflaması<sup>4</sup>

<b>Büyük çaplı damar vaskülit</b>	Büyük damar arteriti (Temporal arterit) Takayasu arteriti
<b>Orta çaplı damar vaskülit</b>	Poliarteritis nodoza Kawasaki hastalığı
<b>Küçük çaplı damar vaskülit</b>	ANCA ilişkili Mikroskobik polianjiit Polianjiitli granülomatosis (Wegener granülomatosisi) Polianjiitli eozinofilik granülomatosis (Churg-Strauss sendromu) İmmün kompleksle ilişkili Antiglomeruler bazal membran hastalığı Kriyoglobülinemik vaskülit İgA vaskliti (Henoch-Schönlein purpurası) Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit
<b>Variable damar vaskülit</b>	Behçet hastalığı Cogan sendromu
<b>Tek organ vaskülit</b>	Kütanöz lökositoklastik anjiit Kütanöz arterit Pirimer SSS vaskülit İzole aortit
<b>Sistemik hastalıklarla ilişkili vaskülit</b>	Lupus vaskülit Romatoid vaskülit Sarkoid vaskülit Diğer
<b>Belirli etyolojiyle ilişkili vaskülit</b>	HVC ile ilişkili kriyoglobulinemik vaskülit HBV ile ilişkili vaskülit Sifilizle ilişkili aortit İlaçla ilişkili immün kompleks vaskülit Kanser ilişkili vaskülit Diğer

Doç. Dr. Nursel Dilek *Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize*  
E-Posta: nur.dilek@hotmail.com

**Büyük Damar Vaskülitleri** <sup>2-5</sup>

<b>Aort ve/veya majör dallarını etkiler</b> <b>Granümatöz vaskülit görülür.</b> <b>En çok temporal arter tutulur.</b> <b>Polimiyalji romatika ile ilişkili ob.</b> <b>50 yaş üstü sık</b>	
<b>İnsidans</b>	15-35/100 000 yıllık (İskandinav, USA),
<b>Coğrafik dağılım</b>	Kuzey yarım kürede daha sık
<b>K/E</b>	2.5
<b>Türkiye</b>	1.4/100 000 yıllık (Pamuk et al. 2009)
<b>Etyoloji</b>	Tam bilinmiyor HLADRB*0401

**Takayasu Arteriti** <sup>2,3,6,7</sup>

<b>Büyük arterleri etkiler</b> <b>Granümatöz vaskülit.</b> <b>Stenoz, oklüzyon, anevrizma</b> <b>Başlangıç 50 yaştan önce</b>	
<b>Sıklık</b>	0.5-2.5/milyon, yıllık (Avrupa, USA),
<b>Coğrafik dağılım</b>	Japonya'da daha sık
<b>K/E</b>	K>E
<b>Türkiye</b>	1.0/ milyon, 2006-2010
<b>Etyoloji</b>	Tam bilinmiyor HLA-B*52:01

**Kawasaki Hastalığı** <sup>2,3,8,9</sup>

<b>Orta çaplı damar vaskülitleri</b> <b>Koroner arter</b>	
<b>İnsidans</b>	5 Yaş altı 216.9/100 000 yıllık Japonya, 15/100 000 USA, Avrupa
<b>Coğrafik Dağılım</b>	Uzak Doğu (Çin, Japonya)
<b>K/E</b>	E>K
<b>Türkiye</b>	-
<b>Etyoloji</b>	Bir enfeksiyöz ajan? Birden fazla enfeksiyöz ajan? Ev halılarının şampuanla yıkanması? Ev mite? Yeni bir enfeksiyon ajanı mı?

**Poliarteritis Nodoza** <sup>2,3</sup>

<b>Orta çaplı damar vaskülit</b> <b>Orta ve küçük çaplı arter</b> <b>Kütanöz tutulum %20-60</b>	
<b>İnsidans</b>	2.0-9.0/milyon Yıllık (Avrupa) 77/milyon Yıllık (Alaska) HBV +
<b>Coğrafik Dağılım</b>	Coğrafik fark bulunamamış
<b>K/E</b>	-
<b>Türkiye</b>	-
<b>Etyoloji</b>	HBV

**Polianjiitli Eozinofilik Granüloatozis (Churg–Strauss)** <sup>2,3</sup>

<b>Küçük damar vaskülit</b> <b>(ANCA ilişkili)</b>	Küçük ve orta çaplı damarları etkiler Astım, eozinofili eşlik eder Respiratuar sistemin granüloatoz inflamasyonu vardır Glomerülo nefrit varlığında ANCA ile ilişki daha fazla Kütanöz tutulum %40-70
<b>İnsidans</b> <b>Yıllık</b>	0.5-1.3/milyon Avrupa 0.1-4/milyon Amerika
<b>Mevsim</b>	-
<b>Etyoloji</b>	İdyopatik; aşılarda, desensitizasyon çalışmaları, inhaler antijenler İlaçlar: Sulfonamid, penisilin, antikönvülzanlar, omalizumab • lökotrien inhibitörleri (FDA tarafından bu etkisi bildirildi)

**Polianjiitli Granüloatozis (Wegener Granüloatozisi)** <sup>2,3</sup>

<b>Küçük damar vaskülit</b> <b>(ANCA ilişkili)</b>	60-70 yaşlarda sık Alt ve üst respiratuar sistemi etkiler küçük damarların (arteriol, venül, kapiller, arter ve ven) nekrotizan vaskülit Nekrotizan glomerulonefrit sıktır En sık görülen ANCA ilişkili vaskülit Deri tutulumu %46-66
<b>İnsidans Yıllık</b>	2-8/ milyon (Avrupa, Amerika)
<b>Mevsim</b>	Kışın yazdan daha sık görülüyor ama sonuçlar tutarsız
<b>Etyoloji</b>	Respiratuar örneklerde en sık Staf. aureus üretilmiş. Enf. Ajanı tetikleyici olabilir Ağır metallere maruziyet önemli Geniş serili çalışmalarda belli başlı bir mesleki maruziyet bulunamamıştır



**Iga Vaskülit (Henoch-Schönlein Purpurası)** <sup>2,3,10,11</sup>

<b>Küçük damar vaskülit (İmmün kompleksle ilişkili)</b>	Küçük damarlar; arteriol, venül, kapiller Sıklıkla deri, bağırsak ve eklem tutulumu olur. Olguların çoğu 2-3 haftada düzelir, %50 relaps görülür, az bir kısmı kronikleşir (böbrek tutulumu)
<b>İnsidans Yıllık</b>	17 yaş altı çocuklarda: 10-20/100 000 Yetişkinlerde: 3-10/milyon Pik yaşı: 5-6 yaş
<b>Mevsim</b>	Sonbahar, kış
<b>Etyoloji</b>	İlaçlar: antibiyotikler (beta laktam), NSAİİ, ÜSYE

**Ig G4 İlişkili Vaskülit**

Yeni tanımlanmış bir vaskülitir. İlk olarak IgG4 aracılı hipersensitivite reaksiyonu (1977), daha sonra IgG4 seviyesinin yüksek olduğu vaskülitik bir sendrom (1980) olarak tanımlanmıştır. 2002 Yılında IgG4 seviyesinin yüksekliği retroperitoneal fibrozisle birlikte bildirilmiştir. Kamisawa ve ark. ilk kez 2003'te IgG4 ilişkili otoimmün hastalıktan bahsetmişlerdir ve 2008'de IgG4 seviyesinin yüksekliği ile aortit birlikteliği gösterilmiştir.

IG G4 ilişkili vaskülit multi organ tutulumlu etyolojisi bilinmeyen bir vaskülitir. IgG4 pozitif lenfoplazmositler dokularda birikerek fibrozis ve obliteratif flebite neden olur. Bildiriler daha çok Japonya'dandır.<sup>2,3</sup>

**IG G4 İlişkili Vaskülitin Klinik Özellikleri**

- Göz: Tek ya da çift taraflı propitozis, göz kuruluğu ve şişlik (lakrimal bez inflamasyonu)
- Tükrük bezi: Tek veya çift taraflı bezde şişlik, sikka sendromu
- Tiroid bez: Reidel tiroidi, Hashimoto tiroidi
- Pulmoner tutulum: Kronik öksürük, hemoptizi, dispne veya plöretik göğüs ağrısı
- Aortik veya periaortik: Torasik veya abdominal aortada inflamatuvar anevrizma
- Pankreatiko-bilier tutulum: Otoimmün pankreatit
- Ürolojik tutulum: Tubulointerstisyel nefrit, prostatit

**IG G4 İlişkili Vaskülitin Laboratuvar bulguları**

- Serum IgG4 ↑
- Sedimantasyon belirgin ↑
- Karaciğer fonksiyonu bozuk olabilir (pankreatiko-bilier tutulum)

- Renal fonksiyon bozukluğu olabilir (Tubulointerstisyel nefrit)
- ANA + (düşük titrede pozitif)
- RF + (düşük titrede pozitif)
- Aseptomatik proteinüri olabilir
- Biyopsi: Doku biyopsisinde yoğun IgG4 vardır

### Vaskülitlerin Yaygın Klinik Özellikleri <sup>2,3</sup>

<b>Takayasu arterit</b>	40 yaş altında yeni başlangıçlı vasküler kladyokasyo Nabız anormallikleri
<b>Büyük damar arteriti</b>	50 yaş üstünde Yeni başlangıçlı baş ağrısı, temporal arter ve saçlı deride hassasiyet, sedimantasyon ↑
<b>Poliarteritis nodoza</b>	Multiple konstitusyonel semptomlar Bacak ülseri, orşit, abdominal ağrı, glomeruler veya alveolar tutulmuş hipertansiyon
<b>Kawasaki hastalığı</b>	5 Yaş altı, akut başlangıç ateş, mukokütanöz lenadenopati, deskumatif rash
<b>Mikroskobik polianjiit</b>	Pulmoner-renal sendromlar: Mikroskobik hematüri, hipertansiyon, renal yetmezlik, dispne, hemoptizi
<b>Polianjiitli eozinofilik granülomatoz</b>	Kronik astım, periferik eozinofili ve/veya periferik nöropati
<b>Polianjiitli granülomatoz (Wegener granülomatozisi)</b>	Rekürren sino-nazal hastalık, perivasküler granülomatöz infiltrasyon, hematüri,
<b>IgA vaskülit</b>	20 yaş altı, alt ekstremitelerde ekstansör yüzlerde ve kalçalara uzanan purpuralar ve/veya mikroskobik hematüri, karın ağrısı, artrit

### Vaskülit Taklitçileri <sup>2,3,12,13</sup>

- Enfeksiyon (subakut bakteriyel endokardit, riketsiya, neisseria)
- Malignite (metastatik karsinom)
- Paraneoplastik sendromlar
- Sweet sendromu
- Emboli (kolesterol kristalleri)
- Anevrizma
- Oklüzif durumlar

**Ne Zaman Vasküler Hastalık/Vaskülit Düşünmeliyiz?** <sup>2,3</sup>

<b>Deri</b>	Peteşi, purpura, nodül, raş, kütanöz ülser, dijital infarkt, periungual eritem, tırnak plağı altında  splinter hemoraji, eritema nodoza, psödofolikülit, livedo retikülaris, raynaud fenomeni, ürtiker (>24 saat)
<b>Baş</b>	Saçlı deride ağrı, temporal arterde hassasiyet veya şişlik, saçlı deri nekrozu
<b>Göz</b>	Retinal vaskülit, embolik fenomen, episklerit, sklerit, görme alanı defisiti, körlük
<b>Kulak</b>	Kondrit, otitis media, işitme kaybı
<b>Burun</b>	Frajil mukoza, ülser, septal perforasyon, burun kökünde çökme, şişlik
<b>Orofarinks</b>	Mukozal ülser, boğuk ses, stridor
<b>Akciğer</b>	Viizing, perküzyonda kaba ses
<b>Kardiyak</b>	Kalpte üfürüm, ritim bozukluğu
<b>Karın</b>	Bağırsak seslerinin azalması, hassasiyet, gaytada gizli kan pozitifliği
<b>Genital</b>	Testiküler hassasiyet, penis, skrotum, vulva veya vajende ülser
<b>Vasküler</b>	Karotid, aksiller, brakial, abdominal, femoral ve/veya popliteal arterlerde üfürüm,  kol veya bacaklarda nabız yokluğu
<b>Kas-İskelet</b>	Eklemlerde ağrı ve/veya sinovit
<b>Nörolojik</b>	Kaslarda ağrı, zayıflık, tek veya multiple mononöropati, polinöropati, baş ağrısı,  mental durum değişikliği, nöbet
<b>Vital Bulgular</b>	Yeni başlayan hipertansiyon, ekstremitelerde nabızsızlık, ateş, açıklanamayan kilo kaybı

**Laboratuvar** <sup>2,3</sup>

<b>Tam kan sayımı</b>	Nötrofili, platelet sayısı↑, eozinofili (Churg-Strauss sendromu)
<b>Renal fonksiyonlar</b>	Küçük damar vaskülitlerinde etkilenir (afferent ve efferent damarların inflamasyonuna bağlı olarak) Orta ve büyük damar vaskülitinde: Renal arter ve suprarenal aort tutulumunda böbrek yetmezliği olabilir. Glomeruler eritrosit atılımı glomeruler tutulumun önemli göstergesidir. Sitemik vaskülit şüphesi varsa mutlaka bakılmalıdır (Pro/kreatin)
<b>Karaciğer fonksiyon testleri</b>	HBV, HCV: Özellikle PAN ve kriyoglobülinemik vaskülitte önemli
<b>İnflamatuvar markırlar</b>	CRP ve sedimantasyon hızı sistemik vaskülitlerde ↑ (normalse tanı?)
<b>İmmunolojik testler</b>	ANCA ve miyeloperoksidaz ↑ : Küçük damar vaskülitleri Romatoid faktör ↑ : Kriyoglobulinemik vaskülit C3 ve C4 eksikliği ↓: Kriyoglobulinemik vaskülit, hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit kolajen doku hastalıklarına sekonder vaskülit IgG4 ↑: IgG4 vaskülit, ANCA ilişkili vaskülit
<b>Patoloji</b>	Sistemik vaskülitte patognomoniktir, biyopsi yeri ve patoloğun tecrübesi önemlidir
<b>Görüntüleme yöntemleri</b>	Solid organ, luminal ve granüloamatöz tutulumlarda önemli

**Tedavi** <sup>2,3</sup>

	<b>Kortikosteroid</b>	<b>Siklofosfamid/Glukokortikoidler</b>	<b>Rituksimab</b>
<b>Büyük damar vaskülit</b>	+++	-	-
<b>Orta damar vaskülit</b>	+	++	-
<b>Küçük damar vaskülit (ANCA)</b>	+	+++	+++
<b>Küçük damar vaskülit (İmmün kompleks)</b>	+	+/-	+

- Büyük damar vaskülit: 0.5 mg-1mg/kg/gün oral prednizolon
- Kawasaki hastalığı: IVIG
- PAN, HBV ile ilişkili ise plazma exchange ve antiviral ajan
- Vaskülitlerde 3-6 ayda siklofosfamidle remisyon sağlandıktan sonra azatiyopürin ve düşük doz kortikosteroid (Ks) ile idame sağlanmalı

- Azatiyopürin tolere edilemezse mikofenolat mofetil, leflunamid, metotreksat kullanılabilir
- Uzun dönem takipte özellikle tedavi toksiteleri ve mesane karsinomuna dikkat (siklofosfamid)
- Relapsta Ks dozu ve siklofosfamid dozu artırılır
- Tedaviye direnç varsa rituksimab, IVIG, alemtuzumab kullanılabilir

## Kaynaklar

1. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, ve ark. Modification and validation of the Birmingham vasculitis activity score (Version 3). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1827-1832
2. Watts RA, Scott DGI, Mukhtyar. *Vasculitis in Clinic Practice*. Second ed. Springer, London 2015;
3. Ball GV, Fessler BJ, Bridges SL. *Oxford Textbook Of Vasculitis*. Third Edition. Oxford University Press. United Kingdom 2014;
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, ve ark. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
5. Pamuk ON, Dönmez S, Karahan B, Pamuk GE, Cakir N. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in northwestern Turkey: Clinical features and epidemiological data. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27: 830-833.
6. Dreyer L, Faurschou M, Baslund B. A population-based study of Takayasu s arteritis in eastern Denmark. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: S40-42.
7. Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, Scott D, Macgregor A. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1008-1011.
8. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ. ve ark. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 936-941.
9. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, ve ark. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009–2010 nationwide survey. *J Epidemiol* 2012; 22: 216-221.
10. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, ve ark. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 798-806.
11. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002; 360: 1197-1202.
12. Kronzon I, Saric M. Cholesterol embolism syndrome. *Circulation* 2010; 122: 631-641.

13. Mathur RV, Shortland JR, el-Nahas AM. Calciphylaxis. *Postgrad Med J* 2001; 77: 557-561.

## İç Hastalıkları ve Dermatoloji

# Gastrointestinal Sistem ve Dermatoloji

**Akın Aktaş, Sezin Ünlü Açikel**

### Giriş

Derinin primer hastalıkları dışında pek çok sistemik hastalık da deri tutulumu ile seyreder. Deri bulguları sistemik hastalığın primer bulgularından biri olabileceği gibi, sistemik hastalığa sekonder olarak da gelişebilir. Gastrointestinal sistem (GİS) hastalıklarında deri bulguları izlenmesi nadir değildir. GİS hastalıklarında eşlik eden deri bulguları bilinerek bazı GİS hastalıklarının tanısı ve seyri hakkında bilgi sahibi olunabilir. Deri bulguları hastalığın temel özelliklerinden biri olabileceği gibi, ortak patolojik mekanizmalarla oluşabilir veya tedavide kullanılan ajana bağlı bir komplikasyon olarak ortaya çıkabilir.

GİS hastalıklarında hastalığa spesifik olan ve olmayan deri bulguları izlenir. Bu hastalıklarda gelişen deri bulgularının oluşumunda otoimmünite, enfektif ajanlar ve metastaz gibi pek çok etyolojik faktör suçlanmaktadır.<sup>1</sup> Bazı deri bulguları altta yatan gastrointestinal sistem, hepatobiliyer sistem ve pankreas hastalığı ile ilgili tanısal değerde olabilir, takip ve tedaviyi belirleyebilirler.

Gastroenteroloji kliniğinde yatan hastalarda deri bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada %40.4 pigmentasyon değişiklikleri, %35.9 kserozis kutis, %34.8 bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, %33.7 androgenetik alopesi ve %23.5 tırnak değişiklikleri izlenmiştir. Tırnak değişikliklerinin ise %78.9'unun onikomikoz, %10.5'inin sarı renk değişikliği, %10.5'inin dikey çizgilenme, %5.2'sinin posttravmatik hemoraji ve %5.2'sinin posttravmatik distrofik değişiklikler olduğu belirtilmiştir. Buna ek olarak %21.3 oranında vücutta yaygın pruritus şikayeti saptanmıştır.<sup>2</sup>

### İnflamatuar Barsak Hastalığı

İnflamatuar barsak hastalığı (İBH) gastrointestinal traktüsün idiyopatik ve inflamatuvar hastalığıdır. İki ana tip Crohn hastalığı ve ülseratif kolitir(ÜK).<sup>3</sup> İBH toplumun %0.37'sinde görülmektedir. Literatürde İBH hastalarının üçte birinde deri lezyonları görüldüğü bildirilmiştir. Deri tutulumu Crohn hastalığında ÜK'e göre daha sık ve daha spesifiktir.<sup>4</sup> İBH'nda izlenen deri bulguları fissür ve fistüller, oral Crohn hastalığı, metastatik Crohn hastalığı gibi spesifik lezyonlar, eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, pyostomatitis vejetans gibi reaktif lezyonlar ve kronik inflamasyon ve otoimmünite ile ilişkili psoriasis, vitiligo, reaktif artrit, ekzema, çomak tırnak ve akrodermatitis enteropatika olarak sınıflandırılabilir. Eritema nodosum, özellikle barsak ve eklem hastalığının aktif olduğu dönemlerde görülürken, piyoderma gangrenozum daha az görülen ama daha ağır seyreden deri bulgusudur.<sup>5</sup> Genellikle Crohn hastalarında, hastalığın aktivasyonu ile paralel olarak oral mukozada aftların %4-24 sıklıkta görüldüğü bilinmektedir.<sup>3</sup> Oral aftlar ve İBH ara-

---

Prof. Dr. Akın Aktaş, Dr. Sezin Ünlü Açikel *Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı*  
E-Posta: akaktas@hotmail.com

sındaki ilişki net olarak aydınlatılmamış olsa da malabsorbsiyonun yanısıra otoimmünitenin ve immünkomplekslere karşı gelişen bir çeşit hipersensitivitenin sorumlu olabileceği düşünülmektedir.<sup>1</sup>

İBH'da en sık görülen deri bulgusu eritema nodozumdur. Sıklığı %4-6 olarak bildirilmektedir. Crohn hastalığında ülseratif kolite nazaran daha sık görülmektedir. Yine genç yaşlardaki kadınlarda daha sıktır. Biyopside nonspesifik bir pannikülit tablosu saptanır, ancak günlük pratikte İBH tanısı olan bir hastada eritema nodozum tanısı için biyopsi alınması gerekli değildir.

Pyoderma gangrenozumun immun sistemin disregülasyonu ile meydana gelen bir deri reaksiyonu olduğu düşünülmektedir. Pyoderma gangrenozum vakalarının %20-30'unda İBH mevcuttur, bununla birlikte İBH vakalarında pyoderma gangrenozum görülme sıklığı oldukça düşüktür, ülseratif kolitte daha sık olmakla beraber, İBH'da genel insidansı %0.6-2.2 olarak bildirilmektedir. Ağır aktiviteli ve kolon tutulumu olan İBH'da daha sık görülür. Pyoderma gangrenozumun özel bir formun olup, postoperatif dönemde stoma etrafında görülür. Periestomal pyoderma gangrenozum olarak adlandırılan bu durumun paterji fenomenini ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>5</sup>

Pyostomatitis vejetans nadir görülen, püstül ve ülserasyonlar ile karakterize, dudaklarda ve bukkal mukozada lokalize bir durumdur. İBH tedavisinin yanında lokal kortikosteroid uygulanması gerekebilir, rekürens olabilir, anti TNF blokerleri bu durumda da kullanılabilir.

İmmun trombositopenik purpura, otoimmün kaynaklı trombosit yıkımı ile karakterize bir durum olup, deride peteşi ve purpura, bunun yanında epistaksis ve gastrointestinal sistem kanaması ile seyredebilir. Ülseratif kolit ile sıklığı %0.1-0.4 olarak verilmektedir, Crohn hastalığı ile birlikteliği vaka sunumları şeklinde bildirilmiştir.<sup>6</sup>

Liken niditus, asemptomatik ve selim bir tablo olup, topluüğe başı büyüklüğünde deri renginde papüller ile karakterizedir. İBH'na eşlik edebileceği gibi, bir öncü bulgu da olabilir. Histolojisinde granülatöz bir inflamasyon saptanır.<sup>7</sup>

Kütanöz poliarteritis nodoza, nadir görülen bir durumdur. Crohn hastalığı ile birlikteliği 20'den az vakada bildirilmiştir. Retiküler dermis ve subkutan dokuyu tutar. Alt ekstremitede ortaya çıkan ağrılı bir nodül şeklinde prezente olabilir. Ayırıcı tanısında ve eritema nodozundan ayırmada eksizyonel biopsi gereklidir. Histolojik olarak lokalize perivasküler inflamasyonun görüldüğü panarteritis saptanır. Kütanöz poliarteritis nodaza vakalarının ancak %10'unda İBH saptanır. Patogenezin immunkompleks ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Akut nötrofilik dermatoz (Sweet sendromu), ateş ve nötrofilinin eşlik ettiği aniden ortaya çıkan ağrılı eritemli lezyonlar ile karakterizedir bir tablo olup, papül nodül ya da plaklarla seyredebilir. Lezyonlar asimetrik olarak ellerde kollarda üst abdomende ense boyun ya da yüzde lokalize olabilir. Genellikle akut faz yanıtının olduğu görülür. Histolojik olarak vaskülitin eşlik etmediği bir nötrofil infiltrasyonu söz konusudur. Sistemik hastalıklarla ilişkili olabilen bu sendrom nadiren Crohn hastalığı ile de ilişkili olabilir.<sup>8</sup>

Psoriasis, İBH ile ilişkili olarak en sık görülebilen deri hastalığıdır. Genel popülasyonda %1-2 olan psoriasis sıklığı, İBH hastalarında %7-11 olarak bildirilmiştir .5Genetik ve immünolojik mekanizmaların bu birlikteliğe yol açabileceği düşünülmektedir. Crohn hasta-



lığına oranla ülseratif kolit hastalarında psoriasis daha az sıklıkta görülmektedir. Psoriasis ve İBH klinik aktivitesi arasında ilişki bulunmamaktadır. Psoriasis ve İBH tanısı olan hastalarda sıklıkla psoriasisin İBH gelişmesinden daha önce ortaya çıktığı bilinmektedir.<sup>1</sup>

Crohn hastalığı ve vitiligo birlikteliğinden bazı olgu sunumlarında söz edilmiştir<sup>9</sup>

## Karaciğer Sirozu

Karaciğer sirozu, değişik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan kronik karaciğer hastalıklarının son evresi olarak değerlendirilmektedir. Bu evrede, etiyolojiye bağlı özel sorunlar bir ölçüde geri plana geçerken sirozun kendisine ait klinik problemler belirleyici olmaya başlar. Spesifik deri bulguları etyolojiye göre farklılaşır. Hepatobiliyer hastalıklara eşlik eden spesifik deri bulguları başlıca ikter ve melanozis gibi pigmenter değişiklikler, spider anjiyom ve palmar eritem gibi vasküler değişiklikler, hormonal deri değişiklikleridir. Primer biliyer sirozun dermatolojik belirtileri, tırnak değişiklikleri ve kaşıntıdır.<sup>10</sup> Yapılan bir çalışmada hepatobiliyer karaciğer sirozu, karaciğer kist hidatiği, akut karaciğer yetmezliği, otoimmün hepatit, kolanjit ve koledokolitiazis tanısı olan toplam 41 hastanın %52.7'sinde ikter, %50'sinde de yaygın pruritus şikayeti saptanmıştır.<sup>2</sup>

Kaşıntı, en başta kolestaz yapan bozukluklar olmak üzere tüm hepatobiliyer sistem hastalıklarında görülebilmektedir. Karaciğer hastalıklarında pruritus gelişme mekanizması kesin olarak bilinmese de endojen opioidlerin rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>11</sup> İkter, bilirubin veya metabolitlerinin deride veya mukoz membranlarda birikmesi sonucu oluşmaktadır. Hepatik yetmezliklerde palmar eritemin yetersiz östrojen metabolizması sonucu geliştiği düşünülmektedir.

## Pankreatit

Akut hemorajik pankreatitte, hemorajik asitin fasiyal aralıklardan sızması sonucunda lomber bölgelerde (Grey-Turner belirtisi) veya göbek çevresinde (Cullen belirtisi) ciltte ekimotik renk değişiklikleri oluşabilir. Kronik pankreatitte, eritema nodozuma benzeri panknikülitis şeklinde ağrılı lezyonlar görülebilir.

## Gastrointestinal Maligniteler

GİS'e ait malignitelere bağlı pek çok deri bulgusu gelişebilir. GİS malignitelerinde kanser hücrelerinin doğrudan deriyi infiltre etmesi, lenfojen veya hematojen metastaz gelişmesinin yanısıra, paraneoplastik deri lezyonları da izlenebilir.<sup>12</sup> Mide, pankreas ve daha seyrek olarak kolon kansinomlarında, daha çok karın duvarında olmak üzere bir veya daha fazla sayıda deri metastazları görülebilir. Genellikle nodül şeklinde olup, göbek bölgesinde izole bir nodül şeklinde olduğunda Sister Mary Joseph nodülü olarak adlandırılır.

Akantozis nigrikans; aksilla, el ve eklemlerin fleksör yüzlerinde oluşan pigmenter cilt lezyonlarıdır. İnsülin direnci gibi selim hastalıklarda görülebileceği gibi özellikle mide, pankreas, kolon ve meme adenokarsinomları ile birlikte de görülebilir.

Dermatomyozit, kolorektal kanser ve mide kanseri vakalarında %40 oranında birliktelik belirtilmektedir. Göz kapakları ve ellerde heliotropik döküntü ile birlikte, serum CPK seviyelerinde yükselme ve ekstremitelerde güçsüzlük diğer paraneoplastik bulgulardır.

Daha seyrek görülebilen bir deri lezyonu da otozomal dominant özefagus kanserlerinde el ve ayaklarda görülen hiperkeratozduur.

Dudaklarda, dudak kenarlarında, ağız mukozasında, perianal bölge, avuç içleri ve ayak tabanı derisinde görülebilecek kahverengi renkli döküntüler, otozomal dominant geçiş gösteren ve intestinal hamartomların varlığı ile karakterize olan Peutz-Jeghers sendromunun klinik bulgularından biridir. Cowden sendromunda ise deri, müköz mebranlar, tiroid ve memede ortaya çıkabilen multipl hamartomlar, gastrointestinal ve üriner sistemdeki hamartomatöz poliplerin varlığı ile birliktedir. Otozomal dominant geçiş gösterir ve meme, tiroid ve kolon karsinomu gelişme sıklığı artmıştır.

Akantozis nigrikans, akrokeratozis paraneoplastika, Leser-Trélat Sendromu, Muir-Torre Sendromu, Paraneoplastik Dermatomiyoit, Paraneoplastik Pemfigus, Peutz-Jeghers Sendromu gibi bazı spesifik deri lezyonları henüz tanısı konulmamış GİS malignitelerinde yönlendirici olabilir.

## Çölyak Hastalığı

Özellikle eklemelerin ekstensör yüzlerinde, diz, kalça ve sırtta büllöz ve kaşıntılı cilt döküntüleri şeklinde görülen dermatitis herpetiformis, çölyak hastalığının deri belirtisi olarak ortaya çıkabilir ve bu hastalarda özellikle çinko eksikliği belirgindir.

## GİS Tüberkülozu

Tüberküloz etkeni GİS te pek çok bölgeyi etkileyebilmekle birlikte, en sık tutulum yeri ileoçekal bölgedir. Bu hastalarda hastalığın spesifik bulgularına ek olarak deride eritema nodosum lezyonları görülebilir. Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonları çok uzun süredir eritema nodosumun gelişiminde sorumlu ajan olarak bilinmektedir.<sup>13</sup> Bir çalışmada tüberkülin testi pozitif olan ve tanısı PCR ile doğrulanan tüberküloz peritonitli bir hastanın alt ekstremitelerindeki subkutan nodüllere klinik ve histopatolojik olarak eritema nodosum tanısı konulmuştur.<sup>2</sup>

GİS hastalıklarında sindirim ve emilimin bozulmasına ek olarak iştah kaybı gelişmesi malnütrisyonu sebep olur. Esansiyel yağ asidi eksikliğine bağlı ikincil olarak deride kuruluk ve nonspesifik ekzema görülebilmektedir.

Çomak parmak (clubbing), kalp ve akciğer hastalıklarının iyi bilinen bir klinik bulgusu olmakla birlikte, kronik karaciğer hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı ve malabsorpsiyon sendromları (Çölyak hastalığı, intestinal lenfoma vb.) gibi GİS hastalıklarında da görülebilir.

GİS hastalıklarında izlenen bu deri bulguları, primer hastalığın etyolojiye ve patofizyolojisine bağlı olarak çok geniş bir yelpazede seyredebilir. Otoimmünite, hipersensitivite reaksiyonu, metabolizma değişikliğine bağlı hormonal değişiklikler, vasküler değişiklikler, malnütrisyon ve malign hücre infiltrasyonu bu deri lezyonlarının gelişiminde rol oynarlar. Bazı dermatolojik bulguların GİS'e ait hastalıktan önce ortaya çıkması veya hastalık aktivitesindeki şiddetlenme ile paralellik göstermesi hekim için hastalık takip ve tedavisinde yol gösterici olabilir. Gastroenterolog ve dermatologun işbirliği içinde çalışarak GİS hastalıklarına ait deri bulgularının erken tanınması hastalık mortalite ve morbiditesini azaltmada önem kazanır.

## Kaynaklar

1. Veloso T. Review article skin complications associated with inflammatory bowel disease *Aliment Pharmacol Ther.*2004; 20: 50–53
2. Karabay, EA, Küçükünal NA, Altunay İK, Çerman AA, Alkım, C, Gastroenteroloji Kliniği 'nde Yatan Hastalarda İzlenen Deri Bulguları 2016; 273–279
3. Huang, B L, Chandra, S. Shih, DQ. Skin manifestations of inflammatory bowel disease 2012; 3: 1–13
4. Trost L. B. & McDonnell, J. K. disease 2005; 580–585
5. Poland N, Wiercinska-drapalo A, Jaroszewicz J, Flisiak R, Prokopowicz D, Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in 2005; 11: 2630–2633
6. Rahvar M, Kerstetter J, Cutaneous manifestation of gastrointestinal disease 2016; 7: 44–54
7. Boyne MS, Dye KR, Crohn ' s colitis and idiopathic thrombocytopenic purpura 2000; 299–301
8. R, C. Sweet's syndrome associated with Crohn's disease 2017; 92: 263–265
9. Gargi R. Maheshwari, Hita H. Mehta, MMJ. No Title. *Indian J Sex Transm Dis* 2014; 53–55
10. Ghosn SH1, K. A. No Title. *Clin Dermatol* 2: 274–82
11. The Pruritus of Cholestasis *Facts* 2015; 27582
12. Dourmishev LA, Draganov PV. Paraneoplastic dermatological manifestation of gastrointestinal malignancies 2009; 15: 4372–4379
13. Chen S, Chen J, Chen L, Zhang Q, Luo X, Zhang W. Mycobacterium tuberculosis Infection Is Associated with the Development of Erythema Nodosum and Nodular Vasculitis *PLoS One* 2013; 8: e62653.

## İç Hastalıklar ve Dermatoloji

# Hematolojik Sistem ve Deri

**Demet Kartal**

### Giriş

Deri hematolojik sistemin dışarı açılan penceresidir. O penceredeki görüntünün iyi analiz edilebilmesi birçok hematolojik hastalığa tanısal yaklaşımda yardımcı olacaktır.

Bu sunumda hematolojik sistemin dermatolojik bulgu veren hastalıkları şu şekilde sınıflandırılmıştır.

- Şekilli kan elemanlarının eksikliği ve/veya fazlalığı
- Anemiler
- Polisitemi
- Nötropeni
- Trombositopeni
- Trombositemi
- Eozinofili
- Koagülopatiler
- Maliniteler

### Anemiler

Anemi kadınlarda Hb 12-16 mg/dl ve Htc %36-38, erkeklerde Hb 13.5-17.5 mg/dl ve Htc 40-52 değerlerinin altında olması olarak tanımlanmıştır.

**Demir eksikliği anemisi;** dermatolojik bulguları en yoğun olan hematolojik hastalıklardandır.

Palmar ve konjunktival solukluk, atrofik glossit dilde tat almada bozukluk, dilde yanma ve kandidal enfeksiyon yatkınlığı ve koilonişi yer alır.

**Megaloblastik anemisi;** B12 ve folik asit eksikliği sonucu oluşan anemi tablosudur. Eritrosit ortalama korpusküler volüme artması ile karakterizedir. Dermatolojik muayenesinde atrofik glossit bu anemi için tipiktir ve sıklıkla buna nörolojik bulgular eşlik eder.<sup>1</sup>

---

Doç. Dr. Demet Kartal *Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kayseri.*

E-Posta: demetkartalhotmail.com

**Fanconi aplastik anemisi;** Fanconi Anemisi, klasik olarak ilerleyici kemik iliği yetmezliği, konjenital anomaliler yanında solid tümörler ve lösemi gelişme eğilimi ile tanımlanmaktadır. Kemik iliği yetmezliği aplastik anemiye ilerler. Yetersiz lokosit enfeksiyonlara meyil yaratırken, eritrosit azlığı anemi olarak adlandırılır. Trombosit eksikliği ise kanama eğiliminde artış olarak ortaya çıkar. Major anomalilerin başında radiusun tek veya iki taraflı anomalileri görülürken minör anomaliler arasında yaygın pigment anomalileri ve hipoplastik tenar yapı görülür.

Lösemiler genellikle akut miyeloid lösemi şeklinde prezente olurken nadiren akut lenfoblastik olguları bildirilmiştir. Solid tümörler genellikle yassı epitel hücreli karsinomlar şeklindedir, özellikle baş-boyun ve kadın genital bölge tümörleridir. Bazı hastalarda klinik ek bulgular görülmeyebilir. Tanı kromozom kopma kırılma testi ile konur.<sup>2</sup>

**Orak hücreli anemi;** kalıtsal bir kan hastalığıdır. Hemoglobinin B zincirindeki 6.pozisyonundaki glutamik asit yerine valin geçmesi sonucu oluşur. Orak hücreli anemide, deoksijenasyon durumunda HbS'in polimerizasyonu ve eritrositlerde oraklaşma olur. Esnekliğini kaybetmiş olan bu hücreler kapiller yatakları kolaylıkla geçemez. Bu durum hemolize ve kan akımının engellenmesine yol açar. Bu iki mekanizmanın sonucunda aplastik kriz, inme, bacak ülseri gibi klinik bulgular gelişir.<sup>3,4</sup>

**Trombositopeni;** trombositopeni birçok nedene bağlı olarak oluşabilir. Etiyolojiye bağlı olmaksızın minör travma ile veya spontan oluşan peteşi, purpura, ekimoz, hematoma ve hemorajik bül görülebilir.

**Hipereozinofili;** Hipereozinofilik sendrom (HES) eozinofil aşırı üretimi ile çevresel kanda ve dokularda eozinofili, bir çok uç organda hasar oluşturabilen heterojen bir bozukluktur. Uç organ hasarları eozinofilik infiltrasyona ve salınan mediatörlere

bağlı olarak oluşur. Tanı kriterleri Çevresel kanda eozinofilinin (>1500/µL) altı aydan daha uzun sürmesi,

2. Eozinofili için başka bir nedenin olmaması

3. Uç organ hasarı veya fonksiyon bozukluğunun olmaması

Klinikte ürtiker anjiödem şeklinde veya şiddetli atopik dermatit tablosu oluşabilir.

## Koagülopatiler

a) Herediter koagülopatiler ( FV Leiden eksikliği, protrombin mutasyonu, protein S eks, ork hücreli anemi

b) Akkiz koagülopatiler (Varfarine bağlı nekroz, antifosfolipid sendromu, TTP, krioglobulinemi)

Koagülopatiler klinikte peteşi, purpura, ülser, livedo retikularis, livedoid vaskülopatiyeye neden olabilir.<sup>5</sup>

Maliniteler; hematolojik maliniteler çok geniş kutanöz bulgularla karşımıza gelebilir. Klinik tablolar klasik olarak 2 grupta değerlendirilmektedir,

## 1. Malin Hematolojik Hücrelerin Dokuyu Direkt İnfiltrasyonu ile Oluşan Spesifik Lezyonlar

a) Lösemia kutis; sıklıkla akut myeloid lösemiye bağlı oluşur. Klinikte papül, makül, purpura ve ülsereler şeklinde görülür. Ağrı ve hassasiyet nadirdir.<sup>6</sup>

## 2. Non spesifik lezyonlar

a) Nötrofilik dermatozlar (Sweet sendromu, pyoderma gangrenozum, nötrofilik ekrin hidradenit)

b) Paraneoplastik vaskülit

c) Diğer paraneoplastik durumlar (eritema nodozum, paraneoplastik pemfigus, reaktif granulomatöz dermatit)

d) Enfeksiyonlar

## Kaynaklar

1. Chi A, Neville BW, Krayner JW, Gonsalves WC. Oral manifestation of systemic disease. *Am Family Physician* 2010; 82: 1381-1388.
2. APAK, Hilmi. "Fanconi aplastik anemisi." *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences* 5.1 2009; 28-35.
3. Serjeant GR. Sickle-cell disease. *Lancet* 1997; 350: 725-730.
4. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. *Lancet* 2004; 364: 1343-1360.
5. Dabiri G, Damstetter E, Chang Y, Baiyee Ebot E, Powers JG, Phillips T. Coagulation disorders and their cutaneous presentations: Diagnostic work-up and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 795-804
6. Li AW, Yin ES, Stahl M. ve ark. The skin as a window to the blood: Cutaneous manifestations of myeloid malignancies. *Blood Rev* 2017; 31: 370-388.

## İç Hastalıkları ve Dermatoloji

# Yaşa ve Şiddete Göre Akne Tedavisi

İlknur Kıvanç Altunay

### Giriş

Akne pilosebace birimin kronik yangısal bir hastalığıdır. Esas olarak adölesan döneminde hastalığı olmakla birlikte yenidoğan'dan geç erişkin dönemi'ne dek yayılan yaşam periyodunda akneyi görmek mümkündür. Aknenin gelişimi 4 ana mekanizmaya bağlıdır : Hipersebore, epitelial hiperproliferasyon, follikül içinde propionibacterium acnes aktivasyonu ve inflamasyon. Androjenler, peroksizom- proliferatör aktive reseptör ligandları ( PPAR ) , hormonal ve non-hormonal aktiviteli regülatuar nöropeptitler ve çevresel faktörler hipersebore, seboglandular duktus ve akroinfundibulum içinde epitelial hiperproliferasyona ve böylece pro-inflamatuar kemokin ve sitokinlerin ekspresyonuna yol açarak aknenin tipik komedon ve inflamatuvar lezyonlarının oluşumuna yol açar.<sup>1,2</sup> Bir yandan çoklu patofizyolojik mekanizmaların varlığı, diğer taraftan hastalığın geniş bir yaş spektrumuna yayılması ve klinik sunumlarının çok değişken olması nedeniyle günlük tedavi uygulamalarında tedavi ajanlarını seçerken ya da anti-akne ajanları kombine ederken seçimler oldukça bireysel olmak durumundadır. Bu nedenle akne geliştirilmiş çok sayıda tedavi rehberi vardır.<sup>3,4,5</sup> Patogenetik mekanizmaları hedef alan tedavi ajanlarını (antiseboreik, keratolitik, antiinflamatuvar, vb. ) seçerken yaşı ve akne şiddetini dikkate almak akılcı bir yaklaşımdır. Zira genel olarak belli yaş aralıklarında belli şiddetteki akne tiplerini görmek alışılmıştır. Örneğin neonatal ve erişkin akne tiplerinde komedonal tip yaygın iken, ergenlik dönemi aknesi daha çok şiddetli formları kapsar. Ayrıca bazı ilaçların bazı dönemlerde kullanılması yan etkiler nedeniyle önerilmemektedir. Bu nedenle tedavi rehberleri esas olarak klinik şiddeti ve hasta yaşını göz önünde bulundurarak tedavi yönlendirmesi yapılmaktadır.<sup>3-8</sup>

Aknenin görüldüğü yaşlara bakıldığında pediatrik ve erişkin yaş grubu olarak 2 ana grup belirlenir: Pediatrik grupta neonatal akne (0-6 hafta), infantil akne (6 hafta-1 yaş), çocukluk (1-7 yaş), pre-adölesan (7-12 yaş), adölesan (12-19 yaş) evreleri yer alırken, post-adölesan/erişkin akne (>25 yaş) persistan ve geç ortaya çıkan erişkin akne olarak sınıflandırılır. Farklı yaşlarda farklı etiyopatogenetik faktörler ağırlık kazanmaktadır. Örneğin son yıllarda erişkin akne hormonal faktörlerden ve insülin direncinden söz edilmeye başlanması gibi.<sup>9</sup>

Akne şiddetini değerlendirmek için farklı derecelendirme sistemleri önerilmiş ise de en pratik olanı hafif, orta şiddetli, şiddetli olarak ayırmaktır. Bazı klinisyenler 1-4 arası derecelendirme yapar: Klinikteki karşılıkları mevcut lezyon predominansına göre komedonal , papülopüstüler ve nodüler ve skarların da eşlik ettiği konglobat akne 'dir.<sup>1,10</sup> Bazı algoritmalarda bu tiplere kullanılmış ve her aşamada hangi tedavi ajanlarının kullanılması gerektiği belirlenmiştir. Gerek pediatrik gerekse erişkin tipi akneler için bu şiddet teması

---

Prof. Dr. İlknur Kıvanç Altunay *Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.*

E-Posta: derma14@tnn.net

öngörülerek tablonun klinik ağırlığına göre tedavi düzenlenebilir. Temel olarak farklı ülkelerin geliştirdikleri farklı tedavi algoritmaları her yaş için bu şiddete göre düzenlenmekle birlikte hepsi için ortak genel prensipler mevcuttur.<sup>1-6,8,11</sup> Bu genel ilkeler şöyle sıralanabilir:

1- Hastalık multifaktöryel olduğu için çoğu vakada kombinasyon tedavisi en mantıklı yaklaşımdır. Topikal retinoid+topikal antibiyotikli bir ajan çoğu akne için ilk seçilecek tedavidir. Bunun 2 istisnası hafif-komedonal ve şiddetli aknedir. İlkinde tek başına retinoid , diğerinde ise oral isotretinoin öncelikli seçimdir. Oral izotretinoin dışındaki tüm topikal ajanlar pediatrik akne de dahil tüm yaşlarda kullanılabilir.<sup>12</sup>

2- Antibiyotik direnci bir sorun olduğundan bunu önlemek için hem topikal hem de sistemik antibiyotikler için monoterapiden kaçınmalıdır. Orta şiddetli akne de topikal antibiyotik benzoil peroksit ve/veya retinoidle kombine edilmelidir. Sistemik antibiyotikler daha ciddi vakalar için saklanmalı ve kullanım süresi sınırlanmalıdır. 8 yaş altı tetrasiklin ve türevleri tercih edilmez.

3- Şiddetli aknelerde sistemik retinoidler gerekli tedbirler alınarak öncelikli düşünülmelidir.

4- Hormonal tedavi hiperandrojenizmi ya da normal hormon düzeyleri olan postmenarş ya da premenopozal kadınlarda orta-şiddetli akne de diğer ajanlarla birlikte kullanılabilir. Hormon bozukluğu saptanmış ise prepubertal akne için de geçerli bir tedavidir.

Bu genel ilkeler dışında sistemik retinoidlerin kullanıldığı tek tük ciddi-nodüler akneli infantil vaka raporları ve prepubertal ciddi akne hastaları literatürde mevcuttur.

Klasik tedaviler dışında adölesan ve erişkin aknelerde skarları azaltmak ya da tedaviyi hızlandırmak üzere yüzeysel peeling yöntemleri, komedonal ekstraksiyon, nodüller için intralezyoner kortikosteroid tedavileri her çeşit akne evresi için uygulanabilir. Fotodinamik tedavi, lazer tedavisi ,mikrodermabrazyon vb. gene bu tür aknelerde yardımcı tedaviler kategorisinde değerlendirilmelidir. Pulse-dye lazer tedavisi, glikolik asit ve salisilik asit peeling'lerinin rutin akne tedavisinde kullanılmaları için yeterli kanıt olmadığı da göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>3</sup>

## Kaynaklar

1. Gollnick HP, Bettoli v, Lambert. ve ark. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients J Eur Acad Dermatol Venereol 2016; 30: 1480-90.
2. Moradi Tuchayi S, Makrantonak E, Ganceviciene R, Dessinoti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. Nat Rev Dis Primers. 2015; 1: 15029.
3. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ. ve ark. Guidelines of care for the management of acne vulgaris.. J Am Acad Dermatol. 2016; 74: 945-973
4. Yeo L, Ormerod AD. Treatment of acne in children. Am J Clin Dermatol 2014; 15: 77-86.
5. Seitee S, Caixeta C, Towersey L. Large-scale survey to describe acne management in Brazilian clinical practice. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2015;



8: 571-577

6. Dréno B, Layton A, Zouboulis CC. ve ark. Adult female acne: a new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: 1063-1070.
7. Que SK, Whitaker-Worth DL, Chang MW. Acne: Kids Are Not Just Little People, *Clin Dermatol.* 2016; 34: 710-716.
8. Addor FA, Schalka S. Acne in adult women: epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol* 2010; 85: 789-795.
9. Addor FA, Schalka S. Acne in adult women: epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2010; 85: 789-795.
10. Di Landro A, Cazzaniga S, Cusano F. ve ark. Adult female acne and associated risk factors. results of a multicenter case-control study in Italy. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 1134-1141
11. Konger N, Kumar C. A clinico-pathologic study of adult acne: Is it different from adolescent acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78: 335-341.
12. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C. ve ark. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics.* 2013; 3: S163-186.

## *Yazar İndeksi*

- Adışen E:** Sikatrisyel Alopesi Tedavisinde Algoritmik Yaklaşım.163
- Akdeniz S:** Mukoza Dermatoskopisi.136
- Aktaş A:** Gastrointestinal Sistem.259
- Akyol M:** Epidermolizis Bülloza: Hasta Yönetimi.209
- Altınar D:** Saçlı Deri Dermatoskopisi.128
- Altunay İ:** Yaşa ve Şiddete Göre Akne Tedavisi.267
- Artüz F:** Mastositozlar: Hasta Yönetimi.215
- Aydın F:** Vitiligo: Hasta Yönetimi.225
- Canpolat F:** Tırnak Dermatoskopisi.140
- Dereli T:** HIV İnfeksiyonunda Deri Bulguları.173
- Derviş E:** Oral mukoza: Hasta Yönetimi.29
- Dicle Ö:** HPV İnfeksiyonu: Hasta Yönetimi.189
- Dilek N:** Kronik Vasküler Hastalıklar.250
- Doğan B:** İlaç Reaksiyonları Tanısında Algoritmik Yaklaşım.49
- Doğramacı AÇ:** Yüz Bölgesi: Ayırıcı Tanı.13
- Engin B, Oba MÇ:** Biyolojik Tedavilerin Geleceği.101
- Engin B, Özkoca D:** Atipik Nevüslerde Dermatoloji.119
- Ertam İ:** Liken Sklerozus: Hasta Yönetimi.239
- Göktay F:** Tırnak Mantarı Tedavisinde Başarısızlık ve Çözümleri.170
- Gönül M:** Biyolojik Tedavinin Bugünü.94
- Gül Ü:** Kronik Kaşıntı: Hasta Yönetimi.234
- Kaçar N:** Yüz Bölgesi: Hasta Yönetimi.17
- Kapıcıoğlu Y:** Çocuk Psoriasis Yönetimi.110
- Karadağ AS:** İlaç Reaksiyonları Hasta Yönetimi.53
- Karakuzu A:** HSV İnfeksiyonu Hasta Yönetimi.192
-

- 
- Kartal SP:** Atopik Dermatit.37
- Kartal D:** Hematopoietik Sistem.264
- Kavala M:** Pemfigoidlerde Sınıflandırma.79
- Küçüköğlü R:** Pemfigoidlerde Klasik Tedavi.87
- Mat MC:** Pemfiguslu Hasta Takibi.65
- Nursel D:**Kronik Vasküler Hastalıklar.250
- Özkaya E:** Kronik El Ekzemasını Çözümlede Yama Testinin Rolü.63
- Öztürkcan S:** Sık Görülen Kıl Şaftı Bozuklukları.150
- Solak N:** Sifiliz: Hasta Yönetimi.179
- Topal Günaştı S:** Vasküler Malformasyonlar: Hasta Yönetimi.221
- Türkoğlu Z:** Hidradenitis Süpürativa.195
- Yalçın B:** Alopesia Areata Tedavisinde Algoritmik Yaklaşım.159
- Yaylı S:** Pemfigus Tedavisinde Klasik Tedavi.73
- Yazganoğlu D:** Endokrin Sistem.244

## **Konu İndeksi**

- Alopesia Areata Tedavisinde Algoritmik Yaklaşım. *Yalçın B.159*
- Atipik Nevüslerde Dermatoloji. *Engin B, Özkoca D.119*
- Atopik Dermatit. *Kartal P.37*
- Biyolojik Tedavilerin Geleceği. *Engin B, Oba MÇ.101*
- Biyolojik Tedavilerin Bugünü. *Gönül M.94*
- Çocuk Psoriasis Yönetimi. *Kapıcıoğlu Y.110*
- Endokrin Sistem. *Yazganoglu D.244*
- Epidermolizis Bülloza: Hasta Yönetimi. *Akyol M.209*
- Gastrointestinal Sistem. *Aktaş A.259*
- Hematopoietik Sistem. *Kartal D.264*
- Hidradenitis Süpürativa. *Türkoğlu Z.195*
- HIV İnfeksiyonunda Deri Bulguları. *Dereli T.173*
- HPV İnfeksiyonu: Hasta Yönetimi. *Dicle Ö.189*
- HSV İnfeksiyonu: Hasta Yönetimi. *Karakuzu A.192*
- İlaç Reaksiyonları: Hasta Yönetimi. *Karadağ AS.53*
- İlaç Reaksiyonları Tanısında Algoritmik Yaklaşım. *Doğan B.49*
- Kronik El Ekzemasını Çözümlemede Yama Testinin Rolü. *Özkaya E.63*
- Kronik Kaşıntı: Hasta Yönetimi. *Gül Ü.234*
- Kronik Vasküler Hastalıklar. *Dilek N.250*
- Liken Sklerozus: Hasta Yönetimi. *Ertam İ.239*
- Mastositozlar: Hasta Yönetimi. *Artüz F.215*
- Mukoza Dermatolojisi. *Akdeniz S.136*
- Oral Mukoza: Hasta Yönetimi. *Derviş E.29*
-

---

Pemfigoidlerde Klasik Tedavi. *Küçüköglü R.87*

Pemfigoidlerde Sınıflandırma. *Kavala M.79*

Pemfiguslu Hasta Takibi. *Mat MC.65*

Pemfigus Tedavisinde Klasik Tedavi. *Yaylı S.73*

Saçlı Deri Dermatoskopisi. *Altın D.128*

Sık Görülen Kıl Şaftı Bozuklukları. *Öztürkcan S.150*

Sifiliz Hasta Yönetimi. *Solak N.179*

Sikatrisyel Alopesi Tedavisinde Algoritmik Yaklaşım. *Adışen E.163*

Tırnak Dermatoskopisi. *Canpolat F.140*

Tırnak Mantarı Tedavisinde Başarısızlık ve Çözümleri. *Göktay F.170*

Ürtiker: Hasta Yönetimi. *Şentürk N.42*

Vasküler Malformasyonlar: Hasta Yönetimi. *Topal Günaştı S.221*

Vitiligo: Hasta Yönetimi. *Aydın F.225*

Yaşa ve Şiddete Göre Akne Tedavisi. *Altunay İ.267*

Yüz Bölgesi: Ayırıcı Tanı. *Doğramacı ÇA.13*

Yüz Bölgesi: Hasta Yönetimi. *Kaçar N.17*

---

---

---