

# Kadınlarda Deri Yaşlanmasına Karşı Stratejiler

Ümit UKŞAL\*

\*Prof.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, KAYSERİ

Deri yaşlanması, genetik faktörlerle kontrol edilen içsel kronolojik yaşlanma ile çevresel faktörlerin birlikte oluşturduğu karmaşık ve ilerleyen bir süreçtir. Normal insan hücrelerinde genetik olarak belirlenen telomeraz aktivitesi ve telomer uzunluğu ile yaşlanma arasında hücre düzeyinde bir bağlantı vardır ve telomeraz aktivitesinin artırılması biyolojik yaşlanma saatini durdurabilir.<sup>1,2</sup> Yaşlanma süreci üzerindeki en önemli dış etken ultraviyole ışınları (UV) ve buna bağlı olarak gelişen fotoyaşlanmadır. Minimal eritem dozunun 1/100 kadar altındaki UV ışınları dahi derideki aktivator protein 1 (AP-1) üzerinden dermiste bulunan üç metalloproteinazı artırır. Bu metalloproteinazlar, kollajenaz, gelatinaz ve stromelin olup bu enzimlerdeki artış ultraviyoleye bağlı dermal kollajen ve elastinin azalmasına ve bozulmasına neden olur.<sup>3,4,5</sup> UV etkisiyle epidermiste de hücre düzeyinde büyüme, diferansiyasyon ve immün hücrelerde değişiklikler oluşur.<sup>6</sup> Ayrıca, nükleer retinoid reseptörlerinin azalması veya kaybolması ile fonksiyonel A vitamini eksikliği ve buna bağlı fotoyaşlanma ortaya çıkar.<sup>7</sup>

Deri yaşlanmasında sigaranın olumsuz etkileri de UV'nin zararları ile benzer bir mekanizma gösterir. İçilen sigara miktarı ve kullanım süresine bağlı olarak metalloproteinazların artışı ve sonuçta hem kollajen ve elastinde hem de asit mukopolisakaritlerin oluşumunda bozulma sonucu dermis daha ince ve zayıf bir hal alır.<sup>8</sup>

Yaşlanan deride, epidermis ve dermis inceler, pigmentasyon düzensizleşir ve yer yer hipo-hiperpigmente görülür, dermis de inceler ve gevşek bir hal aldığı için kırışıklar ve sarkmalar oluşur, lentiginler, efelid benzeri kahverengi pigmentasyonlar, seboreik keratozlar saptanır. Deri altı yağ dokusu azaldığı için alttaki damarlar daha belirginleşir. Sebum salgısı azaldığı için deri kuru ve donuk bir görünümde dir.

UV ışınları, sigara kullanımının yanı sıra düzensiz beslenme, ilaç, alkol ve madde bağımlılıkları, hormonal düzensizlikler, metabolik ve diğer sistemik hastalıklar ve stres de deri yaşlanmasını hızlandırır.

Kronolojik ve içsel yaşlanma için günümüzde ilerleyen genetik ve moleküler düzeyde çalışmalara karşın henüz somut bir katkı veya önlem mevcut değildir. Deneysel çalışmalar ve moleküler genetikteki ilerlemeler belki gelecekte gençlik pınarı efsanesinin gerçekleşmesini sağlayabilecektir.

Günümüzde deri yaşlanmasına karşı alınabilecek önlemler şu ana başlıklar altında toplanabilir:

- 1.Fotoyaşlanmaya karşı alınacak önlemler
- 2.Oksidatif strese karşı yerel ve sistemik antioksidanlar
- 3.Beslenmenin yaşlanmaya karşı korunmadaki rolü
- 4.Hormon replasmanı ve etkileri
- 5.Alfa hidroksi asitlerin kullanımı(Kimyasal peelingler)
- 6.Dolgu maddeleri ve Botox
- 7.Fototerapi ve laser tedavileri
- 8.Mezoterapi
- 9.Estetik cerrahi girişimler.

## Fotoyaşlanmaya Karşı Önlemler

Güneş ışınlarına karşı yüksek faktörlü gün örtüleri (sun screen) kullanımı, kapalı giysiler, geniş kenarlı şapka ve koyu renk camlı güneş gözlüklerinin kullanımı ve yaz aylarında öğle saatlerinde olabildiğince kapalı mekanlarda bulunmak önerilir. Koruyucu kremler en az 30 faktör (SPF-sun protection factor) veya daha yüksek korumalı olmalı, güneşe çıkmadan en az 20 dakika önce açık deri bölgelerine sürülmeli ve her üç saatte bir yenilenmelidir.<sup>9</sup> Gün örtülerinin korumasının ne denli yüksek faktörlü olursa olsun sınırlı olduğu, özellikle deri tipi I-II-III olan açık tenli ve açık renk gözü olanların güneşte kalma sürelerini olabildiğince kısa tutmaları önerilir. Bulutlu havalarda da ultraviyole hasarının devam ettiği, rüzgarlı ve serin ortamlarda güneş yanıkları ve fotoyaşlanma riskinin sürdüğü konusunda kişiler uyarılmalı ve kümülatif ultraviyole etkisinin kanserojen etkisi konusunda toplum bilincini artıracak yayınlar yapılmalıdır.<sup>10,11</sup>

Fotoyaşlanmanın hasarlarına karşı topikal retinoidlerin kullanımının etkinliği birçok araştırma ile kanıtlanmıştır. Topikal tretinoin %0.1-%0.025 arasında farklı konsantrasyonlarda uygulanabilir. Hasta uyumunu zorlaştıran en önemli yan etki lokal irritasyondur. Bu nedenle uygulamalar en düşük konsantrasyonlarla ve gece başlanmalı ve deride olumlu etki sağlanabilmesi için uygulamanın aylarca sürmesi gerektiği vurgulanmalıdır. Topikal tretinoin fotoyaşlanmaya karşı erken, orta ve geç dönemde farklı etkiler sağlar. Erken dönemde epidermiste olumlu etkiler saptanır; stratum korneum daha yoğunlaşır. Uygulama sürdürülürse dermal değişiklikler ve solar kırışıklarda azalma gözlenir. Yirmi dört aydan sonra kollajende belirgin düzelme saptanır, epidermal ve dermal münin artar, epidermal melanin azalarak deri rengi daha homojen bir görünüm alır.<sup>12-14</sup>

### Antioksidanlar

Oksidatif stres ve serbest radikallerin neden olduğu doku hasarının anlaşılmasından bu yana hem sistemik hem de topikal antioksidanlar giderek artan biçimde kullanım alanı bulmaktadır. Antioksidanlar içinde en çok kullanılanlar: Vitaminler (E, C, B5-pantotenik asit, B6-piridoksin), likopen, selenyum, krom, alfa-lipoik asit, *vinpocetine*, DMAE (dimetil amino etanol), asetil-L-karnitin, koenzim-Q-10, sistein, prosistein, NADH (nikotinamid adenin di nükleotid) gibi doğal antioksidanlar ve birçok sentetik antioksidanlar: BHT (butylated hydroxytoluene), *ethoxyquin* gibi maddelerdir. Sentetik antioksidanlar yan etkilerinden dolayı fazla kullanım alanı bulmamıştır. Antioksidanlar içinde en çok kullanılanlar E ve C vitaminleridir. Yerel kullanılan tokoferol sorbat fotoyaşlanmaya karşı koruyucudur. Gün örtülerine ilave edilen E ve C vitaminleri ultraviyoleye karşı koruma etkisini önemli ölçüde artırır. C vitamini lipid peroksidasyonunu hızlandırarak antioksidatif etki sağlar. Günlük 50-70 mikrogram selenyum sistemik olarak kullanıldığında antioksidan etki sağlar. DMAE hem sistemik hem de yerel kullanılabilen bir antioksidandır. Yerel kullanımının lentigolara etkili olduğu saptanmıştır. Antioksidanların çoğu doğal besin maddelerinde (yeşil sebzeler, domates, bazı balık etleri, meyveler, yeşil çay) bulunur. Doğal ve dengeli beslenme ile yeterli antioksidanlar sağlanabilir.<sup>15-19</sup>

### Beslenme

Doğal, vitaminlerden ve antioksidanlardan zengin, dengeli beslenmenin yanı sıra günlük kalori miktarının azaltılmasının yaşlanmayı geciktirme konusunda katkı sağladığı belirtilmektedir. Diyet prensibi malnutrisyon olmaksızın kalori azaltılmasıdır.<sup>18,19</sup>

### Hormon Replasmanı

Pubertede başlayıp menapoza karşı süren hormonlar deriyi yaşlanmanın etkisinden önemli ölçüde korurlar.

Sebum salgısı, transepidermal su kaybına karşı deriyi korur. Doğal nemlendirme faktörleri, lipid manto derinin düzgün, parlak, sağlıklı görünümüne katkıda bulunur. Pregnenolon, estrogen, progesteron, testosteron ve DHEA (dehidroepiandrosterone), steroid hormonlar, büyüme hormonu ve melatonin gibi hipofiz kökenli hormonlar yaşla ve kadınlarda menapozdan sonra azalmaya başlarlar. Uyku bozuklukları, hatırlamada güçlük, kemik dansitesinde ilerleyici karakterde azalma, sıcak basmaları, sinirlilik gibi yaşam kalitesini bozan birçok belirti değişik şiddette ortaya çıkarken, deride kuruluk, kırışıklarda artma, sarkmalar gibi belirtiler, bazen da hirsutizm ve androjenetik alopesi gibi hiperandrojenizm bulguları yakınmalara eklenir. Hormon replasmanı tedavisi (HRT) dikkatli klinik ve laboratuvar izlemelerinin yapılması koşulu ile postmenapozal yaşam kalitesini iyileştirir, aynı zamanda deri yaşlanmasına karşı da yararlı olur. HRT alan ve almayan kadınlarda derinin fizyolojik parametreleri (sebum, pH, korneosit sayısı, transepidermal su kaybı) karşılaştırıldığında sebum miktarının HRT grubunda anlamlı derecede arttığı saptanmıştır.<sup>20</sup>

### Alfa Hidroksi Asitler (Kimyasal Peelingler)

Alfa hidroksi asitler özellikle fotoyaşlanma üzerinde olumlu etkiler sağlayan glikolik, laktik, sitrik asit gibi maddelerdir. Bu asitler %20-70 arasında değişen konsantrasyonlarda deriyi uygulandıkları zaman epidermoliz ve papiller dermiste asit mukopolisakaridlerde artış, elastik liflerde kalitatif düzelme ve kollajen liflerin yoğunluğunda artış sağlarlar.

Epidermal ve dermal değişiklikler derinin daha düzgün görünümünü sağlar ve güneş ışınlarına bağlı kırışıklarda ve lekelerde azalma elde edilir.<sup>21,22</sup>

### Dolgu Maddeleri ve Botox

Sıgır kollajeninin kırışıklık için dolgu maddesi olarak kullanımı deri yaşlanması tedavilerinde yeni bir çığır açmış bunu alerji riski kollajenlerden çok daha düşük olduğu için kullanımda kolaylık sağlayan sentetik hyaluronik asit deriveleri (hyaluronan) izlemiştir. Dolgu maddeleri özellikle göz çevresi kırışıklarının düzeltilmesi amacı ile 30 g inceliğinde iğne ile dermise noktasal veya sürekli enjeksiyon tekniği ile enjekte edilerek aylarca süren bir düzelme sağlanmaktadır. Enjeksiyonların 6-10 ay aralarla yinelenmesi gerekmektedir, ancak yinelenen enjeksiyonlarda herhangi bir duyarlanma söz konusu olmadığı için sağlık açısından risk taşımamaktadır. Kollajen veya hyaluronan enjeksiyonlarının yararlı olup olmayacağı, kırışık bölgesinin parmakla gerildiği zaman düzleşip düzleşmemesi ile basitçe saptanabilir.<sup>23,24</sup>

Yüz kaslarında mimiklere bağlı olarak oluşan dinamik kırışıklar için dolgu maddeleri etkin olmadığı için mimik

kaslarında geçici felç oluşturan botulinum toksini kullanılmaktadır. Steriliteye dikkat edilerek yüz kaslarının belirli noktalarına 2-6 ünite enjekte edilen botulinum toksini yüz kaslarının alttaki dokulara yapışma yerlerinde oluşan derin alın çizgileri, glabellar bölge, göz ve ağız çevresi kırışıklarında birkaç gün sonra başlayan ve 6-8 ay süren önemli bir düzelme sağlamaktadır.<sup>25,26</sup> Tekniğin uygun olmamasına bağlı geçici asimetri ve kas güçsüzlüğü, elektropiyon ve kaşların aşırı derecede yukarı kalkması gibi olası yan etkiler yeterli deneyim sahibi ve yüz kaslarının anatomisini çok iyi bilen hekimler için sakınca oluşturmaz. Dolgu maddeleri, kalıcılık süresi daha uzun olan gore-tex ve otolog yağ transplantasyonları şeklinde uygulanmakla birlikte bu uygulamalar ameliyathane koşulları ve cerrahi deneyim gerektirmektedir.<sup>27</sup>

### Fototerapi ve Lazer Uygulamaları

Farklı ışık kaynakları kullanılarak yapılan fotorejuvenasyon tedavileri kozmetik uygulamalar arasında yer almakla birlikte kontrollü çalışmalar olmadığı için etkinliği konusunda kesin bir şey söylemek şu an için olanaksızdır. Karbondioksit ve Erbium-yag laser kullanılarak yapılan yüzey yenileme tedavileri pahalı, genel anestezi gerektiren ve operasyon sonrası özel bakım gerektiren yöntemlerdir.<sup>28</sup>

### Mezoterapi

Farmasötik ve homeopatik bitki ekstraktları ve vitaminlerin mezodermal bölgeye uygulanan çok sayıda enjeksiyonları kozmetik uygulamalar arasındadır.

### Estetik Cerrahi Girişimler

Lazer uygulamaları, otolog yağ transplantasyonlarının yanı sıra yaşlanma ile oluşan göz altı torbalarının alınması, çene altında biriken yağ dokusunun giderilmesi, sarkan göz kapaklarının ve diğer sarkmaların cerrahi olarak giderilmesi de yaşlanma ile oluşan yorgun yüz ifadesinin düzelmesi ve daha genç bir görünüme kavuşmayı sağlar.

Kadınlarda deri yaşlanmasına karşı stratejilerin temelinde:

-Sigara kullanılmaması

-Güneş ışınlarından korunma ve solaryum uygulamalarının sınırlı olması

-Vitamin ve antioksidanlardan zengin doğal ve düşük kalorili diyet

-Bilinçli deri bakımı (nemlendirme, koruma ,gerekirse peeling),

-Düzenli fiziksel egzersiz ve stresle başa çıkabilme

-Deri yaşlanması konusunda daima dermatologlarla bilgi alışverişi vardır.

### KAYNAKLAR

1. Bodnar AG, Quillet M, Frolkis M. Extension of life span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 1998;279:349-52.
2. Osiewacz HD. Genetic regulation of aging. *J Mol Med* 1997;75:715-27.
3. Fisher GJ, Data SC, Talwar HS et al. Molecular basis of sun-induced premature and retinoid antagonism. *Nature* 1996;379:335-9.
4. Fisher GJ, Wang ZQ, Data S et al. Pathophysiology of premature aging induced by ultraviolet light. *New Eng J Med* 1997;337:1419-28.
5. Chung JH, Kang S, Varani J et al. Decreased extracellular-signal-regulated kinase and stress-activated MAP kinase activities in aged human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2000;115:177-82.
6. Bernstein EF, Chen YQ, Tamai K et al. Enhanced elastin and fibrillin gene expression in chronically photodamaged skin. *J Invest Dermatol* 1994;103:182-6.
7. Wang Z, Boudjelal M, Kang S et al. Ultraviolet irradiation of human skin causes functional vitamin A deficiency, preventable by all-trans retinoic acid pretreatment. *Nat Med* 1999;5:18-22.
8. Demierre MF, Brooks D, Koh HK et al. Public knowledge, awareness, and perceptions of the association between skin aging and smoking. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:27-30.
9. Bernerd F, Vioux C, Asselineau D. Evaluation of the protective effect of sunscreens on in vitro reconstructed human skin exposed to UVB or UVA irradiation. *Photochem Photobiol* 2000;71:314-20.
10. Duthie MS, Kimber I, Norval M. The effects of ultraviolet irradiation on the human immune system. *Br J Dermatol* 1999;140:995-1009.
11. Chung JH, Hanft VN, Kang S. Aging and photoaging. *JAAD* 2003;49(4):690-7.
12. Skula-Gibbs S, Uptmore D, Otillar L. Retinoids. *JAAD* 2004;50(3):405-15.
13. Fischer GJ, Data SC, Talwar HS, Wang ZQ et al. Molecular basis of sun-induced premature skin aging and retinoid antagonism. *Nature* 1996;379:335-9.
14. Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Photoaging and topical tretinoin: therapy, photogenesis and prevention. *Arch Dermatol* 1997;133:1280-4.
15. Nachbar F, Korting HC. The role of vitamin E in normal and damaged skin. *J Mol Med* 1995;73:7-17.
16. Darr D, Dunston S, Faust H. Effectiveness of antioxidants (vit C and E) with and without sunscreens as photoprotectants. *Acta Derm Venereol* 1996;76:264-8.
17. Gendler EC. Topical treatment of the aging face. *Dermatol Clin* 1997;15:561-7.
18. Oddos T, Bertin C, Robert A, Fournier M. Anti-aging efficacy of the combination of dimethylaminoethanol (DMAE) and mineral salts. *JAAD* 2004; 2(50):3.
19. Leyden JL, Zarweck C, Barkovic S, Thomas R. DMA contributes to mildness of a facial cleanser designed for sensitive skin. *JAAD* 2004; part 2: vol 50:3.
20. Uksal Ü, Atasavun Ç, Özçelik S, Utaş S, Ferahbaş A. The effects of hormone replacement therapy on the skin of the postmenopausal women. *J App Cosmetol* 2003(21):71-5.
21. Ditre CM, Griffin TD, Murphy GF et al. Effect of alpha hydroxy acids on photoaged skin: A pilot clinical, histologic and ultrastructural study. *JAAD* 1996;34:187-95.
22. Kligman A. A comparative evaluation of a novel low-strength salicylic acid cream and glycolic acid products on human skin. *Cosmetol Dermatol* 1997; suppl 11.
23. Klein AW. Dilution and storage of botulinum toxin. *Dermatol Surg* 1998;24:1179-80.
24. Carruthers A, Carruthers J. Clinical indications and injection technique for the cosmetic use of botulinum A exotoxin. 1998;24:1189-94.
25. Keen M, Blitzer A, Aviv J, Binder W et al. Botulinum toxin A for hyperkinetic facial lines: result of a double-blind, placebo controlled study. *Plast Reconstr Surg* 1994;94:94-9.
26. Carruthers A, Carruthers J. The adjunctive usage of botulinum toxin. *Dermatol Surg* 1998;24:1244-7.
27. Hary C, Baumann L. A comparison of today's treatment options for soft tissue augmentation. *Skin and Aging* 1999;3:88.
28. Gold MH. Using adapalene and non-ablative laser resurfacing to maintain cosmetic benefits. *J Am Acad Derm* 2004;2(50):3.

**Yazışma Adresi:** Dr. Ümit UKŞAL  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD, KAYSERİ

# Kronik Deri Hastalıklarında Yaşam Kalitesi

Ertuğrul H. AYDEMİR\*

\*Prof.Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, İSTANBUL

HRQL, MOSSF-36, SIP, DLQI, CDLQI, DQLS, Skindex, DSQL, PGI, QOL, PDI, PQOLQ, PLSI, SF-12, BSA,

Gördüğünüz bir sürü kısaltmalar, kodlar, bunlar yaşam kalite indeks adlarının kısaltmaları. Bunların ötesinde onlarca belki de yüzlerce farklı indeksler, bunların birbirleriyle yarışmaları ve benim indeksim hepinizin indeksini döver muhabbetleri ipin ucunu ve bu konunun tadını tuzunu kaçırmış vaziyettedir. Çalışmaların amaçları hastaların gerçekten nelerden ne kadar etkilendikleri değil de kimin ölçeğinin daha duyarlı, daha özgün olduğu şeklinde sürmekte, sonuçlar da bizinkiler XYZ kuesiyonelerine beş basar şeklinde bitmekte ve hastalara ne olduğunu anlamamız mümkün olamamakta, hastalar birer sayı, oranlar ve istatistiksel rakamlar yumağı haline gelmektedirler.

Yaşam kalitesi anlam olarak, fiziksel, sosyal ve psikolojik iyilik halini ifade eden bir kavramdır.<sup>1</sup> Yaşam kalitesi kavramı aşağı yukarı 15 yıldan beri gündemde olmakla birlikte hızlı gelişen bir alan olmuştur ve bu konuda her yıl bin tane kadar yeni yayın çıkmaktadır.<sup>2</sup> Yaşam kalitesi kavramı hızlı gelişmekte ve konunun önemi anlaşılacakla birlikte ölçümlerin nasıl olacağı ve tıbbi araştırma alanındaki yararı ve pratik olarak hastaya yararı konusunda karmaşa ve şüpheli yönler vardır.<sup>2</sup>

Çok kesin ayrımlar olmamakla birlikte yaşam kalitesinin iki işlev alanı vardır:

- Objektif işlerlik durumu.
- Sübjektif iyi hissetme.<sup>2</sup>

Yaşam kalite ölçümlerinin ne kadar sağlıklı olduğu konusunda bir araştırma yapılmış ve çok da parlak sonuçlar vermemiştir.<sup>3</sup> Bulunan 579 yayından rastgele 75 tanesi incelenmiştir. Yalnızca 11 yayında yaşam kalitesi kavramsal olarak tanımlanmıştır (%15). Yalnız 35'inde (%15) hedefler belirlenmiştir. Yalnız 27'sinde kullanılan yöntemin niçin yeğlendiği bildirilmiştir (%36). 71 uygun çalışmanın yalnız 27'si (%36) sonuçları bileşik bir yaşam kalitesi skoruyla vermiştir. Hiçbirinde genel yaşam kalitesi ölçütleriyle sağlıklı ilgili olanlar ayırt edilmemiş ve pek azında hastaların kişisel değerlendirmeleri ele alınmıştır.<sup>3</sup>

Yaşam kalitesi tamamen kişisel bir algılama olup, her hasta kendi sağlık durumunu ve diğer yönlerini en iyi kendi hissettiğinden, bu konuyu dikkate almayan çoğu çalışmanın yanlış yönlendirdiği görülmektedir.<sup>3</sup>

Sağlıklı ölçümler için çeşitli öneriler sunulmaktadır:

-Değişik ölçüm yöntemleri varsa genel kabul görmüş, en iyi olduğu düşünülen ve araştırdığımız hastalığa en uygun olan seçilmelidir.<sup>2-4</sup>

-Hastalığın şiddeti, boyutları, yaygınlığı gibi hastalığın durumunu gösteren objektif ölçüler hastalık yükünü belirlemede yetersiz kalır.<sup>2-4</sup> Ağrı, korku, depresyon, ailevi sorumluluklar, parasal sorunlar, zihinsel ve bedeni kısıtlanmalar gibi psikososyal yaşam kalitesi faktörleri muhakkak değerlendirmeye alınmalıdır.<sup>2</sup>

-Soru formlarındaki fiziksel kısıtlama yanıtları, ölçümlerle yeniden değerlendirilmelidir.

-Sonuçların anlamlılığını arttıracak olan iki yönlü değerlendirmeler yapılmalıdır (Hasta-doktor, hasta-eş vb.).

-Tamamlayıcı olarak hastaların kişisel yorumlarını da alan ölçütler eklenmelidir.<sup>3</sup>

-Kendini iyi hissetme değerlendirmeleri hastalıkla ilgili olmayan psikolojik faktörlerle de etkilenebilir veya zamanla değişime uğrayabilir.<sup>2</sup>

-Yaş, cins, eğitim ve yaşam şekli gibi bazı kişisel özellikler verilen yanıtların niteliğini değiştirebilir. Bu konuda yapılan bir çalışmada şu sonuçlara varılmıştır:

Yaşlı hastalar gençlere göre daha kötü bir yaşam kalitesi (hem fiziksel işlev ve hem de yaşam kalitesi boyutlarında) bildirmiştir.

Erkek hastalar kadınlara göre daha olumlu yaşam kalitesi düzeyleri (değişik yaşam kalitesi boyutları ve mental işlevlerde) bildirmiştir.

Düşük eğitim düzeyli hastalar değişik boyutlarda ve fiziksel işlevlerde daha kötü yaşam kalitesi düzeyleri gösterirken, orta ve ileri düzeyde eğitimliler birbirine yakın değerler vermişlerdir.<sup>5</sup>

Bu konuda çalışma yapacak olanların bu engellerle ve eksikliklerle başa çıkabilmeleri veya çıkamamaları, çalışmaların kalitesini belirleyecektir.<sup>2</sup>

Ayrıntılı ve dikkatlice hazırlanan ve buradaki öneriler ve benzerlerinin de gözönüne alındığı çalışmalar sonucu HRQL= Health Related Quality of Life = Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi kavramı ortaya çıkmıştır.<sup>2</sup> HRQL, hastalığın yükü ve tedavilerin sonuçlarını belirlemede sıkça kullanılan bir ölçüm yöntemidir. Hastalık, sağlık durumu, tedavinin fiziksel, sosyal ve fizyolojik fonksiyonları ve iyi hissetmeyle ilgili ölçümlerin subjektif algılaması olarak tanımlanmıştır.<sup>6,7</sup> HRQL'de skorlar 0-100 arasındadır ve yüksek skor daha iyi sağlık göstergesidir.<sup>6</sup> Bu ölçekler, kişinin toplumdaki uyum ve işlev yeteneğinin de bir göstergesidir (6). Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36) da benzer nitelikte olup 4-16 yaşlarda kullanılır. 8 ana konu çevresinde 36 maddelik (fiziksel işlev, fiziksel rol fonksiyonları, emosyonel rol fonksiyonları, akıl sağlığı, yaşam sevinci, vücut ağrıları ve genel sağlık algılaması) bir ölçümdür.<sup>6,8</sup> SIP= Sickness Impact Profile da erişkinlerde kullanılır.<sup>4</sup> Bu tip genel ölçümler değişik hastalık gruplarının yüklerini kıyaslamada yararlıysa da, deri hastalıklarının birbiriyle kıyaslamak için yeterli ve ayrıntılı değildir, soruların çoğu da dermatolojik hastalıkla ilgili değildir.<sup>4,6</sup> Deri hastalıklarının kendi aralarında kıyaslanması için dermatolojik yaşam kalitesi indeksleri, aynı hastalıktan farklı grupların kıyaslanması istenirse daha özgün yöntemler kullanılır.<sup>4</sup>

Dermatolojiye özgü yaşam kalitesi ölçümleri, deri hastalıklarının fiziksel rahatsızlık, semptomlar, psikolojik iyilik, sosyal fonksiyonlar, kendine bakımı, kendini algılaması, iş ve okul verimi yönlerinden etkilerini belirlemede kullanılan yöntemlerdir.<sup>9,10</sup> Dermatolojik yaşam kalitesi indekslerinde yer alan soruların konuları ise şöyledir:

-Fiziksel belirtiler: Klinisyenlerin gözlemleri ve hasta gruplarının görüşleri alınarak geliştirilmiştir. Ağrı, kaşıntı, hassasiyet, yanma ve kuru deriyi içerir. Esneklik kazandırmak üzere bir de diğer fiziksel belirtiler için nonspesifik bir madde eklenmiştir.

-Günlük Aktiviteler: Saç, bakım, elbise gibi deri hastalıklarından etkilenebilecek aktiviteler ve terleme gibi, deriyi etkileyebilecek aktiviteler bu gruptadır.

-Sosyal aktiviteler ve fonksiyonlar: Deri hastalıkları nedeniyle aksayan, etkilenen sosyal aktiviteler bu gruptadır: Toplumda geçirilen zaman, yeni arkadaş edinme, sosyal durumda düzey kaybı vb. konular vardır.

-İş-Okul: Sosyal işlevlerin bir yansımasıdır. Katılım, iletişim, etkinlik, verim, başarı ve dakiklik konularında sorular vardır.

-Kendini algılama: En önemli gruptur. Görünüşüyle sorun, kızgınlık, sıkıntı, kendine güven eksikliği soruları vardır.<sup>10</sup>

Bunlardan DLQI (Dermatology Life Quality Index), Dermatolojik hastalıkların geneline hitap eden ve birbirleriyle kıyaslanmalarına olanak sağlayan, 10 soruluk bir testtir.<sup>4,6,9</sup> Erişkinlerde kullanılan test, pek değil, birazcık, sıkça, çok sık şeklinde yanıtlarla 0-3 arası değerlendirilir. Maksimum skor 30 olup, değer yükseldikçe bozukluk artar.<sup>6</sup>

Bunun modifiye bir şekli de CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) çocuklarda kullanılır.<sup>4,6</sup>

Erişkinlerde kullanılan Skindex, DQOLS (Dermatology Quality of Life Scales), DSQL (Dermatology Specific Quality of Life Index) gibi testler de vardır.<sup>6,7</sup>

DQOLS 3 bölümde 41 soruluk bir testtir. Değişik deri hastalıkları ve değişik hasta grupları arasında kıyaslamalar yapabilmeye elverişlidir.<sup>7</sup>

DSQL ise 52-53 soruluk bir testtir, 53 soruluk olan özellikle akne için geliştirilmiştir, diğeri ise daha çok kontakt dermatite uygundur. Bu test de tanımlayıcı ve ayırıcı olup, değişik deri hastalıklarını kıyaslamada kullanılabilir.<sup>7</sup>

Skindex'in 61 maddelik şekli, literatür taramaları, hastalar, doktorlar ve hemşirelerle görüşülerek geliştirilmiştir. Skindex 29 ise 61'den psikometrik analizler aracılığıyla çıkarılmış, süzme bir şeklidir. Ek olarak yan etkilerle ilgili bir madde de vardır. Skindex ayırıcı ve değerlendirme amaçlı olup, değişik hasta grupları ve zaman içindeki değişimleri ölçmede yararlıdır.<sup>7</sup>

Tamamlayıcı bir test de PGI (The Patient Generated Index) olup, hastalara kendi sorunlarına göre hastalığın etkisini değerlendirme şansı verir.<sup>4</sup>

Ayrıca her hastalığa göre de yeni testler geliştirilmektedir.

Atopik Dermatit: Erişkin, çocuk ve bebek hastalarda yaşam kalitesi üzerinde önemli olumsuz etkiler yapar.<sup>4,6,11</sup> Erişkinlerde sosyal yaşam, kişisel ilişkiler, cinsel yaşam ve meslek yaşamı olumsuz etkilenir (özellikle el ekzemaları).<sup>11</sup> 239 hastada (4-70 yaş) SF-36, DLQI ve CDLQI ile değerlendirildi. Ayrıca HRQL skorları hastaların kendi şiddet ölçümleriyle, genel toplum skorları ve dermatoloji dışı kronik hastalıkların ve diğer bazı kronik deri hastalıklarının skorlarıyla kıyaslanmıştır. Sonuç olarak AD, yaşam kalitesi belirtileri ve psikolojik iyi hissetme üzerinde önemli etkiye sahip olarak bulunmuştur. Hastalığın şiddeti arttıkça bu bozuklukların da derecesi artmıştır. Cinslere göre bir fark görülmemiştir. Genel topluma göre canlılık, sosyal işlev, ruhsal sağlık yönünden anlamlı bozukluklar görülmüştür. Diyabet, hiper TA gibi diğer kronik hastalıklara göre de akıl sağlığı yönünden, hiper TA'ye göre de sosyal işlevler yönünden daha düşük değerler vermiştir. Psoriasis grubuna göre de fiziksel işlev, yaşam belirtileri, sosyal ve emosyonel işlevler ve akıl sağlığı

alanlarında daha düşük skorlar vermiştir. Diğer kronik hastalıklarla da benzer sonuçlar vermiştir. Bu çalışmanın sonucunda AD'nin diğer kronik hastalıklar kadar yaşam kalitesi indeksinde etkili olduğu, özellikle sosyal işlevler ve psikolojik algılamada etkili olduğu görülmüştür. Bir başka çalışmada 32 hastanın %40'ı sosyal ilişkilerinin olumsuz etkilendiğini söylerken, %78'i hastalıklarından dolayı utandıklarını ve sıkıntılı duruma düştüklerini, %65'i de işlerinin olumsuz etilendiğini bildirmişlerdir. Hastanede yatarak tedavi olan hastalarda yatış ve çıkış değerleri arasında önemli farklar saptanmış, steroidlerle yerel tedavide de özellikle yaşam kalitesi belirtileri ve algılamada önemli değişiklikler saptanmıştır.<sup>4</sup> AD'li çocuklarda fiziksel ve zihinsel verimi de etkiler. AD'li çocuklarda kontrolden çok fazla davranış bozukluğu ve korkaklık ve aşırı bağımlılık göstermişlerdir.<sup>11</sup> AD'li çocukların ailelerinde de olumsuz etkiler görülmektedir, aile aktiviteleri ve ilişkiler bozulur. Aileler bu çocukları zor çocuklar olarak yorumlarlar. Kronik kaşıntının verdiği rahatsızlık, uyku kaybı, yerel ilaçların uygulanma zorlukları ve tedavi maliyetleri nedeniyle ailelerle hastalar arasında sürtüşmeler gelişir.<sup>11</sup> Çok net tanımlanmamış olmamakla birlikte yaşam tarzının ve tatillerin kısıtlanması psikolojik baskılar da aile ilişkilerini yakından etkiler.<sup>11</sup> Aile sorgulamalarının yararı, bağımsız aile skorlamaları yapılabilmesi, çocuğa doğrudan sorulmayan veya yanıt alınamayan psikolojik durum, uyku, oyun, banyo, giyinme gibi konularda en yakınlarından yanıt alınabilir.<sup>4,11</sup> Ergenlikte kendini algılama ve benmerkezcilik artar, başkalarının kendisi hakkındaki düşünceleri önem kazanır ve bu düşüncelerin görüntüsünden çok olumsuz etkilendiğine inanmışlardır. Özgüvenlerini kazanabilmek için de yaşlılarından oluşan bir gruba katılmaya gereksinim duyarlar.<sup>11</sup>

Psoriasis, yaşam kalitesine etkileri en çok çalışılmış olan hastalıklardandır.<sup>1,8,12</sup> Yaşam kalitesi üzerinde çok ciddi bozukluklar yaratır ve çoğu zaman hastalığın şiddetine paralel olmakla birlikte<sup>1</sup> her zaman şiddet ile paralel olmayıp, lezyonların yerleşim yerleriyle de yakından ilgilidir.<sup>1,8,13</sup> Görünür yerlerde olan küçük lezyonlar çok önemli sorunlar yaratabilir ve hastalık yükünü artırır.<sup>1,13</sup> Bununla birlikte stres, kişilik ve çare arayışları da etkilenmeyi değiştirir. Ayrıca yaş, eğitim, ekonomik durum, sosyal olanaklar da etkilenmeyi azaltır veya artırır.<sup>12</sup> Fiziksel ve psikososyal yönleri birbirini çok yakından etkiler.<sup>8</sup> Hastalık kendi yarattığı strese kendi şiddetini artırarak içinden çıkılması zor bir kısır döngü yaratır.<sup>12,13</sup> Psoriasisın yaşam kalitesi üzerindeki etkileri bazen yaşamsal tehlike gösteren hastalıklar kadar güçlü olabilir (diyabet, kalp, kanser vb.).<sup>8,12</sup> Görüntü, kepeklerin dökülmesi, kaşıntı, yanma hissi ve varsa eklem ağrıları önemli ölçütlerdir.<sup>8</sup> Gündelik kişisel aktiviteyi bozar, iş verimini düşürür,<sup>8,12</sup> işe gitmeme, iş bulmanın zorlaşması,<sup>8</sup> sosyal ilişkileri bozar,<sup>1,8,12</sup> fiziksel aktiviteyi (giyinme, soyunma, yıkanma, ulaşım

vb.) bozar,<sup>8</sup> kendini algılama artar,<sup>12</sup> sosyal damgalanma ve toplumdan dışlanma hissi,<sup>8,12,13</sup> özgüven kaybı, hastalığıyla kavga ve kızgınlık, tedaviye ayrılan zaman, emek ve paranın olumsuz etkileri,<sup>8</sup> tedavi olanaksızlıkları<sup>1</sup> ve utanma, sıkılma hisleri, depresyon, anksiyete,<sup>1,8,12</sup> intihar eğilimi,<sup>8,12</sup> alkol sigara, trankilizan, uyku hapi ve antidepresan kullanımı, seksüel aktivitede azalma<sup>8</sup> görülebilen diğer sonuçlardır. Psikolojik bozukluklar remisyonda bile görülebilir, insanların tepkileri ve temastan kaçınmaları bu bozuklukların boyutlarını derinleştirir. Bir psoriasisli hasta "Psoriasisiz bir yaşamı tam olarak bilemiyorum, fakat hayal edebiliyorum, iki kez semptomsuz kaldığımda hapisten kurtulmuş gibi kendimi çok özgür hissetmişim" demmiştir. Aile ve çevresinden çok iyi destek alan hastalarda daha yumuşak tepkiler, daha az psikolojik hasar olabilir.<sup>8</sup>

SF-36 fiziksel ve mental bileşen özel skorlarıyla kanser, kalp hastalıkları, diyabet, hiper TA ve depresyona göre daha kötü derece göstermiştir, bazı çalışmalarda da eşit ve yakın skorlar vermiştir.<sup>8</sup>

Psoriasis için HRQOL, QOL gibi genel, DLQI gibi dermatolojik indeksler ve PDI (Ps. Life Disability Index) ve PQOLQ(Questionnaire), PLSI (Ps. Life Stress Inventory) gibi psoriasisle özgün indeksler de kullanılabilir.<sup>8</sup>

Akneli hastalarda yapılan çalışmalarda çoğu zaman HRQL olumsuz etkilenmiştir, fakat hepsinin kontrolleri olmadığı için kesin yorum zordur.<sup>14</sup> Akne sınırlı bir hastalık olmakla birlikte psikolojik etkileri oldukça fazladır. Görünüşten rahatsız olma ön plandadır, değişik çalışmalarda akne şiddetiyle stress ve anksiyete ilişkisi paralel bulunmuştur. Hatta bazen psoriasisin yarattığı gerginliğin önüne dahi geçebildiği bildirilmiştir.<sup>14</sup> Akne ile psoriasisin kıyaslandığı bir çalışmada aktivite skorları psoriasisle daha yüksek iken, psikososyal skorlar aknele daha yüksek bulunmuştur. Her iki grupta da kadınlarda daha yüksek skorlar saptanmıştır.<sup>9</sup>

Deri kanserlerinin yaşam kalitesini etkilemesinde öncelikle tanı, yani sihirli sözcük "Kanser" kendisi psikolojik bozukluğa neden olur. Etkilenmenin şiddeti bazen hafif olabilirken bazen ölüme düşüncesine götürecek derecede güçlü olabilir. Tedavilerin etkileri de önemlidir ve tedavi seçiminde yaşam kalitesinin de unutulmaması gerekir. Zaman kaybı, gelecek korkusu ve yineleme korkusu, görüntü bozukluğu da önemli etkiler yapar.<sup>15</sup>

Saç dökülmeleri de, saçın dış görünüşteki önemi ve yeri nedeniyle kendine saygıyı olumsuz etkiler, ilişkilerin bozulmasına ve psikolojik bozukluklara neden olur. AGA, AA, kemoterapiye bağlı dökülmeler en sık görülenlerdir. Dökülme sonucu kadınlarda biraz daha fazla olmak üzere kişilik bozuklukları görülür. Saç dökülmeleri kadınları erkeklerden daha fazla etkiler. Kadınlarda günlük davranışlar %80 üzerinde etkilenirken, %72 oranında kendine saygı

azalmış, yarısından fazlası da çekiciliklerinin azaldığını düşünmüşlerdir. Kendine saygı azalması, yaşa bağlı olmaksızın erkeklerde de vardır, fakat çekiciliğin kaybının düşünülmesi ve içe kapanma gençlerde daha fazladır. Beden imaj algılamalarında bozukluk, orta derecede stress görülmekle birlikte erkeklerin çoğunda kişisel işlevlerde kayıp görülmemiştir. Bir çalışmada minoksidil ile tedavi öncesi ve sonrası arasında çok fark olmadığı görülmüştür. Kemoterapötik alopesilerde de benzer sorunlar vardır.<sup>16</sup>

Alopesia areatada da kendine saygı azalması, aile bireyleri ve diğer bireylerle ilişkide zorlaşma görülür. Majör depresyon, anksiyete, sosyal fobi, paranoid bozukluk gibi psikişik bozukluklar vardır. Neden-sonuç ilişkisi iki yönlüdür ve tartışmalı yanları vardır. Gündelik aktiviteleri bozuktur. Yaşam kalitesi çalışmaları azdır.<sup>16</sup>

Pigmentasyon bozukluklarında da yaşam kalitesi önemli oranda etkilenir. Özellikle vitiligoda bozukluklar daha fazladır. Kapatılarak saklama eğilimi psoriasis göre daha fazla bulunmuştur. Ayrıca damgalanmışlık hissi vardır ve bireysel ilişkilerde bozukluğa yol açar. Diğer lekeler de etkilenme daha azdır.<sup>16</sup>

Hiperhidrozis de yaşam kalitesini önemli ölçüde bozan hastalıklardandır ve tedavi sonrasında yaşam kalitesinde önemli farklar gösterilmiştir. Çocukların yaşam kalitesinde de ciddi etkilenmeler saptanmıştır.<sup>6,11</sup> Ağır stres altında olan bu çocuklarda<sup>11</sup> uyku, okul, verimi, aktiviteler, spora katılım, davranışlar ve diğer çocuklarla ilişkilerde engelleyici olur. Uykusuzluk, davranışlarda bozukluğa yol açabilmektedir.

Sonuç olarak söylenmesi gereken bir çok kronik deri hastalığının, hastaların hem sosyal ilişkilerini, hem de iş verimlerini önemli ölçüde bozan yaşam kalitesi bozukluklarına neden olabildiğidir. Biraz dikkatli ve iyi niyetli olan, hastasına empatiyle yaklaşabilen bir hekim bu istatistikler, ölçüm cetvelleri olmadan da bunu fark edebilecek, değerlendirebilecek donanıma ve sezgiye sahiptir. Önemli olan ne şekilde olursa olsun bu yaşam kalitesi bozukluklarının farkına varılması ve hastalarımıza, bunu en aza indirgeyebilecek şekilde yaklaşılabilmesidir. Umudumuz ise yaşam kalitesi çalışmalarındaki bu ölçekler savaşının hastalara olumlu yansımaları olacak hale gelmesi ve hastalara olumlu geri dönüşlerin sağlanabilmesidir.

## KAYNAKLAR

1. İnanır I, Aydemir Ö, Gündüz K, Danacı AE, Ermertcan AT. Psoriasisli hastalarda yaşam kalitesi ölçeği geliştirilmesi. *Turkderm* 2003;37:189-94.
2. Muldoon F, Barger SD, Flory JD, Manuck SB. What are quality of life measurements. *BMJ* 1998;316:542-5.
3. Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality of life quality measurements. *JAMA* 1994;272:619-26.
4. Finlay AY. Quality of life in AD. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:564-6.
5. Sprangers MAG, Regt EB, Andries F et al. Which chronic conditions are associated with better or poorer quality of life. *Jr Clin Epid*. 2000;53:895-907.
6. Kiebert G, sorensen SV, Revicki D et al. AD is associated with a decrement in health related quality of life. *Int J Dermatol* 2002;41:151-8.
7. Korte J, Momers FMC, Sprangers MAG, Bos JD: The suitability of quality of life questionnaires for psoriasis research. *Arch Dermatol* 2002;138:1221-27.
8. Choi J, Koo JY. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003:49.
9. Morgan M, McReady, R, Simpson J, Hay RJ. Dermatology quality of life scales-amesure of the impact of skin diseases. *Br J Derm* 1997;136:202-6.
10. Anderson RT, Rajagopalan R, Salem W. Development and validation of a quality of life instrument for cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:41-50.
11. O'Hare P, Krowchuck DP. The impact of Atopic Dermatitis on the quality of life of children. *Care Management of Skin Diseases*. Ed: Rajagopalan R, Sheretz EF, Anderson RT. Marcel Dekker, New York. 1998:185-98.
12. Rapp SR, Feldman SR, Fleischer AB et al. Health related quality of life in psoriasis. *Care Management of Skin Diseases*. Ed: Rajagopalan R, Sheretz EF, Anderson RT. Marcel Dekker, New York. 1998:125-45.
13. Gupta MA. Psoriasis life stress inventory. *Care Management of Skin Disaeses*. Ed. Rajagopalan R, Sheretz EF, Anderson RT. Marcel Dekker, New York. 1998:147-51.
14. Smith JA, Krowchuk P. Impact of acne on quality of life in adolescents. *Care Management of Skin Diseases*. Ed. Rajagopalan R, Sheretz EF, Anderson RT. Marcel Dekker, New York. 1998:113-24.
15. Haskem CJ, Leskin B. Impact of skin cancer on quality of life. *Care Management of Skin Diseases*. Ed. Rajagopalan R, Sheretz EF, Anderson RT. Marcel Dekker, New York. 1998:185-98.
16. Mc Michael AJ. Impact of Hair disorders and pigment disorders on quality of life. *Care Management of Skin Diseases*. Ed. Rajagopalan R, Sheretz EF, Anderson RT. Marcel Dekker, New York. 1998:207-21.

**Yazışma Adresi:** Dr.Ertuğrul H. AYDEMİR

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD, İSTANBUL

# Atopik Dermatit Etyopatogenezi

Yavuz HARMANYERİ\*

\*Prof.Dr., GATA Dermatoloji AD, İSTANBUL

Genetik olarak eğilimli kişilerde bir grup tetikleyici faktörün etkisiyle T hücre fonksiyonlarındaki immunolojik sapma sonucu gelişen “kaşıntı-kaşıma döngüsü”, atopik dermatitin (AD) etyopatogeneziyi oluşturmaktadır.

## A. Genetik

Her ne kadar tam açıklanamamış olsada son çalışmalar genetik geçişin otozomal dominant şekilde olduğu görüşünü desteklemektedir. Allerjik hastalıkların oluşmasında 20 den fazla genin sorumlu olduğu düşünülmekte isede kromozom 5q31'in, yardımcı T hücresi tip 2 (TH2) sitokin genlerini taşıması nedeniyle, kişilerin atopiye eğilimli hale gelmesinde daha etkin bir rol oynadığı ayrıca FcεR1 (β) polimorfizm geninin kromozom 11q13 ile, mast hücresi-kımaz geninde kromozom 14q11 ile taşındığı kabul edilmektedir.<sup>1</sup>

## B. Tetikleyici / etyolojik faktörler<sup>2</sup>

1. Xerosis: Epidermal lipid tabakasının defektif olmasından kaynaklanmaktadır.
2. İrritant maddeler . Sabunlar, deterjanlar, dezenfektanlar, mesleki iritan maddeler,
3. Aeroallerjenler: Ev tozları, pollenler, küf mantarları, hayvan tüy ve deri döküntüleri, insan deri döküntüleri.
4. Mikroorganizmalar.
  - Viral infeksiyonlar. (Özellikle üst solunum yolu infeksiyonları)
  - Staph. Aureus. (Süperantijen ve/veya patojen olarak)
  - Pityrosporum ovale (Baş ve ense bölgesi dermatitlerinde)
  - Candida ve dermatofitler (nadiren)
5. Diğerleri
  - Besinler. (Allerjik, iritan ve vesodilatör etkiyle)
  - Psişik faktörler
  - Ani ısı değişiklikleri
  - Hormonal faktörler. (gebelik, menstrüasyon)

## C. Atopik genotipde immunolojik sapmalar

1. Yaygın allerjenlere karşı artmış allerjen spesifik IgE cevabı.
  - Ev tozu akarları, pollenler, küf mantarları ve besinlere karşı oluşan bu antikorların varlığı deri testleri ve/veya RAST ile gösterilebilmektedir.<sup>3</sup>
2. Aşırı salgılama yapabilen mast hücresi ve bazofiller
  - İmmunolojik ve non immunolojik uyarıcıların etkisiyle bu hücrelerden bol miktarda vazoaktif mediatörler, kemotaktik faktörler ve sitokinler salınmaktadır.<sup>4</sup>
3. Eozinofili
  - Periferik kanda eozinofili atopik hastalıkların önemli bulgularından biridir. Bunun yanı sıra tekrarlayan antijenik uyarılarla oluşan doku eozinofilisinin, geç faz reaksiyonunu oluşturduğu ve bunda AD'deki kronik inflamasyonun başlangıcı olabileceği düşünülmektedir.<sup>5</sup>
4. TH1/TH2 immun yanıt dengesizliği:
  - Bu iki tip yardımcı T hücrelerinin (TH) oranlarındaki değişiklikler atopi oluşumunun esasını teşkil etmektedir.
  - TH1 sitokinleri; interlökin 2, interferon gamma, tümör nekroz faktör beta (IL2, IFNγ, TNFβ) etkisiyle, B hücreleri IgG1 ve IgG4 allerjen spesifik antikorlar (blokan antikorlar) oluşturarak “Atopik allerjiden koruyucu İmmunite” oluştururlar ve ayrıca gecikmiş aşırı duyarlık reaksiyonu oluşturarak “non atopik allerji” ve “Antimikrobiyal immunité”ye neden olmaktadır.
  - TH2 sitokinleri; (IL4, IL5, IL9, IL13) ise B hücrelerinden allerjen spesifik IgE antikorları oluşturarak atopik allerjiye neden olmaktadır.
  - Bilindiği gibi insan oğlu “inutero” TH2 baskındır. Doğumdan sonra non atopikler mikrobiyal stimulus ve inhalan allerjenlerle temas sonucu TH1 baskın hale gelir. “immün sapma”. Atopiklerde ise bu sapma olmamakta TH2 baskınlığı doğum sonrasında da artan bir şekilde devam etmektedir.





ve kemokinlerin de etkisiyle hedef mast hücrelerinin bulunduğu organa göre, akut allerjik asthma, allerjik rinokonjunktivit ve/veya ürtiker oluşmaktadır (Erken reaksiyon) Allerjenin organizmaya 2 nci girişinden 15-60 dakika sonra başlayan bu olay 4-6 saat içerisinde sonlanmaktadır.<sup>10</sup>

Ve/veya TH2 hücrelerinden salınan IL5 ve IL9 eozinofillerin inflamasyon bölgesinde toplanmasını ve olgunlaşmasını sağlamaktadır ve yine bu TH2 hücrelerinden salınan IL4 ve IL13, eozinofiller için selektif adezyon molekülü olan  $\alpha 1\beta 4$  VCAM 1'i aktive ederek eozinofillerin inflamasyon bölgesinde tutunmasını sağlar.

Eozinofillerden salgılanan toksik proteinler doğrudan hücre tahribatına neden olabildiği gibi ayrıca mast hücreleri degranülasyonuna da neden olur. Bu arada hem TH2 hücrelerinden hem de degranüle olan bu mast hücrelerinden salınan nerve growth factor (NGF), Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin – 3 (NT-3) gibi nörotrofinler sinir hücrelerinden bir seri nöropeptidlerin (substance-p, calcitonin gene-related peptid, neurokinin-A) salınmasına neden olur.<sup>11</sup>

Bu nöropeptidlerin de diğer mast hücresi mediatörleri gibi vasodilatasyon ve damar geçirgenliğini artırma özellikleri vardır (Nörojenik inflamasyon). Antijen girişinden 6-9 saat sonra başlayıp 24 saat süren bu olay "Geç faz reaksiyonu" olup, klinik olarak, ödemli, kırmızı renkli, hafifçe indurasyon gösteren bir plak şeklindedir ve histopatolojik olarak da, yoğun eozinofil ve nötrofil birikimi daha sonra TH hücre birikimi ile karakterizedir. Görüldüğü gibi bu geç faz reaksiyonu (LPR) klinik ve histopatolojik olarak AD ile uyuşmamaktadır. Çünkü AD, atopik derinin kaşınmasıyla oluşan izomorfik bir cevap olup klinik olarak sızıntılı ve/veya papüler ve/veya papüloveziküler veya likenifiye görünümündedir. Histopatolojik olarak da; Spongiosis, dermiste yoğun lenfosit, az miktarda monosit nadir eozinofil ve nötrofil, kronik likenifiye olgular da ise hiperkeratoz epidermiste çok sayıda Langerhans hücresi ve dermiste de çok sayıda monosit/makrofaj infiltrasyonu ile karakterizedir.<sup>12,13</sup>

#### **Bu durumda atopik dermatit nasıl oluşmaktadır?**

Geç faz reaksiyonuna sebep olan allerjenik uyarı devam ettikçe LPR daha uzun sürmekte, antijen sunan dentritik hücrelerden ve inflamasyon bölgesindeki eozinofillerden ve makrofajlardan IL12 salgılanmakta ve bu sitokinin etkisiyle inflamasyon bölgesindeki TH2 baskınlığı, TH1 baskınlığına dönüşmektedir. TH1 hücreleride başta IF $\gamma$  olmak üzere salgılandıkları sitokinlerle bir taraftan keratinositleri apoptoze eğilimli hale getirip (hücreler arası kohezyonun kaybolarak keratinositlerin birbirinden ayrılması) dolayısı ile spongiosis neden olurken, diğer taraftanda keratinositlerden IL1, IL8, IL10, IL12, IL16, GMCSF, TNF $\alpha$  ve RANTES gibi sitokinlerin salınmasına

neden olmaktadır. Bu sitokinlerde TH lenfositlerinin makrofajların ve eozinofillerin inflamasyon bölgesine çekilerek burada tutunmasına, böylece AD oluşumuna neden olmaktadır.<sup>14,15</sup>

Özetle; antijen veya süper antijenle temas, allerjenle uyarılmış IgE sentezi ve TH2 hücre baskınlığı, mast hücresi degranülasyonu keratinosit traumetizasyonu ve muhtemelen nonspesifik deri hiperreaktivitesi AD'de gözlenen kutanöz inflamasyonun oluşmasına katkıda bulunmaktadır.

#### **KAYNAKLAR**

1. Forrest S, Dunn K, Elliott K et al. Identifying genes predisposing to atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1066-70.
2. Kay AB. Overview of Allergy and allergic diseases: with a view to the future. *Br Med Bulletin* 2000;56 (4):843-64.
3. Braun-Fahrlander CH, Gassner M, Grize L et al and the SCARPOL team. Prevalence of hay fever and allergic sensitization farmers children and their peers living in the same rural community. *Clin Exp Allergy* 1999;29:28-34.
4. Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature* 1999;402 (Suppl):B5-11.
5. Smith SJ, Ying S, Meng Q et al. Blood eosinophils from atopic donors express mRNA for the  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$  subunits of the high affinity IgE receptor (Fc $\epsilon$ RI) and intracellular, but not cell surface,  $\alpha$ , subunit protein. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105: 309-17.
6. Till S, Durham S, Dickson R et al. IL-13 production by allergen-stimulated T cells is increased in allergic disease and associated with IL-5 but not IFN-gamma expression. *Immunology* 1997;91: 53-7.
7. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343:538-43.
8. Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. *Nature* 1999;402 (Suppl):B2-4.
9. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Drug Therapy: treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340:197-206.
10. Ying S, Robinson DS, Meng Q et al. C-C chemokines in allergen-induced late-phase cutaneous responses in atopic subjects: association of eotaxin with early 6-hour eosinophils, and eotaxin-2 and MCP-4 with the later 24-hour tissue eosinophilia, and relationship to basophils and other C-C chemokines (MCP-3 and RANTES). *J Immunol* 1999;163:3976-84.
11. Robinson DS, Hamid Q, Bentley A, Ying S, Kay AB, Durham SR. Activation of CD4+ T cells, increased Th2-type cytokine mRNA expression, and eosinophil recruitment in bronchoalveolar lavage after allergen inhalation challenge in atopic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:313-24.
12. Dolovich J, Hargreave FE, Chalmers R, Shier KJ, Gaudie J, Bienenstock J. Late cutaneous allergic responses in isolated IgE-dependent reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:38-46.
13. Denburg JA. Hemopoietic progenitors and cytokines in allergic inflammation. *Allergy* 1998;53 (Suppl 45):22-6.
14. Bonini S, Lambiase A, Bonini S, Levi Schaffer F, Aloe L. Nerve growth factor: an important molecule in allergic inflammation and tissue remodelling. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118:159-62.
15. Braun A, Lommatzch M, Renz H. The role of neurotrophins in allergic bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 2000;30:178-86.

**Yazışma Adresi:** Dr.Yavuz HARMANYERİ  
GATA Dermatoloji AD, İSTANBUL

# Psoriasis Etyopatogenezi

Emel ERDAL\*

\*Doç.Dr., Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Psoriasis oldukça sık rastlanılmasına karşın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış bir dermatozdur. Önceleri keratinosit proliferasyonu ve anormal keratinizasyonun hastalığın primer nedeni olduğu düşünülse de, günümüzde psoriasis T-hücre aracılı inflamatuvar bir hastalık olarak değerlendirilmektedir.<sup>1-4</sup>

Son yıllarda psoriasis tedavisinde yaygın olarak kullanılan fototerapi, metotreksat ve siklosporin gibi ciddi yan etkileri olan tedavilere alternatif olarak DAB<sub>389</sub> IL-2 gibi yeni biyolojik tedavi arayışlarının ve rekombinant gen teknolojisinin gelişmesi psoriasis etyopatogenezinin daha iyi anlaşılmasına yol açmıştır.<sup>1,4</sup>

Psoriasis lezyonlarında keratinosit hücre siklus zamanı sekiz kat azalmıştır (normal deri; 311 saat, psoriasis; 36 saat) ve bölünen hücre sayısı iki katına çıkmıştır. Ancak günümüzde keratinosit proliferasyonu kısalmış hücre siklusuna değil bazal tabakadaki siklik hücre sayısının istirahatteki hücrelere oranının artmasına bağlanmaktadır.<sup>1</sup>

Psoriasis, poligenik tip heredite gösteren, çevresel ve sosyal faktörlerin etkisiyle oluşan multifaktöriyel etyolojili bir hastalıktır. Travma, enfeksiyonlar, bazı ilaçlar, hipokalsemi, dializ ve güçlü UV ışınlarının psoriasis tetiklediği öteden beri bilinmektedir.<sup>5,6</sup> Bu makalede psoriasis etyopatogenezinde rolü olduğu düşünülen faktörler kısaca değerlendirildikten sonra ağırlıklı olarak hastalığın immünpatogenezi üzerinde durulmuştur. Ancak konunun çok geniş olması nedeniyle ağırlıklı olarak, son yıllarda yayınlanmış ve özellikle ülkemizde gerçekleştirilen araştırmalara ait literatür verilerine yer verilebilmiştir.

## Sosyodemografik ve Coğrafi Özellikler

Kundakçı ve arkadaşları,<sup>7</sup> Türk psoriasis hastalarında sosyodemografik ve klinik özellikleri değerlendirdikleri araştırmalarında, psoriasisin dermatolojik hastalıkların %1.3'ünü oluşturduğunu göstermişlerdir. Bu görülme oranı Güney Amerika ve Almanya ile uyumlu bulunmuştur. Aynı araştırmada hastaların %61'i kadın, %39'u kadın olduğu, kadınlarda erken başlangıç oranının daha yüksek olduğu, erkeklerde ise aile öyküsünün daha fazla olduğu

bildirilmiştir. Bu araştırmada plak tip psoriasisin en sık görülen klinik tip olduğu vurgulanmıştır. En sık rastlanılan tırnak bozukluğunun pitting olduğu bildirilen bu çalışmada Türk popülasyonunda psoriatik artrit çok nadir görüldüğüne dikkat çekilmiştir.

## Genetik ve Psoriasis

Monozigot ikizlerde psoriasis görülme oranı %60-73 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.<sup>5,8</sup> Psoriasisin farklı HLA tipleri ile birlikteliğini vurgulayan çok sayıda araştırma gerçekleştirilmiştir. Ancak en yüksek birliktelik %70 oranında olmak üzere erken başlangıçlı psoriasislerde daha sık olarak gösterilen HLA-Cw6 ile bildirilmiştir.<sup>5,6,8</sup>

Erken başlangıçlı (40 yaş altı), sıklıkla aile öyküsü saptanan olgularda (tip 1 psoriasis), HLA-B13, B57, Cw6 ve DR7 birlikteliği saptanmıştır. Geç başlangıçlı (40 yaş üzeri), aile öyküsü olmayan olgularda ise (tip 2 psoriasis) HLA-B27 ve Cw2 birlikteliği gösterilmiştir.<sup>6,9</sup> Erken başlangıçlı psoriasis olgularında Cw6 +'liği %85.3'tür.<sup>5</sup>

Kundakçı ve arkadaşları'nın<sup>10</sup> Türk popülasyonunda gerçekleştirdikleri bir araştırmada, HLA-A30, Cw3,Cw6, DR7, DR14, DQ8 ve DQ9 antijenlerinin bu hasta grubunda arttığı ve erken başlangıçlı olgularda literatürle uyumlu olarak HLA-Cw6 birlikteliği olduğu gösterilmiştir.

Jeneralize püstüler psoriasisin ve psoriatik artropatinin HLA-B27 ile, invers psoriasisin HLA-B41 ile ve guttat psoriasisin HLA-A2, B13, B17 ve Cw6 ile birlikteliğine dikkat çekilmiştir.<sup>6,11</sup>

Psoriasisin gen lokusu ile ilgili gerçekleştirilen araştırmalarda, 17q (D17S784 gen lokusu), 4q ve 6p(PSORS1) kromozomu üzerindeki genlerin psoriasis gelişiminde rolü olduğu savunulmuştur.<sup>5</sup> Japon araştırmacılar ise psoriasisde vitamin D reseptör gen polimorfizmi olduğunu göstermişlerdir.<sup>12</sup>

## Diet ve Psoriasis

Psoriasis Afrikada çok nadir görülmektedir. Afrikalıların PGE2 prekürsörü olan linoleik asitten zengin mısır ile beslenmelerinin selüler immüniteyi baskılayarak psoriasis gelişimine engel olduğu düşünülmektedir.<sup>13</sup>

### **Sigara, Alkol Kullanımı ve Psoriasis**

Zhang ve arkadaşları<sup>14</sup> alkol ve sigara kullanma alışkanlığının erkek psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Kadın hastalarda bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

### **İlaçlar ve Psoriasis**

Li, B-blokörler, sistemik steroidlerin ani kesilmesi, antimalaryeller, fenilbutazon, indometazin ve ibuprofen psoriasis tetiklediği bilinen ilaçlardır. Tüzün ve arkadaşları<sup>15</sup> sistemik propranolol kullanımının psoriasis neden olduğunu hayvan modeli üzerinde kanıtlamışlardır.

### **Streptokok Antijenleri ve Psoriasis**

Özellikle guttat psoriasis gelişiminde başta olmak üzere psoriasis etyolojisinde streptokok infeksiyonlarının antijenik rolü uzun zamandır bilinmektedir. Psoriasis hastalarında streptokok (*S. Pyogenes*) 60-kD ısı şok proteini (stres proteini)'ne karşı IgG tipi antikorlar tespit edilmiştir.<sup>16,17</sup>

### **Oksidan-Antioksidan Sistemi ve Psoriasis**

Baz ve arkadaşları,<sup>18</sup> psoriasis hastalarında serbest oksijen radikalleri, süperoksid dismutaz ve malondialdehid düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. Bu araştırmanın bir diğer bulgusu ise antioksidan potansiyel düzeyinin azalması olmuştur. Vanızor Kural ve arkadaşları ise,<sup>19</sup> psoriasis hastalarında aterosklerotik lipid düzeylerinin arttığını ve süperoksid dismutaz gibi antioksidan enzimlerin ise azaldığını göstermişlerdir. Bu sonuçlar, serbest oksijen radikallerinin artması ancak antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz kalmasının psoriasis etyopatogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

### **$\alpha$ -1 Antitripsin Eksikliği ve Psoriasis**

Nadiren  $\alpha$ -1 antitripsin eksikliği psoriasis neden olabilir.<sup>20</sup>

### **Apoptoz ve Psoriasis**

Yıldız ve arkadaşları<sup>21</sup> psoriasisli hastaların deri biyopsilerinde immünohistokimyasal olarak olguların %71'inde bcl-2 ekspresyonu olduğunu göstermişlerdir. Bcl-2 hücreleri apoptozdan korur. Bu bulgu inflamasyonun gelişiminde ve hastalığın rekürrensinde bcl-2'nin rolü olduğunu düşündürmüştür.

### **Stres, Yaşam Kalitesi ve Psoriasis**

Psoriasis vulgaris yaşam kalitesini azaltan ve aynı zamanda stresten etkilenen bir hastalıktır.<sup>22</sup> Psikolojik stres sırasında ortaya çıkan noradrenalinin dendritik hücrelerin lenf nodlarına migrasyonunu hızlandırarak psoriasis gibi inflamatuvar hastalıklarda önemi olan antijen-spesifik T hücre cevabını artırdığı gösterilmiştir.<sup>23</sup> Devrimci-Ozguven ve arkadaşları<sup>24</sup> kontrol grubuna göre psoriasis hastalarında

daha yüksek oranda depresyon ve beden algı bozukluğu olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada orta ve ciddi depresyonu olanlarda psoriasis gelişme riskinin de daha fazla olduğuna dikkat çekilmiştir. Akay ve arkadaşları<sup>25</sup> da psoriasis ve liken hastalarında depresif semptomları oldukça yüksek bulmuşlardır.

### **Psoriasisde Görülen İmmünojenik Değişiklikler**

Psoriasisde immünohistokimyasal olarak CD8+ T lenfositleri (sitotoksik T lenfositleri, Tc) epidermiste, CD4+T lenfositleri (yardımcı T hücreleri, Th) ise dermiste yoğun olarak gösterilmiştir.<sup>1,4</sup> Ancak klonal çoğalma sadece CD8+ T hücrelerinde gösterilebildiği için asıl antijen-reaktif hücre popülasyonunun bu lenfositler olduğu düşünülmektedir.<sup>1,26</sup> Psoriasisde her iki T lenfosit tipi de tumor nekrozis faktör  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve interferon  $\gamma$  (IF- $\gamma$ ) gibi inflamatuvar tip 1 sitokinlerin salınımına neden olurlar.<sup>1,3,4,8</sup> Sonuçta psoriasis temel olarak tip 1 ve tip 2 sitokin dengesinin bozulduğu bir hastalıktır. Psoriasisde tip 1 sitokinler artarken tip 2 sitokinler ise azalır. Tersine atopik dermatit ise, IL-4 ve IL-10 gibi tip 2 sitokinlerin arttığı bir hastalıktır.<sup>1,4,27,28</sup>

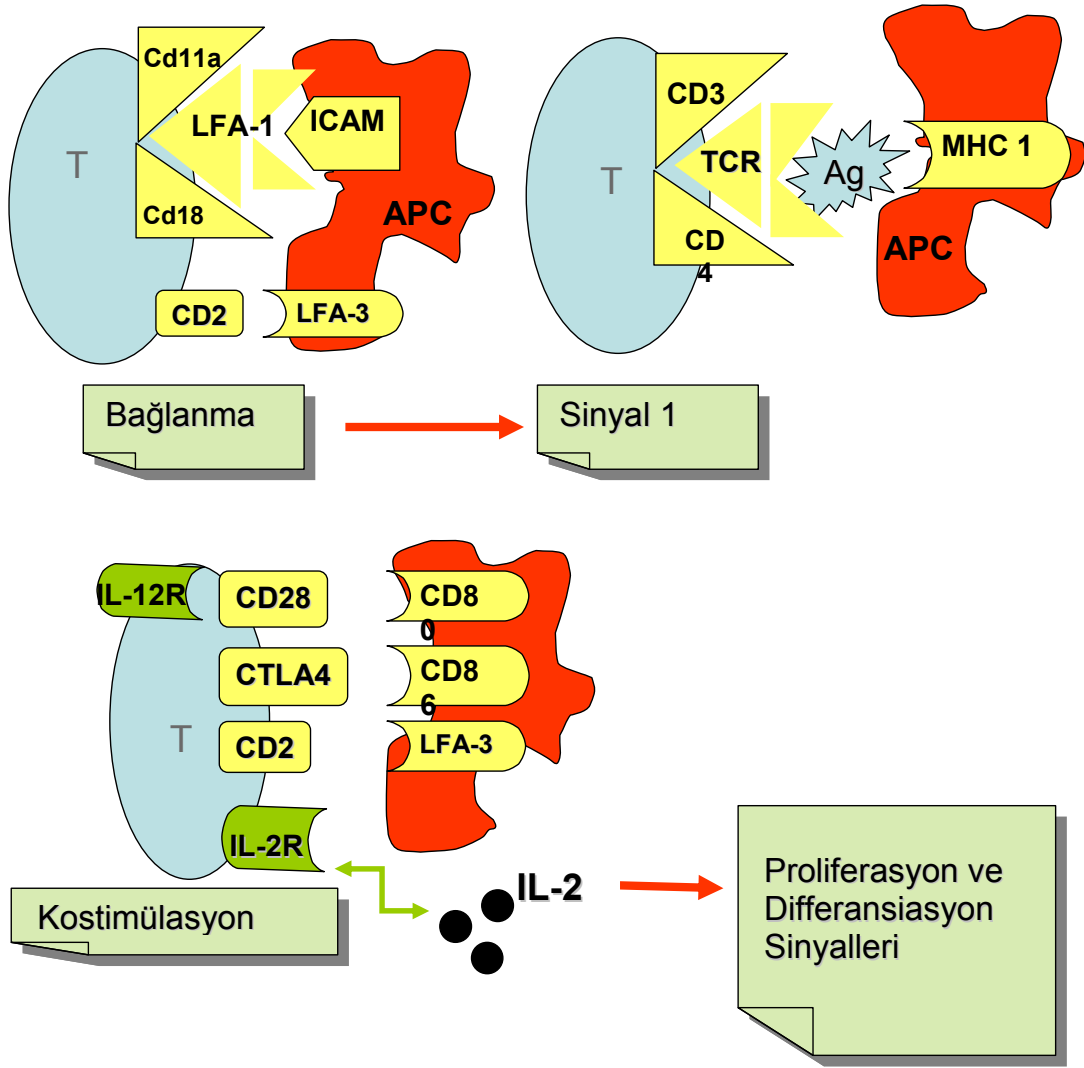
Psoriasisin Asya (küçük plak) ve Batı (büyük plak) tiplerinde sitokin sekresyonları araştırıldığında, her iki tipe de ortak olarak IF- $\gamma$ 'nin arttığı gösterilmiştir. Bu durum hastalığın oluşumunda temel rolü oynayan sitokinin IF- $\gamma$  olabileceğini düşündürmektedir.<sup>29</sup> Öte yandan psoriasis hastalarında lezyon bölgesinde ve sirkülasyonda bir diğer tip 1 sitokin olan TNF- $\alpha$  artmıştır.<sup>1,30</sup> TNF- $\alpha$  matriks metalloproteinazlar aracılığı ile ekstrasellüler matriksin destruksyonuna katkıda bulunur. Bu sitokin inflamasyonla ilgili proteinler olan nükleer faktör-NB, IL-1 ve IL-8'i indükler. TNF- $\alpha$  aynı zamanda psoriasisde keratinosit proliferasyonundan sorumlu tutulan transforming growth faktör  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'ün oluşumuna yol açar.<sup>1</sup> Bu immünojenik bulgulara ek olarak psoriasisde sirkülasyondaki NK hücre sayısı azalmıştır.<sup>31</sup> Psoriasis plaklarında epidermal keratinositler tarafından üretilen bir anjiyogenez stimulusu olan VEGF düzeyi de artmıştır.<sup>1,32</sup>

### **T Hücreleri Psoriasis Patogenezini Nasıl Etkiliyor?**

Psoriasis etyopatogenezini anlayabilmek için hastalığın oluşumunda suçlanan T hücrelerinin patogenezini nasıl etkilediği üzerinde durmak gerekir. T hücrelerinin psoriasis patogenezindeki rolü başlangıç aktivasyonu, migrasyon ve sekresyon olmak üzere birbiri içine geçmiş üç aşamada toplanabilir.<sup>1,2</sup>

#### **1. Başlangıç Aktivasyonu**

Başlangıç aktivasyonu, Antijen Sunan Hücreler (ASH)'e bağlanma, sinyal 1 ve sinyal 2 (kositimülasyon) aşamalarından oluşur.<sup>1,2</sup>



Resim 1. T hücrelerinin başlangıç aktivasyonu.

T hücresi ve matür hale gelerek lenfatik dolaşıma gelen ASH arasındaki adezyon T hücreleri üzerinde bulunan LFA-1 (CD11a ve CD18 alt ünitelerini içerir) ve ASH üzerinde bulunan ICAM-1 yüzey reseptörleri aracılığı ile olur (Resim 1, Bağlanma). MHC-1'e sunulan antijenler (intraseküler antijenler) TCR kompleksi tarafından, MHC-2'e sunulan antijenler ise (ekstraselüler antijenler) TCR/CD3/CD4 kompleksi tarafından tanınırlar (Resim 1, Sinyal 1).

Optimal T hücre aktivasyonu için aksesuar sinyaller ya da kostimülasyon gereklidir. Bu aşamada T hücresi üzerindeki CD28, ASH üzerindeki "B7 molekülleri" ismi verilen CD80 ve CD86'a bağlanır (Resim 1, Sinyal 2). TCR ve CD28'in koordineli bir biçimde stimülasyonu sonucunda proliferasyon ve differansiyasyon olan T hücreleri, IL-2, TNF- $\alpha$  ve IF- $\gamma$  gibi tip 1 proinflamatuar sitokinleri üreten

Th1(CD4+) ve Tc1(CD8+) hücreleri ile NK hücrelerine dönüşürler.<sup>1</sup>

## 2. Migrasyon (Trafficking)

Aktivasyon ve matürasyon sırasında T hücreleri (Th1, Tc1) CLA ismi verilen glikoprotein yapısında yeni bir yüzey reseptörü kazanırlar. T hücrelerinin hasarlı epidermise doğru yola çıktıkları migrasyon aşaması "rolling" ve bağlanma aşamalarından oluşur. "Rolling" hücrelerin aşağıya kan damarı duvarına doğru bağlanması için yavaşlatılmasıdır. Bu süreçte CLA kutanöz damar duvarında bulunan E ve P selektinle etkileşir. Yavaşlayan T hücrelerinin integrinleri olan LFA-1 ve very late antigen-4 (VLA-4) venül endotelinde bulunan ICAM-1 ve VCAM-1'e bağlanırlar. Bu aşamadan sonra T hücreleri damar dışına çıkarak hasarlı epidermise doğru ilerlemeye başlarlar.<sup>1,2</sup>

### 3. Sekresyon

Proliferasyon ve differansiasyonun sonucunda psoriasis vulgarisde tip 1/ tip 2 sitokin dengesi tip 1 lehine değişmiştir. Bu aşamada ve epidermise hücrelerin migrasyonu sırasında pek çok sitokin ve kemokin rol alır. Kısaca IF- $\alpha$ , GM-CSF, EGF, IL-8, IL-12, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  ve VEGF psoriasisde rol oynayan sitokinler, RANTES, MIG ve IP-10 ise psoriasisde rolü olan kemokinler olarak sıralanabilir.<sup>1,2</sup>

Sonuç olarak, gerçekleştirilen çok sayıda araştırmaya rağmen, bugün için psoriasis etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Yeni tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde büyük önemi olan bu konunun daha iyi anlaşılması, gelecekte mevcut rekombinant gen teknolojisi ve hayvan modellerinin daha da geliştirilmesi ile mümkün olacaktır.

### KAYNAKLAR

- Kruger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:1-23.
- Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2002;138:657-63.
- Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:257-70.
- Griffiths CEM. The immunological basis of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(Suppl 2):1-5.
- Tüzün Y, Engin B. Psöriazisin genetik. *Dermatose* 2002; 1: 16-19
- Yazıcı CA, Karabulut AA. Psöriazisin genetik özellikleri ve patogenezi. *Dermatose* 2003;2:95-102.
- Kundakçı N, Türsen Ü, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002;41:220-4.
- Gudjonsson JE, Jhonston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenetic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004;135:1-8.
- Ferrandiz C, Pujol RM, Garcia-Patos V, Bordas X, Smandia JA. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;46:867-73.
- Kundakçı N, Oskay T, Ölmez Ü, Gürgey E. Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age at onset. *Int J Dermatol* 2002; 41:345-8.
- Querio R, Sarasqueta C, Belzunegui J, Gonzalez C, Figueroa M, Torre-Alonso JC. Psoriatic spondyloarthritis: a comparative study between HLA-B27 positive and HLA-B27 negative disease. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:413-8.
- Saeki H, Asano N, Tsunemi Y, Takekoshi T, Kishimoto M, Mitsui H, Tada Y, Torii H, Komine M, Asahina A, Tamaki K. Polymorphisms of vitamin D receptor gene in Japanese patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci* 2002;30:167-71.
- Namazi MR. Why is psoriasis uncommon in Africans? The influence of dietary factors on the expression of psoriasis. *Int J Dermatol* 2004;43:391-2.
- Zhang X, Wang H, Te-Shao H, Yangs S, Wang F. Frequent use of tobacco and alcohol in Chinese psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002;41:659-62.
- Tuzun B, Tuzun Y, Gurel N, Tuzuner N, Altug T, Buyukdevrim S. Psoriasis-like lesions in guinea pigs receiving propranolol. *Int J Dermatol* 1993;32:133-4.
- Cancino-Diaz ME, Ruiz-Gonzalez V, Ramirez-Resendiz L, Ortiz B, Dominguez-Lopez ML, Paredes Cabrera GC, Leon-Dorantes G, Blancas-Gonzalez F, Jimenez-Zamudio L, Garcia-Latorre E. IgG class antibodies from psoriasis patients recognize the 60-Kda heat-shock protein of streptococcus pyogenes. *Int J Dermatol* 2004; 43:341-7.
- Perez-Lorenzo R, Zambrano-Zaragoza JF, Moo-Castillo K, Luna-Vazquez DL, Ruiz-Guillermo L, Garcia-Latorre E. IgG class antibodies to heat shock-induced streptococcal antigens in psoriatic patients. *Int J Dermatol* 2003;42:110-5.
- Baz K, Çimen NY, Köktürk A, Yazıcı AC, Eskandari G, İkizoğlu G, Api H, Atik U. Oxidant/antioxidant status in patients with psoriasis. *Yonsei Med J* 2003;44:987-90.
- Vanizor Kural B, Örem A, Cimşit G, Yandı YE, Çalapoğlu M. Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant-antioxidant system in patients with psoriasis. *Clin Chim Acta* 2003;328:71-82.
- Bazex J, Bayle P, Albes B. Alpha-1-antitrypsin deficiency. Role in skin disorders. *Bull Acad Natl Med* 2002;186:1479-86.
- Yıldız L, Barış S, Şentürk N, Kandemir B. Overexpression of bcl-2 in lymphocytes of psoriatic skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:538-4.
- Zachariae R, Zachariae H, Blomqvist K, Davidsson S, Molin L, Mork C, Sigurgeirsson B. Quality of life in 6497 Nordic patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2002;146:1006-16.
- Saint-Mezard P, Chavagnac C, Bosset S, Ionescu M, Peyron E, Kaiserlian D, Nicolas JF, Berard F. Psychological stress exerts an adjuvant effect on skin dendritic cell functions in vivo. *J Immunol* 2003;171:4073-80.
- Devrimci Ozguven H, Kundakci TN, Kumbasar H, Boyvat A. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14:267-71.
- Akay A, Pekcanlar A, Bozdağ KE, Altıntaş L, Karaman A. Assessment of depression in subjects with psoriasis vulgaris and lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:347-52.
- Chang JC, Smith LR, Froning KJ, Kurland HH, Schwabe BJ, Blumeyer KK, Karasek MA, Wilkinson DI, Farber EM, Carlo DJ, Brostoff SW. Persistence of T-cell clones in psoriatic lesions. *Arch Dermatol* 1997;133:703-8.
- Pietrzak A, Lecewicz-Torun B, Chodorowska G, Rolinski J. The percentage of T helper lymphocytes CD4+ bearing interleukin-6 receptors is lower in the blood of patients with acute psoriasis triggered by infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18: 379-81.
- van der Fits L, van der Wel LI, Laman JD, Prens EP, Verschuren MC. In psoriasis lesional skin the type I interferon signaling pathway is activated, whereas interferon-alpha sensitivity is unaltered. *J Invest Dermatol* 2004;122:51-60.
- Lew W, Lee E, Krueger JG. Psoriasis genomics: analysis of proinflammatory (type 1) gene expression in large plaque (Western) and small plaque (Asian) psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2004;150:668-76.
- Schottelius AJ, Moldawer LL, Dinarello CA, Asadullah K, Sterry W, Edwards CK. Biology of tumor necrosis factor-alpha-implications for psoriasis. *Exp Dermatol* 2004;13:193-222.
- Cameron AL, Kirby B, Griffiths CE. Circulating natural killer cells in psoriasis. *Br J Dermatol* 2003;149:160-4.
- Young HS, Summers AM, Bhushan M, Brenchley PE, Griffiths CE. Single-nucleotide polymorphisms of vascular endothelial growth factor in psoriasis of early onset. *J Invest Dermatol* 2004; 122:209-15.

**Yazışma Adresi:** Dr. Emel ERDAL  
Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD, ANKARA

# Behçet Hastalığının Etyopatogenezi

Ayşe BOYVAT\*

\*Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Behçet hastalığı mukokutanöz bulgulara ek olarak göz, vasküler sistem, eklem tutulumu, nörolojik tutulum ve gastrointestinal sistem tutulumu gibi çeşitli sistem tutulumlarının izlendiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Behçet hastalığının tanımlandığı 1937 yılından bu yana etyopatogenezi aydınlatmaya yönelik çalışmalar yapılmasına ve bu çalışmalar özellikle son 40 yıldır büyük bir hız kazanmasına rağmen Behçet hastalığının etyopatogenezi henüz kesin olarak ortaya konamamıştır. Behçet hastalığının belli etnik gruplarda daha fazla görülmesi, ancak aynı etnik grupta bile coğrafi lokalizasyonla ilişkili olarak hastalığın prevalansında büyük farklılıklar gözlenmesi Behçet hastalığının genetik yakınlık zemininde çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Bunun yanında Behçet hastalığında bugüne kadar sadece vertikal geçiş görülürken horizontal bir geçiş gösterilememesi hastalığın enfeksiyöz bulaşıcı bir hastalık olmadığını ortaya koymaktadır. Günümüzde Behçet hastalığının genetik yakınlığı olan bireylerde çeşitli çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan immunolojik değişikliklere bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir.

Behçet hastalığının etyopatogenezine yönelik çalışmalarını başlıca şu başlıklar altında inceleyebiliriz.

- Genetik faktörler
- Viral etyoloji
- Streptokokal etyoloji
- Isı şoku proteinleri
- Hücrel immunité
- Humoral immunité
- Vasküler endotel disfonksiyonu
- Nötrofil aktivasyonu
- Cinsiyet ve prognoz ilişkisi

## Genetik Faktörler

Behçet hastalığı dünya yüzeyinde en sık olarak tarihi İpek yolu boyunca uzanan ülkelerde gözlenmektedir ve bu şekilde Uzak Doğudan Akdeniz ülkelerine kadar uzanmak-

tadır. Behçet hastalığında genel olarak genetik yakınlık olduğu kabul edilmesine rağmen hastalık için belli bir kalıtsal geçiş şekli gösterilememiştir. Behçet hastalığında ailesel olguların görülmesi, Behçet hastalarının kardeşlerinde yapılan çalışmalarda kardeşlerde Behçet hastalığı gelişme riskinin genel popülasyona göre yüksek olduğunun gösterilmesi genetik yakınlığın önemini ortaya koyan bulgulardır.<sup>1</sup> Behçet hastalığında yürütülen genetik çalışmalarda bugüne kadar en anlamlı ilişki HLA B51 ile gösterilmiştir.<sup>2</sup> Çeşitli ülkelerde Behçet hastalarında HLA B51 %60-70 gibi yüksek oranlarda pozitif bulunmuştur.<sup>3</sup> Değişik serilerde HLA B51 pozitifliğinin Behçet hastalığı için oluşturduğu relatif risk 1.5-16 arasında değişmektedir.<sup>4</sup> Relatif risk özellikle tarihi İpek yolu üzerindeki ülkelerde daha fazladır. Bir etkileyici hipotez Behçet hastalığının Japonya ve Uzak Doğudan Orta Asyaya ve Akdeniz ülkelerine İpek yolu ticareti sırasında HLA-B51 antijeni yoluyla yayılmış olduğudur. Ancak Behçet hastalığı direkt olarak HLA B51 ile ilişkili olarak ortaya çıkan bir hastalık olarak kabul edilemez. Behçet hastalarının önemli bir bölümü HLA B51 antijeni taşımamaktadır. Bunun yanında HLA B51'in Behçet hastalığında saptanan Streptokokal antijenlerle IL-6 stimülasyonu, ısı şoku proteinleri ile  $\gamma\delta$  T hücrelerinin proliferasyonunun stimülasyonu gibi çeşitli bulgularla ilişkisi gösterilememiştir.<sup>5</sup> HLA B51 ile Behçet hastalığı arasındaki ilişki HLA B51 transgenik fare modellerinde araştırıldığında deney hayvanlarında nötrofil aktivasyonu bulguları saptanmış ancak hastalığın klinik bulguları oluşturulamamıştır.<sup>6</sup> Tüm bu bulgular HLA-B51 geninin hastalığın patogenezi ile ilişkisi konusunda şüphelerin doğmasına neden olmakta ve hastalığın etyopatogenezinde önemli rol oynayan başka bir gen olma olasılığını ortaya koymaktadır. Bugün için HLA-B51 patogenezi direkt rol oynamakta mıdır yoksa HLA-B lokusu civarında yer alan ve Behçet hastalığının gelişiminden asıl sorumlu olan başka bir genle bağlantı dengeşizliği nedeni ile mi hastalarda yüksek oranda pozitif bulunmaktadır henüz belli değildir ve araştırmalar devam etmektedir.

HLA-B51 dışında son zamanlarda Behçet hastalığı ile ilişkisi gösterilmiş olan diğer bir gen ise MICA (MHC class I related gen A) genidir. MICA geni yine 6. kromozomda HLA B bölgesi ile TNF alfa geninin arasında yer almaktadır ve son zamanlarda MICA 6 ve MICA 9 alellerinin Behçet hastalığı ile ilişkisi gösterilmiştir.<sup>2,5,7,8</sup> MICA hücrede bir stres cevap geni olarak görev görmektedir. Isı şoku sırasında MICA moleküllerinin ekspresyonunda artış saptanmıştır ve MICA moleküllerinin bakteriyel peptidleri  $\gamma\delta$  T hücrelerine sunabilme özelliklerine sahip oldukları gösterilmiştir.<sup>9</sup> MICA 6 aleli Behçet hastalarında %74 oranında saptanmış olup sağlıklı kontrollerde bu oran %45.6 gibi daha düşük oranlarda bulunmuş ve MICA 6 aleli ile Behçet hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>7</sup> Benzer şekilde Japonya'da MICA 9 aleli ile de Behçet hastalığı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.<sup>8</sup> Ancak değişik etnik gruplarda yapılan çalışmalarda HLA-B ve MICA bölgesi arasında yine de en kuvvetli ilişki HLA-B51 ile saptanmaktadır ve MICA geninin HLA B51 ile kuvvetli bir bağlantı dengesizliği gösterdiği saptanmıştır.<sup>2</sup> Bu yüzden MICA geninin Behçet hastalığından asıl sorumlu gen olmadığı ancak  $\gamma\delta$  T hücrelerini ve NK hücreleri stimüle etme özelliği olduğundan Behçet hastalığı ile ilişkili ikinci bir gen olabileceği, ek bir risk faktörü olarak Behçet hastalığı gelişme riskini arttırabileceği düşünülmektedir.

### Viral Etiyoloji

Behçet hastalığında viral etioloji aslında ilk olarak Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında ileri sürülmüştür.<sup>10</sup> Behçet hastalığı özellikle oral, genital mukozaya ve gözde tekrarlayan lezyonlarla seyrettiğinden uzun yıllardır Behçet hastalığı ile herpes simpleks virüs arasındaki ilişki araştırılmaktadır. Behçet hastalarında serumda anti HSV-1 antikorlarının kontrollere göre daha sık saptanması ve dolaşımında HSV-1 antijeni içeren immunkomplekslerin bildirilmesi bu ilişkiyi destekleyen bulgulardır.<sup>5,11</sup> Ayrıca DNA hibridizasyon ve PCR çalışmalarında hastalarda HSV1 mRNA ve DNA düzeylerinde artış saptanmaktadır.<sup>12-14</sup> Genital ve intestinal ülserlerde HSV DNA'sı gösterilmiştir.<sup>15</sup> Tüm bu bulgular Behçet hastalığı ile Herpes simpleks virüs tip 1 ilişkisini düşündürse de anti HSV immunitesi normal olgularda da sık olarak saptanmaktadır ve günümüze kadar Behçet hastalığında antiviral tedavi ile ilişkili bilgiler az ve çelişkilidir. Bugün için genel görüş Behçet hastalığının direk olarak HSV1 enfeksiyonu sonucunda ortaya çıkan bir hastalık olmadığı, ancak viral antijenlerin etkisiyle oluşan immun disregulasyona bağlı olabileceği yönündedir.

### Streptokokkal Etiyoloji

Behçet hastalığı olguların %80'inde oral aftlarla başlar. Bu nedenle oral mikrobiyal floranın patogeneze rolü olabileceği uzun yıllardır düşünülmektedir. Diş tedavile-

rinden sonra oral aftların artış göstermesi, Behçet hastalarının oral floralarında nadir görülen streptokok serotiplerinin dominansı, ve penisilin tedavisi gibi antibakteriyel tedavilerin olumlu etkilerini bildiren yayınlar bu fikri destekleyen bulgulardır.<sup>16</sup> Streptokokların 4 farklı türünün; *S. Sanguis*, *S. pyogenes*, *S. faecalis* ve *S. Salivarius*un Behçet hastalığının etyolojisinde rol oynayabilecekleri düşünülmüştür.<sup>5,17</sup> Behçet hastalarında bu streptokoklara karşı artmış IgA ve daha az olarak IgG yanıtı gösterilmiştir.<sup>18</sup> *S. sanguis* T hücre proliferasyonuna neden olmakta ve proinflatuar mediatörler olan IL-6, IL-8 ve IFN gama salınımına neden olmaktadır.<sup>19,20</sup> Streptokoklar dışında *Stafilokokkus aureus* ve *E. Coli*'nin de Behçet hastalarının lenfositlerinden artmış miktarda IL-6 ve IFN gama salınımına neden olduğu gösterilmiştir.<sup>16,21</sup> Behçet hastalığında streptokokal antijenlerin nötrofil aktivasyonuna neden olarak hastalık aktivasyonuna yol açabilecekleri düşünülmektedir. Bunun yanında Behçet hastalarında saptanan *S. sanguis*le oral mukozaya antijenleri arasında çapraz reaksiyon gösterilmiştir.<sup>18</sup> Etiyolojide üzerinde durulan 4 farklı tür streptokokun hücre duvarlarından elde edilen preparatla yapılan deri testlerinde hastalarda şiddetli 48 saat reaksiyonunun gözlenmesi ve hastalarda deri testi sonrasında okuler, mukokutanöz ve artritiktir semptomlarda artış oluşması da streptokokların Behçet hastalığının etyopatogenezindeki rolünü destekleyen bulgular olarak kabul edilmiştir.<sup>22</sup>

Ancak streptokokların 4 farklı türünün birden Behçet hastalığının etyopatogenezinde suçlanması araştırmacılara çok da anlamlı gelmemiştir. Behçet hastalığında streptokoklarla ilgili çalışmalar sürerken *Mycobacterium leprae*'dan elde edilen 65kd ısı şoku proteininin romatoid artrit etyolojisinde rol oynayabileceğini ileri süren çalışmalar literatürde yer almaya başlamıştır ve bununla birlikte Behçet hastalığı ile ilgili çalışmalarda ilgi ısı şoku proteinlerine yönelmiştir. Isı şoku proteinleri tüm prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde enfeksiyon, hipoksi, travma gibi stres koşullarında sentezlenen immunreaktif proteinlerdir. Bu nedenle stres proteinleri olarak da adlandırılmaktadırlar. 65 kd ısı şoku proteini başta mikobakterilerde gösterilmiş olmakla birlikte Gr(-) ve Gr(+) bakterilerde ortak olarak bulunmaktadır. Bir bakteri türünün ısı şoku proteini ile diğer bakteri türlerinin ısı şoku proteinleri arasında belirgin bir benzerlik olduğu ve çeşitli bakteriyel mikroorganizmalarda bulunan ısı şoku proteinlerinin benzer antijenik epitoplara taşıdıkları gösterilmiştir. Behçet hastalığının etyolojisinde üzerinde durulan streptokok suşları ve oral mukozaya antijenleri arasında çapraz reaksiyonun gösterilmesi gram pozitif bakterilerin çoğunda bulunan ısı şoku proteinleri gibi ortak bir antijenin hastalığın çeşitli bulgularından sorumlu olabileceği hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur.<sup>5,18</sup> Bu hipotez aynı zamanda neden 4 farklı tür streptokokun etyolojide suçlandığına da açıklık getirmektedir.



Isı şoku proteinlerinin Behçet hastalığının patogeneğinde rol oynayabileceğini gösteren bulgular şu şekilde sıralanabilir:

#### ●Streptokoklarda 65 kd ısı şoku proteininin varlığı

Behçet hastalığının etyopatogeneğinde üzerinde durulan 4 farklı tür streptokokun da (*S. sanguis*, *S. pyogenes*, *S. salivarius*, *S. faecalis*) 65 kd ısı şoku proteininin içerdiği gösterilmiştir.<sup>18</sup>

#### ●Behçet hastalarında ısı şoku proteinlerine karşı antikorların bulunması

Behçet hastalarında immunoblotting ve radioassay yöntemleri ile 65 kd ısı şoku proteinlerine karşı IgG ve IgA tipi antikorlar gösterilmiştir.<sup>5,18</sup> 60 kd ısı şoku proteini ayrıca Behçet hastalarının deri lezyonlarında epidermal hücrelerde artmış düzeyde saptanmaktadır<sup>23</sup> ve nörobeçetli hastaların serebrospinal sıvılarında da HSP65 antikorlarının artmış düzeyde bulunduğu gösterilmiştir.<sup>24</sup>

#### ●Antijenik çapraz reaktivite

65 kd ısı şoku proteini ile insan mitokondriyal 60 kd ısı şoku proteini arasında çapraz reaksiyon gösterilmiştir.<sup>25,26</sup>

Bu bulgular etyopatogeneze yönelik yapılan ilk çalışmalarında doku homojenatlarına karşı saptanan immun yanıtı da açıklamaktadır. Mikrobiyal 65 kd ısı şoku proteini ile insan mitokondriyal 60 kd ısı şoku proteini arasında büyük bir yapısal benzerlik olması mikrobiyal ısı şoku proteinine karşı gelişen immun yanıtın mukozal ısı şoku proteini ile çapraz reaksiyon vererek otoreaktif T hücrelerinin gelişimi stimule edebileceği ve Behçet hastalığındaki patolojik değişiklikleri başlatabileceğini düşündürmektedir.<sup>5,16</sup>

#### ●Behçet hastalarında T hücrelerini spesifik olarak uyaran ısı şoku peptidlerinin saptanması

Mikobakteriyal 65 kd ısı şoku protininde Behçet hastalarında önemli lenfoproliferatif yanıtı neden olan başlıca 4 peptid saptanmıştır; peptid 111- 125, 154- 172, 311- 325, 219- 233. Bu 4 peptid ile Behçet hastalarının %76'sında belirgin bir T hücre yanıtı olduğu gösterilmiştir. Aktif dönemdeki hastalarda cevap daha fazla oranda görülmüştür. Bu peptidlere karşılık gelen insan mitokondriyal 60 kd ısı şoku peptidleri ile de benzer şekilde yüksek oranda lenfoproliferatif yanıt gösterilmiştir.<sup>26</sup> Mitokondriyal ısı şoku 136-150 ve 336- 351 peptidleri ile ratlarda deneysel olarak üveit geliştirilmiş ve retinal S antijenine benzer oranda üveit oluşturulduğu görülmüştür.<sup>27</sup>

65 kd ısı şoku proteininin T hücre antijeni olarak rol alması ile ilişkili bir immunolojik model ileri sürülmüştür: Bu modele göre oral mukoza ve deride nonspesifik minör travmalar sonrasında streptokokal ve insan 60 kd ısı şoku proteini ekspresyonunda artış gelişir. Bu durum timusda

klonal delesyondan kaçan kişinin kendisine ait 60 kd ısı şoku proteinine reaktif T hücre klonlarının stimülasyonuna neden olur. Bu T hücreler belki de nonspesifik bir anterior üveit sonrasında kan-retina bariyerinin bozulması sonucunda okuler kompartmana geçerek retinal 60 kd ısı şoku proteini ile daha da aktive olurlar, ve Th1 tipi sitokin aktivitesi ile kronik okuler inflamasyona neden olabilirler.<sup>16</sup>

Behçet hastalığında ısı şoku proteinlerinin rol oynadığını düşündüren diğer bulgular ise ısı şoku proteinlerinin  $\gamma\delta$  T hücrelerinde proliferasyona neden olması ve  $\beta$  kemokinlerin artışına neden olmalarıdır.<sup>28-30</sup>

Günümüzde bu bulgular doğrultusunda ısı şoku proteinlerinin Behçet hastalığının etyopatogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Oral mukozanın çok çeşitli Gr(-) ve Gr(+) bakteri yükü göz önüne alınacak olursa bu bulgular oral ülserasyonun neden hastalığın ilk ve devamlı bulgusu olarak karşımıza çıktığını da bir bakıma açıklamaktadır.

### Hüresel ve Humoral İmmünite

Nonspesifik hiperreaktivite Behçet hastalığının önemli bir bulgusudur. Bunun en klasik örneği paterji reaksiyonudur. Aslında minör travmaya karşı bu aşırı reaksiyon durumu sadece deride sınırlı değildir, diğer bölgelerde ve hatta hüresel düzeyde inflammatuar yanıtlarda artış şeklinde de karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde Behçet hastalığı ile ilgili yapılan immunolojik çalışmalar özellikle hüresel immünite üzerinde yoğunluk kazanmaktadır. Behçet hastalarında hem periferik kanda hem de doku örneklerinde T hücre aktivasyonu gözlenmektedir.<sup>5,16,31</sup> T hücrelerinden salınan Th1 ve Th2 sitokinleri üzerinde yapılan çalışmalar ise Behçet hastalarında Th1 sitokinlerinin çok daha ön planda olduğunu ortaya koymaktadır. Behçet hastalarında lenfosit ve monositlerden çeşitli sitokinlerin salınımının arttığı gösterilmiştir. Hastalığın özellikle aktif döneminde IL-2 ve IFN $\gamma$  gibi Th1 tipi proinflammatuar sitokinlerin artmış miktarda üretildiği görülmektedir.<sup>32,33</sup> Behçet hastalarında serumda, serebrospinal sıvıda ve deri lezyonlarında IL-12 ve IFN $\gamma$  düzeylerinde artış gösterilmiştir.<sup>34,35</sup> IL-12 plazma düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon olması da aktif hastalıkta Th1 tipi immun yanıtın patogenezdaki önemini göstermektedir.

### Behçet Hastalığında $\gamma\delta$ T Hücreleri

Son yıllarda Behçet hastalığında T hücrelerle ilgili yapılan çalışmalarda elde edilen diğer önemli bir bulgu ise dolaşımdaki CD4 ve CD8 hücrelerin büyük kısmının  $\gamma\delta$  T hücre resptörü taşıdığına anlaşılmıştır.<sup>36,37</sup> Sağlıklı kişilerde dolaşımda  $\gamma\delta$  T hücrelerinin oranı %10 civarındadır. Behçet hastalarında ise  $\gamma\delta$  T hücrelerinin oranı artmış miktarda bulunmaktadır.  $\gamma\delta$  T hücreler sadece dolaşımda

değil aynı zamanda oral aftlarda, bronkoalveolar lavajda ve serebrospinal sıvıda da artmış düzeyde bulunmuştur.<sup>38</sup> Bu konu özellikle ilgi çekicidir çünkü  $\gamma\delta$  T hücrelerin mikrobiyal antijenlere özellikle de ısı şoku proteinlerine karşı immün yanıtta önemli rol oynadıkları gösterilmiştir.  $\gamma\delta$  T hücrelerinin  $\alpha\beta$  T hücrelerinden farkı HLA bağımlı olmamaları ve MICA moleküllerinin de peptidleri  $\gamma\delta$  T hücrelerine sunabilmesidir.<sup>9</sup> Bu bulgu aynı zamanda dolaylı olarak mikrobiyal antijenlerin ve ısı şoku proteinlerinin de hastalığın etyopatogenezinde önemli rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir. S. Sanguis  $\gamma\delta$  T hücrelerini stimule ederek IL-2 ve IFN $\gamma$  oluşumuna neden olmaktadır.<sup>39</sup> Peptid spesifik  $\gamma\delta$ T hücrelerinin Behçet hastalığındaki rolleri henüz tam olarak anlaşılammıştır ancak artmış miktarda IL-8 ve TNF alfa salgılamaktadırlar. Bu sitokinler aracılığıyla nötrofil infiltrasyonuna ve nötrofil aktivasyonuna neden olarak akut inflamatuvar doku hasarına neden olabilecekleri ileri sürülmüştür.<sup>37</sup> Tüm bu bulgular  $\gamma\delta$  T hücrelerinin Behçet hastalığının immunpatogenezinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Behçet hastalığında monosit aktivasyonunun da önemini ortaya koyan bulgular vardır. Hastalarda monositlerden hastalık aktivasyonu ile ilişkili olarak spontan proinflamatuvar sitokinler olan TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IL-8 üretiminde artış gözlenmektedir.<sup>40,41</sup> Behçet hastalarında monosit aktivasyonu ile proinflamatuvar sitokinlerin artmış salınımı inflamasyonun kronisitesinden sorumlu olabilir. Özellikle IL-8'in hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir ve hastalığın aktivitesi ile IL-8 düzeyi arasında da korelasyon olduğu gösterilmiştir.<sup>42</sup> Bu sitokinler vasküler permeabiliteyi artırarak, nötrofil kemotaksisine neden olarak ve akut faz proteinlerini stimule ederek hastalık patogenezinde rol oynayabilirler.

### Humoral İmmünite

Behçet hastalarında genellikle poliklonal olarak immunglobulin düzeylerinde artış saptanmaktadır.<sup>43,44</sup> Üveitli olgularda üveit gelişmeden önce kompleman düzeyinde düşüş saptandığı belirten çalışmalar olmakla birlikte genel olarak Behçet hastalarında kompleman düzeyleri artmış bulunmaktadır.<sup>45</sup> Behçet hastalarının %44-60'ında IgG, IgM ve IgA tipi immunkompleksler bulunmaktadır.<sup>46,47</sup> Ancak bu immunkompleksler genel olarak belli bir antijene özgü olmayıp heterojen yapıda immunkomplekslerdir. Bazı olgularda lezyonlarda perivasküler immunglobulin ve kompleman depolanması saptanmaktadır.<sup>48</sup> Aktif Behçet hastalarında saptanan bu bulgular poliklonal B hücre aktivasyonu ile açıklanmaktadır. Ancak hastalarda saptanan poliklonal B hücre aktivasyonu sonucunda oluşan immunkomplekslerin nötrofil hiperfonksiyonuna neden olarak doku hasarını oluşturabileceği ileri sürülmüştür.<sup>49</sup>

### Nötrofil Aktivasyonu

Behçet hastalarının polimorfonükleer hücre fonksiyonlarında, enzimatik aktivitede, kemotaksis, fagositoz ve superoksit salınımında normale göre artış saptanmaktadır.<sup>50-54</sup> HLA-B51 transgenik fare modellerinde bu konu araştırılmış, kobaylarda hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmazken tek patolojik bulgu olarak nötrofil hiperreaktivitesi ve superoksit oluşumunun normale göre anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır.<sup>6</sup> Nötrofillerden artmış düzeyde superoksit salınımının HLA-B51 ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. HLA klas 1 antijenlerinin rolü endojen antijenleri CD8(+) sitotoksik supresör T lenfositlere sunmaktır. Olası bir mekanizma HLA B51'in endojen bir antijeni sitotoksik T hücrelerine sunması ve çeşitli sitokinlerin aktivasyonu ile nötrofillerden superoksit oluşumunu arttırmasıdır.<sup>16</sup>

Nötrofillerden superoksit salınımının artması, lizozomal enzimlerin artmış miktarda üretilmesi, nötrofil kemotaksisinin artışı hep nötrofillerin aktivasyonunda artış olduğunu göstermektedir ki bu da hastalarda saptanan doku hasarından sorumlu tutulmaktadır.

Lenfomononükleer hücreler, endotel hücreleri ve nötrofillerden açığa çıkan IL-8, TNF alfa ve IL-1 nötrofil fonksiyonu üzerinde regulatuar rol oynayarak nötrofil aktivasyonundan ve bunun sonucunda gelişecek doku hasarından sorumlu olabilirler. Behçet hastalarında plasma superoksit dismutaz (SOD) enzim düzeylerinde artış gözlenmektedir ve bu artışın doku hasarı nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Ancak mononükleer hücrelerde, T ve B lenfositlerde ise SOD düzeyi normale göre azalmış bulunmaktadır bu da oksijen radikallerinin yetersiz olarak ortadan kaldırılmasına ve doku hasarı gelişimine neden oluyor olabilir.<sup>55</sup>

### Vasküler Endotel Disfonksiyonu

Behçet hastalığı venöz trombüsler, arteriyel anevrizmalar ve vaskülit gibi çok çeşitli vasküler lezyonun eşlik ettiği bir multisistemik hastalıktır. Endotel hücre disfonksiyonu vasküler permeabilite, lökosit migrasyonu ve trombozda önemli rol oynar. Bu nedenle de hastalığın immunpatogenezinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Behçet hastalarında anti vasküler endotel hücre antikoru (AECA) değişik çalışmalarda %17-50 arasında değişen oranlarda pozitif bulunmuştur.<sup>56-59</sup> AECA aktif hastalarda %80 oranında saptanırken inaktif hastalarda %33 gibi çok daha düşük oranda pozitif bulunmuştur.<sup>60</sup> Anti endotel hücre antikoru vasküler hasarın patogenezinde primer faktör olabileceği gibi vasküler inflamasyon sırasında açığa çıkan yeni antijenik determinantlara sekonder olarak da oluşabilirler. Bugün için antiendotel hücre antikorumun vasküler hasara sekonder olarak ortaya çıkıp çıkmadıkları kesin olarak bilinmemektedir, ancak hastalarda vasküler hasar olduğunu gösteren bulgular da gün geçtikçe artmak-

tadır. Endotelin 1 (ET-1), endotel hücrelerinde sentezlenen bir peptiddir ve potent bir vazokonstriktördür. Behçet hastalarında aktif olgularda ve vasküler tutulumu olan olgularda endotelin 1 oranları anlamlı derecede yüksek bulunmaktadır.<sup>61-63</sup> ET-1 düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında belirgin bir korelasyon gösterilmekle birlikte ET1 düzeylerindeki artışın endotel hücre hasarının nedeninden çok sonucu olarak ele alınması daha doğru olacaktır. Behçet hastalarında saptanan azalmış prostosiklin sentezi ile birlikte artmış ET1 düzeylerinin hastalarda kuvvetli bir vazokonstrüksiyona neden olabileceği ileri sürülmektedir.

Von Willebrand faktör antijeni (vWf ag) endotel hücrelerinden açığa çıkmakta ve plasmada yüksek oranda saptanması endotel hücre hasarını göstermektedir. Özellikle vasküler tutulumu olan hastalarda vWf ag yüksek düzeyde saptanmaktadır.<sup>64</sup> Behçet hastalarında artmış oranda saptanan IL-1, TNF ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin endotel hücrelerinde stimülasyona neden olarak hastalarda saptanan artmış ET-1 ve vWf ag yüksekliğine neden olabileceği ileri sürülmektedir.

Özellikle venöz tromboz ve retinal oklüziv hastalığı olan hastalarda saptanan faktör V Leiden ve protrombin gen G20210A mutasyonları da hastalarda gözlenen tromboz eğiliminden sorumlu olabilirler.<sup>65-69</sup> Günümüzde bu konuda çalışmalar yoğun olarak sürdürülmektedir.

### Hastalığın Prognozu ve Cinsiyet İlişkisi

Bilindiği gibi Behçet hastalığı özellikle genç erkek olgularda daha kötü prognoza sahiptir ve vasküler tutulum, CNS ve pulmoner tutulum gibi ağır tutulumlar ve hastalığın mortalitesi erkek hastalarda daha sık görülmektedir. Erkek hastalarda hastalığın daha kötü prognoz göstermesinin nedenini araştıran çalışmalarda östrojenin vasküler endotelinde östrojen reseptörleri yoluyla E. Selektin ve IL6 gen ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir.<sup>70</sup> Ayrıca in vitro çalışmalarda östrojenle inkübasyon sonrasında fMLP stimüle nötrofillerden superoksit salınımının azaldığı gösterilmiştir.<sup>71</sup> Bu şekilde östrojenin hem vasküler endotelin hem de nötrofillerin proinflamatuvar fonksiyonlarını baskılayarak kadınlarda daha iyi prognoza neden olabileceği düşünülmektedir.

### KAYNAKLAR

- Gül A, İnanç M, Öcal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000;59:622-5.
- Mizuki N, Inoko H, Ohno S. Recent advance in the pathogenesis of Behçet's disease. *Exp Med Biol* 2003;528:19-24.
- Goto K, Yabuki K, Mizuki N, Ohno S. Molecular genetics in Behçet's disease.in: Bang D, Lee ES, Lee S, eds. Behçet's Disease Proceedings of the 8th International Congress on Behçet's Disease held in Reggio Emilia, Italy: Design Mecca Publishing Co 2000;616-22.
- Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behçet's disease, the silk road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue antigens* 1999;54:213-20.
- Lehner T. Immunopathogenesis of Behçet's disease.in: Bang D, Lee ES, Lee S, eds. Behçet's Disease Proceedings of the 9th International Congress on Behçet's Disease held in Seoul, Korea Design Mecca Publishing Co 2000;3-18.
- Takeo M, Kariyone A, Yamashita N, Takiguchi M, Mizushima Y, Kaneoka H, et al. Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behçet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. *Arthritis Rheum* 1995;38:426-33.
- Mizuki N, Ota M, Kimura M, Ohno S, Ando H, Katsuyama Y, et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:1298-303.
- Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Goto K, et al. Association analysis between the MIC-A and HLA-B alleles in Japanese patients with Behçet's disease.*Arthritis Rheum* 1999;42:1961-6.
- Steinle A, Groh V, Spies T. Diversification, expression, and gamma delta T cell recognition of evolutionarily distant members of the MIC family of major histocompatibility complex class I-related molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:12510-5.
- Behçet H. Über rezidivierende, aphthöse durch ein virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalen. *Dermatol Wochenschr* 1937;105:1152-7.
- Hamzaoui K, Kahan A, Ayed K, Hamza M. Cytotoxic T cells against herpes simplex virus in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1990;81:390-5.
- Eglin RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH. Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet* 1982;2:1356-61.
- Studd M, McCance DJ, Lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behçet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol* 1991;34:39-43.
- Lee S, Bang D, Cho YH, Lee ES, Sohn S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 1996;288:179-83.
- Lee ES, Lee S, Bang D, Sohn S. Herpes simplex virus detection by polymerase chain reaction in intestinal ulcer of patients with Behçet's disease. In: M Hazma, ed. Proceedings of the 7th International Congress on Behçet's Disease. Tunis, Tunisia: Pub Adhona 1997;71-4.
- Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60:996-1002.
- Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu Y, Miura Y. Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum-like eruptions in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1985;113:303-12.
- Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, Streptococcus sanguis, and the corresponding antibodies in Behçet's syndrome. *Infect Immunol* 1991;59:1434-41.
- Hirohata S, Oka H, Mizushima Y. Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behçet's disease. *Cell Immunol* 1992;140:410-9.
- Mochizuki M, Suzuki N, Takeo M, Nagafuchi H, Harada T, Kaneoka H, et al. Fine antigen specificity of human gamma delta T cell lines (V gamma 9+) established by repetitive stimulation with a serotype (KTH-1) of a gram-positive bacterium, Streptococcus sanguis. *Eur J Immunol* 1994;24:1536-43.
- Hirohata S, Hashimoto T. Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behçet's disease (BD). *Clin Exp Immunol* 1998;112:317-24.
- The Behçet's Disease Research Committee of Japan. Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behçet's disease- a multicenter study. *J Rheumatol* 1989;16:506-11.

23. Ergun T, İnce U, Ekşioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gürbüz O, Gürses L, Aker F, Akoğlu T. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:904-9.
24. Taşçı B, Direskeneli H, Serdaroglu P, Akman-Demir G, Eraksoy M, Saruhan-Direskeneli G. Humoral immune response to mycobacterial heat shock protein (hsp)65 in the cerebrospinal fluid of neuro-Behçet patients. *Clin Exp Immunol* 1998;113:100-4.
25. Evans DJ, Norton P, Ivanyi J. Distribution in tissue sections of the human groEL stress-protein homologue. *APMIS* 1990;98:437-41.
26. Pervin K, Childerstone A, Shinnick T, Mizushima Y, van der Zee R, Hasan A, Vaughan R, Lehner T. T cell epitope expression of mycobacterial and homologous human 65-kilodalton heat shock protein peptides in short term cell lines from patients with Behçet's disease. *J Immunol* 1993;151:2273-82.
27. Mizushima Y, Dumonde DC, van der Zee R, Lehner T. Heat shock protein peptides reactive in patients with Behçet's disease are uveitogenic in Lewis rats. *Clin Exp Immunol* 1994;97:226-31.
28. Lehner T, Mitchell E, Bergmeier L, Singh M, Spallek R, Cranage M, et al. The role of gamma delta T cells in generating antiviral factors and beta-chemokines in protection against mucosal simian immunodeficiency virus infection. *Eur J Immunol* 2000;30:2245-56.
29. Haregewoin A, Soman G, Hom RC, Finberg RW. Human gamma delta+ T cells respond to mycobacterial heat-shock protein. *Nature* 1989;340:309-12.
30. Kaur I, Voss SD, Gupta RS, Schell K, Fisch P, Sondel PM. Human peripheral gamma delta T cells recognize hsp60 molecules on Daudi Burkitt's lymphoma cells. *J Immunol* 1993;150:2046-55.
31. Ekşioğlu Demiralp E, Direskeneli K, Karlı F, Ergun T, Fresko I, Akoğlu T. Increased T lymphocytes CD4+CD16+, CD4+CD56+, CD8+CD11b+ subsets in Behçet's disease. In: Behçet's disease; Proceedings of the 7th International Conference on Behçet's disease held in Tunis. Ed Hazma M 1996:44-7.
32. Sugi-ikai N, Nakazawa M, Nakamura S, Ohno S, Minami M. Increased frequencies of interleukin-2 and interferon-gamma producing T cells in patients with active Behçet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:996-1004.
33. Frassanito MA, Dammacco R, Caffario P, Dammacco F. Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease: a putative pathogenic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum* 1999;42:1967-74.
34. Bacon TH, Ozbakir F, Elms CA, Denman AM. Interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1984;57:541-7.
35. Ohno S, Kato F, Matsuda H, Fujii N, Minagawa T. Detection of gamma interferon in the sera of patients with Behçet's disease. *Infect Immun* 1982;36:202-8.
36. Suzuki Y, Hoshi K, Matsuda T, Mizushima Y. Increased peripheral gamma delta+ T cells and natural killer cells in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992;19:588-92.
37. Freysdottir J, Lau SH, Fortune F. Gamma delta+ T cells in Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Immunol* 1999;118:451-7.
38. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Hentati F, Kahan A, Ayed K, Chabbou A, Ben Hamida M, Hazma M. Phenotype and functional profile of T cells expressing gamma delta receptor from patients with active Behçet's disease. *J Rheumatol* 1994;21:2301-6.
39. Shimizu T, Katsuta Y, Oshima Y. Immunological studies on Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1965;24:494-500.
40. Şahin Ş, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazıcı H, Akoğlu T. Monocyte activity in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1996;35:424-9.
41. Alpsoy E, Kodelja V, Goerdt S, Orfanos CE, Zouboulis ChC. Serum of patients with Behçet's disease induces classical (pro-inflammatory) activation of human macrophages in vitro. *Dermatology* 2003;206:225-32.
42. Zouboulis CC, Katsantonis J, Ketteler R, Treudler R, Kaklamani E, Hornemann S, Kaklamani P, Orfanos CE. Adamantiades- Behçet's disease: interleukin-8 is increased in serum of patients with active oral and neurological manifestations and is secreted by small vessel endothelial cells. *Arch Dermatol Res* 2000; 292:279-84.
43. Suzuki N, Sakane T, Ueda Y, Tsunematsu T. Abnormal B cell function in patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1986; 29:212-9.
44. Şengül A, Ölmez Ü, Turgay M, Tokgöz G, Tutkak H, Düzgün N, Gürler A, Duman M. The determination of complement activation in patients with mucocutaneous Behçet's disease. In: Behçet's disease. Proceedings of the 6th International Conference on Behçet's disease held in Paris, France. Eds Wechsler B, Godeau P. Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1993. p.57-60.
45. Ozoran K, Düzgün N, Tutkak H, Gürler A, Tokgöz G. Fibronectin and circulating immunocomplexes in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 1996;15:221-4.
46. Gupta RC, O'Duffy JD, Mc Duffie FC, Meurer M, Jordon RE. Circulating immune complexes in active Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1978;34:213-8.
47. Abdallah MA, Ragab N, Khalil R, Kamel N. Circulating immune complexes in various forms of Behçet's disease. *Int J Dermatol* 1995;34:841-5.
48. Inoue C, Itoh R, Kawa Y, Mizoguchi M. Pathogenesis of mucocutaneous lesions in Behçet's disease. *J Dermatol* 1994;21:474-80.
49. Jorizzo JL, Hudson RD, Schmalstieg FC, Daniels JC, Apisarnthanarax P, Henry JC et al. Behçet's syndrome: Immune regulation, circulating immune complexes, neutrophil migration, and colchicine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1984;10(2Pt1):205-14.
50. Sahin S, Akoglu T, Direskeneli H, Sen LS, Lawrence R. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1996;55:128-33.
51. Takeno M, Kariyone A, Yamashita N, Takiguchi M, Mizushima Y, Kaneoka H, Sakane T. Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behçet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. *Arthritis Rheum* 1995;38:426-33.
52. Takeuchi A, Kobayashi K, Mori M, Mizushima Y. The mechanism of hyperchemotaxis in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1981; 8:40-4.
53. Niwa Y, Miyake S, Sakane T, Shingu M, Yokoyama M. Auto-oxidative damage in Behçet's disease-endothelial cell damage following the elevated oxygen radicals generated by stimulated neutrophils. *Clin Exp Immunol* 1982;49:247-55.
54. Efthimiou J, Addison IE, Johnson BV. In vivo leucocyte migration in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1989;48:206-10.
55. Tutkak H, Yurtaslan Z, Tokgöz G, Aydıntuğ AO, Düzgün N, Gürler A. Superoxide dismutase activity of plasma, erythrocytes and lymphocytes (T,B) in patients with Behçet's disease. In: Behçet's disease. Proceedings of the 6th International Conference on Behçet's disease held in Paris, France. Eds Wechsler B, Godeau P. Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1993. p.53-5.
56. Aydıntuğ AO, Tokgöz G, D'Cruz DP, Gurler A, Cervera R, Duzgun N, Atmaca LS, Khamashta MA, Hughes GR. Antibodies to endothelial cells in patients with Behçet's disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;67:157-62.
57. Direskeneli H, Keser G, D'Cruz D, Khamashta MA, Akoglu T, Yazıcı H, et al. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 1995;14:55-61.
58. Navarro M, Cervera R, Font J, Reverter JC, Monteagudo J, Escolar G, et al. Anti-endothelial cell antibodies in systemic autoimmune diseases: prevalence and clinical significance. *Lupus* 1997;6:521-6.

59. Dinc A, Takafuta T, Jiang D, Melikoglu M, Saruhan-Direskeneli G, Shapiro SS. Anti-endothelial cell antibodies in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(4 Suppl 30):27-30.
60. Cervera R, Navarro M, Lopez Soto A, Cid MC, Font J, Esparza J, et al. Antibodies to endothelial cells in Behçet's disease: cell-binding heterogeneity and association with clinical activity. *Ann Rheum Dis* 1994;53:265-7.
61. Hamzaoui A, Hamzaoui K, Chabbou A, Ayed K. Endothelin-1 expression in serum and bronchoalveolar lavage from patients with active Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1996;35:357-8.
62. Ural AU. Increased plasma endothelin-1 levels in active Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 1997;16:640.
63. Uslu T, Erem C, Tosun M, Deger O. Plasma endothelin-1 levels in Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 1997;16:59-61.
64. Ozoran K, Dugun N, Gurler A, Tutkak H, Tokgoz G. Plasma von Willebrand factor, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, and antithrombin III levels in Behcet's disease. *Scand J Rheumatol* 1995;24:376-82.
65. Gul A, Aslantas AB, Tekinay T, Konice M, Ozcelik T. Procoagulant mutations and venous thrombosis in Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:1298-9.
66. Türsen Ü, Kaya TI, Eskandari G, Gündüz O, Yazar M, İkizoğlu G, Atik U. Association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation with Behcet's disease. *Arch Dermatol Res* 2001; 293:537-9.
67. Gürgey A, Balta G, Boyvat A. Factor V Leiden mutation and PAI-1 gene 4G/5G genotype in thrombotic patients with Behcet's disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:121-4.
68. Batioğlu F, Atmaca LS, Karabulut HG, Beyza Sayın D. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in ocular Behcet disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:283-5.
69. Silingardi M, Salvarani C, Boiardi L, Accardo P, Iorio A, Olivieri I, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in Italian patients with Behcet's disease and deep vein thrombosis. *Arthritis Rheum* 2004;51:177-83.
70. Miyamoto N, Mandai M, Suzuma I, Suzuma K, Kobayashi K, Honda Y. Estrogen protects against cellular infiltration by reducing the expressions of E-selectin and IL-6 in endotoxin-induced uveitis. *J Immunol* 1999;163:374-9.
71. Buyon JP, Korchak HM, Rutherford LE, Ganguly M, Weissman G. Female hormones reduce neutrophil responsiveness in vitro. *Arthritis Rheum* 1984;27:623-30.

---

**Yazışma Adresi:** Dr. Ayşe BOYVAT  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD, ANKARA

# Nonmelanoma Deri Kanserlerinde Etyopatogenez

Oya GÜRBÜZ\*

\*Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, İSTANBUL

Ultraviyole (UV) ışınlarına bağlı kasinogenez, nonmelanoma deri kanserlerinin oluşumunda en etkili süreçtir. Siklik aromatik hidrokarbonlar,arsenik gibi bazı kimyasallar, PUVA, radyasyon, bazı virusler, kronik immünsupresyon ise kasinogenez sürecini başlatabilen veya UV ışınları ile birlikte bu sürece katkıda bulunan diğer faktörlerdir.

## Ultraviyole

UV ışınlarının deride oluşturduğu hasarı önlemek üzere organizmanın bir takım koruyucu mekanizmaları vardır. UV ışınlarına maruz kalan deride keratinositlerde meydana gelen DNA hasarı onarılabılır düzeyde ise, hücre siklusu G1 fazında durur ve hasar onarılır. Şiddetli ve onarılamaz hasar olması durumunda, apoptosis indüklenerek hücrenin ölümü sağlanır (güneş yanığı hücresi). Böylece DNA'daki hasarın hücre bölünmesi sonucu yeni nesil hücrelere geçmesi engellenir. DNA onarımı ve apoptosis, genetik olarak P53 tümör supressör geni tarafından kontrol edilir. Ancak P53 geninin de UV tarafından mutasyona uğradığı durumda onarım ve apoptosis koruyucu mekanizmaları çalışmadığı için mutasyona uğrayan keratinosit çoğalmaya devam eder. Yeni mutasyonlara karşı da korunaksız olan bu hücreler sonunda tümör oluşumunu başlatır. Böyle bir malign transformasyon için kaç sayıda mutasyona gerek olduğu bilinmemektedir.

UV ışınları aynı zamanda bilinen immünsupressif etkileri ile de organizmada tümör oluşumuna karşı gelişen immün yanıtı baskılayarak kasinogenez sürecine ek katkıda bulunurlar.

## Karsinogenezde Genetik Kontrol

Kanser gelişim sürecine katkıda bulunan 2 büyük gen grubu vardır: Onkogenler ve tümör supressör genler.

Onkogenler orijinal olarak normal hücreyi malign hücreye dönüştüren viral genler olarak tanımlanmıştır. Daha sonra yapılan moleküler çalışmalar ile, viral onkogenlerin insan genomundaki normal karşılıkları bulunmuş ve protoonkogen olarak adlandırılmıştır. Hücre

bölünmesini kontrol eden proteinleri kodlayan protoonkogenler, kodlama bölgesinden mutasyona uğradıklarında aktive olup onkogen adını alırlar. Onkogenlerin etkisi ile hücre büyüme sinyali kontrolsüz bir biçimde gittikçe artar ve tümör oluşumuna doğru gider. Bugün 60 tan fazla onkogen tanımlanmıştır (ras,myc,src.....vb. gibi). Çalışmalarda bazal hücreli karsinom (BHK) ve skuamöz hücreli karsinom (SHK) da sırasıyla %30 ve %50'lere varan ras mutasyonu saptanmıştır.

Kanser oluşumunda rolü olan 2. grup gen ise tümör supressör genlerdir. Onkogenlerin tersine olarak hücrenin malign transformasyonunu engellemek ve hücre genomunu korumakla görevlidirler. Bu görevi:

- 1- Hücre siklusunu regüle ederek
- 2- DNA onarımını sağlayarak
- 3- Onarılamayan hücrelerin apoptotik ölümünü sağlayarak yerine getirirler.

Bu genlerin mutasyona uğraması, olayları malign transformasyon yönünde geliştirir. Tümör supressör genlerden olan "Patched" (PTC) geni ve p53 proteinini kodlayan TP53 geni mutasyonları, nonmelanoma deri kanserlerinin gelişiminde önemlidir. Nevoid BHK sendromunda %15- 39 oranında germ hücre PTC mutasyonu saptanmıştır. Son zamanlarda sporadik BHK olgularında da PTC somatik mutasyonu tanımlanmıştır.. Sporadik BHK larda p53 mutasyonları çalışmalarda %0-60 oranlarında raporlanmıştır. SHK larla ilgili olarak bir çalışmada %58 oranında p53 mutasyonu saptanmıştır. BHK ve SHKlarda aslında gerçek öncü lezyonların p53 mutant klonları taşıyan ancak henüz normal görünümlü epidermis olduğu ileri sürülmüştür.

## Viral Karsinogenez

Bazı HPV (5,8,16,18,31,33) tiplerinin, deri ve ürogenital sistemde SHK geliştirme potansiyeline sahip oldukları bilinmektedir. Bu virüslerin ürettikleri bir protein (E6), p53 proteini ile birleşerek onu inaktive eder ve TP53 geninin tümör baskılayıcı etkisini engeller. Bir çalışmada

aktinik keratoz (AK) ve SHK u olan hastalarda %60 oranında HPV DNA sı saptanırken normal kontrollerde bu oran, %5 olarak bulunmuştur.

### PUVA

Puva tek başına özgün p53 mutasyonu nedeni ve karsinojendir . Ancak PUVA tedavisi alan hastaların karşılaştıkları diğer karsinojenler de (UVB, immüsupressif ilaçlar.....) PUVA nın bu etkisine katkıda bulunurlar. 400 seanstan fazla PUVA tedavisi alan hastalarda 25 yıl sonra %50 den fazlasında en az 1 SHK saptanmıştır.

### Kronik İmmüsupresyon

Son yıllarda organ transplantasyonu yapılan hasta sayısı arttıkça ve bu hastaların yaşam süreleri uzadıkça, nonmelanoma deri kanserleri bu hastalarda daha sık görülmeye başlandı. Transplant sonrası 3-7. yıllarda ortaya çıkan bu deri kanserlerinin daha ağırsif seyirli oldukları raporlanmaktadır. Organ transplant hastalarında immüsupressif ilaç kullanımının yanısıra, HPV enfeksiyonları ve UV ışınları da karsinojen olarak önemli katkıda bulunurlar. Birden fazla karsinojene maruz kalan bu hastalarda güneşten korunmanın, ciddi bir biçimde transplant sonrasında hemen ele alınması gerekmektedir.

### Kimyasallar

Arsenik, aromatik hidrokarbonlar ve bazı mineral yağlar öncelikle SHK, daha az olarak BHK da karsinojen olarak rol oynarlar. Bu maddelere maruz kalınmasını takiben kanserin ortaya çıkması, birkaç dekad gibi bir süre almaktadır. Kimyasallar, etkilerini direk DNA hasarı yaparak ve P53 mutasyonu oluşturarak gösterirler.

### Radyasyon

Radyasyon, UV'ye benzer mekanizma ile nonmelanoma deri kanserlerinin gelişimine neden olur. Yine radyasyona maruz kalmayı takiben deri kanseri gelişimi birkaç dekadlık bir süre alır. Radyasyon alanında meydana gelen radiodermatit zemininde SHK ve BHK gelişebilir. Özellikle çocukluk çağında maruz kalınan radyasyon, ileri yaşlarda BHK gelişmesine neden olmaktadır.

### Bazal Hücreli Karsinom Etiyopatogenezi: Önemli Faktörler

- Aralıklı ve hayatın erken dönemlerinde maruz kalınan güneş ışınları
- Hücre siklusunu düzenleyen genlerde mutasyonu (PTC) (%60-70)
- UV etkisi ile p53 tümör supressör gen mutasyonu (%50)
- Onkogen **ras** mutasyonu (%0-30)
- Hereditör durumlar (Gorlin sendromu, Bazex sendromu...)
- İyonizan radyasyon
- Kimyasallar

### Skuamöz Hücreli Karsinom Etiyopatogenezi: Önemli Faktörler

- Kümülatif UV ışınları
- P53 mutasyonları
- Diğer tümör supressör gen mutasyonları (PTC, CDKN2A..)
- Onkogen **ras** mutasyonu (%10-50)
- Bazı HPV tipleri
- Kronik immüsupresyon
- PUVA
- İyonizan radyasyon
- Kimyasallar

### KAYNAKLAR

1. Ponten F, Lundeberg J. Principles of Tumor Biology and Pathogenesis of BCCs and SCCs. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. Dermatology. Spain, Elsevier Science, 2003:1663-76.
2. Rünge TM. Ultraviolet light. Dermatology. Eds. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Spain, Elsevier Science, 2003:1353-62.
3. Lowy DR. Oncogenes and Viral Carcinogenesis. Dermatology in General Medicine. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith L, Katz S. Toronto, Mc Graw Hill, 2003:367-77.
4. Tsao H. Genetics of Nonmelanoma Skin Cancer. Arch Dermatol 2001;137:1486-92.

**Yazışma Adresi:** Dr. Oya GÜRBÜZ  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD, İSTANBUL

# Mikozis Fungoides Etyopatogenezi

Vahide BAYSAL AKKAYA\*

\*Prof.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ISPARTA

Kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL), Deride malign lenfositlerin klonal proliferasyonu ile karakterize heterojen neoplastik hastalıklar grubudur. Kutanöz lenfomalar çeşitli şekillerde sınıflandırılmış olup kabul gören en son sınıflandırma Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) tarafından yapılmıştır.<sup>1</sup>

Primer kutanöz lenfomaların EORTC sınıflaması

Yavaş seyirli

Mikozis fungoides

MF+ folliküler musinozis

Pagetoid retikülozis

Büyük hücreli KTHL, CD30+

Anaplastik

İmmunoblastik

Pleomorfik

Lenfomatoid papulozis

Agresif

Sezary sendromu

Büyük hücreli KTHL, CD30-

İmmunoblastik

Pleomorfik

Provizyonel

Granülatöz gevşek deri

KTHL pleomorfik küçük/orta boy

Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma

Mikozis fungoides (MF), serebriform nükleuslu, küçük, periferik, matür T hücre özellikleri gösteren T lenfositlerin primer olarak deriyi tutması ile karakterli, yavaş seyirli malign bir hastalıktır. MF, KTHL'ların %44'ünü, tüm lenfomaların %2.2'sini oluşturur. MF'in insidansı 0.36 /100 000 olarak bildirilmektedir. Bazı yazarlar son yıllarda MF insidansında artma olduğuna dikkat çekmişlerdir, ancak bu artışın insidanstan çok tanı yöntemlerindeki gelişmeye bağlı olarak tanı koymadaki artış olduğu düşünülmektedir. MF'de insidansın yaşla birlikte arttığı ve erkeklerde kadınlardan yaklaşık iki kat daha fazla görüldüğü

bilinmektedir.<sup>1</sup> MF'deki malign hücrelerin, fenotipik özelliklerine baktığımızda, hücrelerin CD4+, CD45RO +, CLA +, CCR4+, CD2+, CD3+, CD5+, bazen CD7+, nadiren CD8+ olduğu görülmektedir.<sup>2,3</sup>

MF etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. En çok üzerinde durulan teori 1974 yılında Tan ve arkadaşları tarafından öne sürülen 'kronik antijenik stimülasyon' teorisidir.<sup>1</sup> Bu teori günümüze kadar tam olarak ispatlanamamakla birlikte halen geçerliliğini korumaktadır.

MF etyolojisinde rolü olduğu düşünülen faktörler aşağıda sıralanmıştır.<sup>1</sup>

viral enfeksiyonlar

mesleki faktörler (makine, tekstil, petrokimya)

kimyasal maddeler (N nitrosamine)

bakteriyal enfeksiyonlar (stafilokoksik süperantijenler)

ultraviyole

genetik bozukluklar

sigara

**Virüsler:** Çeşitli virüslerin bazı hematolojik malinitelerdeki etyolojik rollerinin kesinleşmesi MF etyopatogenezinde de virüslerin rolü olabileceğini düşündürmüştü ve bu konuda çok sayıda çalışma yapılmıştır.<sup>4-12</sup> En çok üzerinde durulan virüsler EBV, CMV, HHV-7, HHV-8, HHV-6, HSV-1, HSV-2, HTLV-1,2,3, HIV-1'dir. Bu virüslerden özellikle EBV ve CMV üzerinde durulmuştur. **EBV** human herpes virüs ailesi içerisinde yer almaktadır. EBV malign nazofaringeal karsinomali, endemik Burkitt lenfomali ve Hogkin's lenfomali bazı olgularda tespit edilmiştir. EBV'nün MF etyopatogenezindeki rolü kesin olarak bilinmemektedir. EBV CD25 (+) ve CD30 (+) T hücrelerinin hiperaktivitesinde rol oynar. EBV ile yapılan çalışmalarda Dreno ve arkadaşları<sup>6</sup> MF'li olguların %32'inde, Chang ve arkadaşları<sup>7</sup> ise olguların %20'inde EBV pozitif olarak tespit etmişler ve bu enfeksiyonun etyopatogenezde rol oynayabileceğini bildirmişlerdir. Angel ve arkadaşları<sup>8</sup> MF'li olguların hiçbirisinde EBV'ü pozitif olarak saptayamamışlardır. Erkek ve arkadaşları<sup>13</sup>

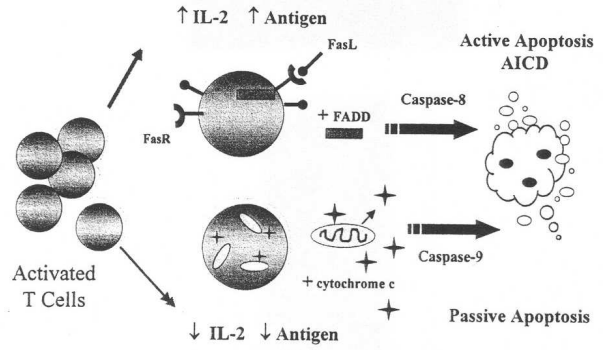


ise olguların %9.8'inde EBV'Ü pozitif olarak tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar ışığında EBV'ün T hücreleri için onkogenik rol oynayıp oynamadığını söylemek zordur. Ancak EBV'ünün pozitif olduğu olgularda T hücre proliferasyonunun daha hızlı ve prognoz daha kötü olduğu bilinmektedir.

**CMV**, Herpes virüs ailesinin bir üyesidir. CMV enfekte hücrelerde majör hitokompatibilite kompleks (MHC) klas-I salınımını ve makrofajlardan MHC klas-II bağımlı antijen sunumunu inhibe eder. CMV immün yetmezliği olan olgularda sık görülen fırsatçı bir enfeksiyondur. Normal populasyonda CMV seropozitiflik oranı yaşla birlikte artmaktadır. MF'de hastalığın ileri dönemlerinde immün yetmezlik geliştiği için CMV seropozitifliğinde artma beklenmektedir. Herne ve arkadaşları<sup>14</sup> erken dönem MF ve sezary sendromlu olgularda CMV pozitifliğini %98.1 oranında, geç dönem olgularda ise %96.8 oranında saptamışlar ve CMV'ün MF etyopatogenezinde kronik antijenik stimülasyon yaparak rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Genel olarak bakıldığında, viral enfeksiyonların MF etyopatogenezindeki rolleri tam olarak bilinmemektedir. Araştırmalarda farklı sonuçların çıkması, araştırma yöntemlerinin farklı olmasına bağlı olabilir. Hassas yöntemlerin kullanılması konuya açıklık getirecektir. MF prognozunda viral enfeksiyonların önemli rolleri olduğu bilinmektedir, viral enfeksiyonu olan olgularda prognoz daha kötü seyretmektedir.

**T lenfositlerin deriye afinitesi**, Deri T lenfositleri için primer bir yönelim organı olmamakla birlikte timik epitelyum ile keratinosit arasındaki benzerlikler T lenfositlerinin deriye göçünde önemli rol oynamaktadır. Antijenik stimülasyon sonucunda keratinositlerden interlökin (IL)-1, IL-3, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, tümör nekrozis faktör (TNF) alfa, GMCSAF, transforming growth faktör (TGF) vasküler endotelial permeabilite faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü gibi sitokin ve adezyon molekülleri salınmaktadır. Bu sitokinlerden IL-1 ve TNF alfa T hücre proliferasyonunu ve adezyon moleküllerinin salınımını stimüle eder. Ayrıca IL-1 direkt olarak ve IL-8 üretimini artırarak T hücre kemotaksisinde ve IL-2 salınımını artırarak lenfosit proliferasyonunda önemli rol oynar. T lenfosit yüzeyinde bulunan kutanöz lenfosit antijen (CLA), integrin alfa E beta2, kemokin reseptörleri (CCR4, CXCR3) ve lenfosit fonksiyon ilişkili antijen 1 (LFA-1) gibi moleküller, T lenfositlerin endotel hücresi, bazal keratinosit, keratinosit ve langerhans hücreleri ile ilişkisinde önemli rol oynar.<sup>15</sup> Antijenik stimülasyon sonucu T hücreleri dermal kapillerde endotel hücreleri ile yüzey molekülleri aracılığı (CLA, CCR4) ile iletişime geçer ve ekstravaze olur. T lenfositler epidermise geçerek (epidermotropizm) langerhans hücreleri etrafında toplanır (pautrier mikroabseleri). Burada T lenfositleri yüzeylerinde



Şekil 1. Lenfositlerde apoptozis.

bulunan integrin alfa E beta7, CCR4, TCR, CD4 ile langerhans hücresi yüzeyinde bulunan E-kaderin, CCL22, ve MHC-klas II ile iletişime girer ve epidermis içine doğru göç eder.<sup>16</sup>

Fizyolojik şartlarda antijenik stimülasyon sonrası aktive T lenfositlerinin çoğu apoptozis ile yok olur, bu durum T hücre aracılı aşırı doku hasarını önlemek için gereklidir. Antijenik stimulus sonucu IL-2 seviyesinde yükselme ile lenfosit sayısı 1-2 hafta içinde hızla artar. Lenfositler iki yolla apoptozise uğrar Aktif apoptozis, yüksek IL-2 seviyesi fas aracılı apoptozisi başlatır. T lenfositler üzerindeki fas reseptörlerine fas ligand bağlanır, caspase 8 enzimi aktive olarak T lenfositlerini apoptozise uğratar. Pasif apoptozis, IL-2 seviyesinin düşük olduğu durumlarda sitokrom c devreye girer ve caspase 9 enzimi aktive olarak hücre apoptozise gider (Şekil 1).<sup>17,18</sup> MF'de apoptozis mekanizmasında bozukluk olduğu, bunun sonucunda T lenfositlerinin deride biriktiği düşünülmektedir.<sup>17,18</sup> MF'de apoptozis direncine yol açan faktörler Tablo 1'de gösterilmiştir. MF'de apoptozis direncine yol açan faktörlerden birisi MF'deki hücrelerin fenotipik özellikleridir. MF'deki hücreler CD4+, CD45RO+ hücrelerdir. Bu hücreler hafıza hücreleri olduğu için genetik olarak apoptozise dirençlidir.<sup>19</sup> MF'de özellikle ileri dönemlerde fas salınımı önemli ölçüde azalmış, fas ligand salınımı artmıştır. Bunun sonucunda MF hücresi kendisini fas aracılı apoptozisden korurken, fas ligand salınımındaki artış ile sitotoksik T lenfositlerin apoptozise uğramasına neden olur. Böylece MF hücrelerinin sürekli çoğalmasına, antitümör cevabın inhibisyonuna ve tedaviye yanıtın azalmasına yol açar.<sup>19-21</sup>

MF'de sitokin seviyeleri tümörün evresine göre değişiklik gösterir. Erken evrede hücresel immünite, antijene T hücre cevabı, antijen sunucu hücre fonksiyonları, doğal öldürücü hücre fonksiyonları, IL-2, IFN gama, IL-12 seviyeleri normal olarak saptanmıştır. MF geç dönemde ise IL-2 ve IFN gama seviyeleri azalmış, IL-4, IL-5, IL-16, IL-10, TGF beta, sIL2R seviyeleri yükselmiş olarak bulunmuştur

**Tablo 1.** Mikozis Fungoideste apoptozis direncinde rol oynayan faktörler

Fenotipik özellikler
CD4+ CD45RO+ (hafıza hücreleri)
TH2- sitokin hakimiyeti
Apoptozis bozuklukları
Sinyal mekanizmasındaki bozukluklar (TCR/CD3)
Fas/FasL defektleri
Sitokin salınımindaki bozukluklar
Apoptozisde rol oynayan diğer moleküller
(Galectin-1, NF kappaB, Bcl-2, IL7, p53, p15, p16)
Kromozom anomalileri, mutasyonlar

**Tablo 2.** Geç dönem MF'de sitokin seviyeleri ve etkileri

TNF gama ↓	antitümör sitotoksik cevap ICAM-1 salınımı azalır
IL 2 ↓	Apoptozis inhibe olur
IL 4 ↑	IFN gama salınımını azaltır
IL 5 ↑, IL16 ↑, IL 10 ↑	CD4+ hücre aktivasyonu IL2 cevapsızlığı
TGF beta ↑	Hücrel immünite inhibisyonu
sIL2R ↑	Reaktif T hücre sayısını ↓

**Tablo 3.** MF'de kromozom anomalileri ve mutasyonlar

	Fonksiyon	Mekanizma	Hastalık
p53	kayıp	Mutasyon/delesyon	MF/SS
p15/16	kayıp	Metilasyon/delesyon	MF/SS
Fas	kayıp	Mutasyon/delesyon	MF/SS
Jun B	kazanım	amplifikasyon	MF/SS
Stat 3	kazanım	?	SS
Bcl-2	kayıp	Delesyon	SS
NF κB2	kazanım	Mutasyon	MF

(21, 23). MF geç dönemde TH1 sitokinleri azalırken, TH2 sitokin seviyeleri artmaktadır.<sup>24-28</sup> Bu sitokinlerin etkileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

MF'de hücrelerin apoptozise uğramasında rol oynayan diğer moleküller, Bcl-2, Stat 3, IL7, NF kappa B, Galectin- 1, p53, p15, p16'dır.

**Bcl-2**, protoonkogendir, fazla salınımı apoptozisi inhibe eder. MF'de lezyonel CD3+ hücrelerin çoğundan salınır. MF'deki rolü tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.<sup>28</sup>

**Stat3 (Signal Transducer and Activator of Transcription)**, Sitokin ve growth faktör reseptörleri aracılığı ile aktive olur. Birçok tümör hücresinde saptan-

mıştır, tümör transformasyonunda rol oynar. MF ve SS'de Stat 3 aktivasyonu saptanmış. Stat 3'ün Bcl-2'yi artırarak, apoptozisin inhibisyonunda rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>16</sup>

**IL7**, Yapılan hayvan deneylerinde IL-7'nin kutanöz lenfoma ve lenfoproliferatif hastalıkların gelişiminde rol oynadığı tespit edilmiştir. IL-7 aşırı düzeyde Bcl-2 salınımına neden olarak apoptozisi inhibe eder.<sup>29</sup>

**Nükleer faktör kappa B (NF κB) ailesi**, B lenfositlerinde Ig κ hafif zincir gen ekspresyonu için gerekli bir faktör olarak tanımlanmış, ancak birçok hücrenin sitoplazmasında bulunmaktadır. NF κB İnflamatuvar olaylar, Ig izotip dönüşümü, hücrel farklılaşma ve apoptozis de düzenleyici olarak rol oynar. NF κB, TNF α, IL 1, endotoksinler, radyasyon ve forbol esterleri ile aktive olur. p65/Rel A çeşitli T hücre malignitelerinde neoplastik hücrenin yaşamını sürdürmesi ve apoptozise direnç geliştirmesinde önemli rol oynar.

Izban ve ark. Lenfoma hücre serilerinde ve MF'li hasta örneklerinde NF κB ekspresyonunu yüksek olarak bulmuşlardır.<sup>30</sup>

**Galectinler**, Hücrenin büyümesi, adezyonu ve ölümlünde rol oynayan, hücre yüzeyindeki glikoproteinlere bağlanarak etki gösteren lektinlerdir.

Galectin-7 UV'ye bağlı keratinosit apoptozisinde, Galectin-1 Fas bağımsız apoptozisde CD-7'ye bağlanarak etki gösterir. MF'de Galectin-1 salınımı artmıştır. Galectin-1'in etki gösterebilmesi için CD-7'ye bağlanması gereklidir, ancak MF hücreleri CD7 negatif olduğu için MF hücrelerinde Galectin-1 aracılı apoptozis gerçekleşmez. Reaktif T hücreleri ise apoptozise uğrar, antitümör sitotoksik aktivite azalır.<sup>31</sup>

**Genetik Özellikler** MF primer olarak genetik bir hastalık değildir. Yapılan çalışmalarda çeşitli mutasyonlar saptanmıştır, bunlar Tablo 3'de özetlenmiştir.<sup>32-35</sup>

## KAYNAKLAR

1. Suarez-Varela MMM, Gonzalez AL, Vila AM, Bell J, The European Study Group on Rare Cancers. Mycosis fungoides: Review of epidemiological observations. *Dermatology* 2000;201: 21-8.
2. Wood GS, Greenberg HL. Diagnosis, staging, and monitoring of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatologic therapy* 2003;16:269-75.
3. Fierra MT, Novelli M, Savola P, Cambieri I, Quaglino P, Osella-Abate S, Bernengo MG. CD45RA+ immunophenotype in mycosis fungoides: clinical, histological and immunophenotypical features in 22 patients. *J Cutan Pathol* 2001;28:356-62.
4. Nagore E, Ledesma E, Collado C, Oliver V, Perez-perez A, Aliaga A. Detection of Epstein- Barr virus and human herpesvirus 7 and 8 genomes in primary cutaneous T and B-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2000;143:320-3.
5. Shimakage M, sasagawa T, Kawahara K, Yutsudo M, Kusuoka H, Kozuka T. Expression of Epstein- Barr virus in cutaneous T- cell lymphoma including mycosis fungoides. *Int J Cancer* 2001;92: 226-31.

6. Dreno B, Celerier P, Fleischmann M, Breau B, Litoux P. Presence of Epstein-Barr virus in cutaneous lesions of mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Acta Derm Venereol* 1994;74:355-7.
7. Chang YT, Liu HN, Chen CL, Chow KC. Detection of Epstein-Barr virus and HTLV-1 in T cell lymphomas of skin in Taiwan. *Am J Dermatopathol* 1998;20:250-4.
8. Angel CA, Slater DN, Royds JA, Nelson SNP, Bleehen SS. Absence of Epstein-Barr viral encoded RNA (EBER) in primary cutaneous T-cell lymphoma. *J Pathol* 1996;178:173-5.
9. Nagore E, Ledesma E, Collado C, Oliver V, Perez-Perez A, Aliaga A. Detection of Epstein-Barr virus and human herpesvirus 7 and 8 genomes in primary cutaneous T-cell and B-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2000;143:320-3.
10. Noorali S, Yaqub N, Nasir MI, Moatter T, Pervez S. Prevalence of mycosis fungoides and its association with EBV and HTLV-1 in Pakistanian patients. *Pathology Oncology Research* 2002;8:194-9.
11. Morales MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guenel P, Arveux P, Wingren G, Hardell L, Ahrens W, Stang A, Llopis A, Merletti F, Villanueva MA. Viral infection, atopy and mycosis fungoides: A European multicentre case-control study. *E J Cancer* 2003;39:511-6.
12. Erkek E, Şentürk N, Dinçer İ, Olut AI, Kocağöz T, Bükülmez G, Şahin S. Identification of Herpes Simplex Virus DNA and lack of Human Herpesvirus -8 DNA in mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 2002;82(3):214-6.
13. Erkek E, Sahin S, Atakan N, Kocagöz AI, Olut A, Gököz A. Examination of mycosis fungoides for the presence of Epstein-Barr virus and human herpes virus-6 by polymerase chain reaction. *JEADV* 2001;15:422-6.
14. Herne K, Talpur R, Breuer-Mcham J, Champlin R, Duvic M. Cytomegalavirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and sezary syndrome. *Blood* 2003;101:2132-36.
15. Lu D, Duvic M, Medeiros J, Luthra R, Dorfman DM, Jones D. The T-cell chemokine receptor CXCR3 is expressed highly in low-grade mycosis fungoides. *Am J Clin Pathol* 2001;115:413-21.
16. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The Pathogenesis Of Mycosis Fungoides. *N Engl J Med* 2004;350:19:1978-88.
17. Meech SJ, Edelson R, Walsh P, Norris DA, Duke RC. Reversible resistance to apoptosis in cutaneous T cell lymphoma. *Ann N Y Acad Sci* 2001;941:46-58.
18. Dereure O, Levi E, Vonderheid EC, Kadin ME. Infrequent fas mutations but no bax or P53 mutations in early mycosis fungoides: A possible mechanism for the accumulation of malignant T lymphocytes in the skin. *J Invest Dermatol* 2002;118:949-56.
19. Dereure O, Portales P, Clot J, Guilhou J-J. Decreased expression of fas (APO-1/CD95) on peripheral blood CD4+ T lymphocytes in cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2000;143:1205-10.
20. Ni X, Hazarika P, Zhang C, Talpur R, Duvic M. Fas ligand expression by neoplastic T lymphocytes mediates elimination of CD8+ cytotoxic T lymphocytes in mycosis fungoides: A potential mechanism of tumor immune escape? *Clinical Cancer Research* 2001;7:2682-92.
21. Nevala H, Karenko L, Vakeva L, Ranki A. Proapoptotic and antiapoptotic markers in cutaneous T-cell lymphoma skin infiltrates and lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol* 2001;145:928-37.
22. Zoi-Toli O, Vermeer MH, Vries E De, Van Beek P, Meijer CJLM, Willemze R. Expression of fas and fas ligand in primary cutaneous T-cell lymphoma (CTCL): association between lack of fas expression and aggressive types of CTCL. *Br J Dermatol* 2000;143:313-9.
23. Blaschke V, Reich K, Middel P, Letschert M, Sachse F, Harwix S, Neumann C. Expression of the CD4+ cell-specific chemoattractant interleukin-16 in mycosis fungoides. *J Invest Dermatol* 1999;113:658-63.
24. Rook AH, Kuzel TM, Olsen EA. Cytokine therapy of cutaneous T-cell lymphoma: interferons, interleukin-12, and interleukin-2. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003;17:1435-48.
25. Papadavid E, Economidou J, Psarra A, Kapsimali V, Mantzana V, Antoniou C, Limas K, Stratigos A, Stavrianeas N, Avgerinou G, Katsambas A. The relevance of peripheral blood T helper 1 and 2 cytokine pattern in the evaluation of patients with mycosis fungoides and sezary syndrome. *Br J Dermatol* 2003;148:709-18.
26. Lüftl M, Feng A, Licha E, Schuler G. Dendritic cells and apoptosis in mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2002;147:1171-79.
27. Harwix S, Zachmann K, Neumann C. T-cell clones from early-stage cutaneous T-cell lymphoma show no polarized Th-1 or Th-2 cytokine profile. *Arch Dermatol Res* 2000;292:1-8.
28. Osella-Abate S, Zaccagna A, Savoia P, Quaglino P, Salomone B, Bernengo MG. Expression of apoptosis markers on peripheral blood lymphocytes from patients with cutaneous T-cell lymphoma during extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:40-7.
29. Pişkin G, Anadolu R. Kutanöz T hücreli lenfomanın immünolojisi. *Türkderm* 1997;31:192-202.
30. Izbak K F, Ergin M, Qin JZ, Martinez R L, Pooley RJ, Saeed S, Alkan S. Constitutive expression of NF-κB is a characteristic feature of mycosis fungoides: implications for apoptosis resistance and pathogenesis. *Human Pathology* 2000;31:1482-90.
31. Roberts AA, Amano M, Felten C, Galvan M, Sulur G, Pinter Brown L, Dobbeling U, Burg G, Said J, Baum LG. Galectin-1-mediated apoptosis in mycosis fungoides: The roles of CD7 and cell surface glycosylation. *Mod Pathol* 2003;16:543-51.
32. Scarisbrick JJ, Woolford AJ, Calonje E, Photiou A, Ferreira S, Orchard G, Russell-jones R, Whittaker SJ. Frequent abnormalities of the P15 and P16 genes in mycosis fungoides and sezary syndrome. *J Invest Dermatol* 2002;118:493-9.
33. Fischer TC, Gellrich S, Mücke JM, Sherev T, Audring H, Neitzel H, Walden P, Sterry W, Tönnes H. Genomic aberrations and survival in cutaneous T cell lymphomas. *J Invest Dermatol* 2004;122:579-86.
34. Whittaker S. Molecular Genetics Of Cutaneous lymphomas. *Ann N Y Acad Sci* 2001;941:39-45.
35. Moller BR, Santucci M, Wood GS, Whittaker SJ. Histopathology and genetic of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003;17:1277-311.

**Yazışma Adresi:** Dr.Vahide BAYSAL AKKAYA  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD, ISPARTA

# Kaposi Sarkomunun Etyopatogenezi

Deniz SEÇKİN\*

\*Doç.Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Bir Macar dermatoloğu olan Moritz Kaposi, 1872 yılında 5 erişkin erkek hastada “derinin idiyoPATİK multipl pigmente sarkoması” olarak adlandırıldığı bir tümör tanımlamıştır.<sup>1</sup> Kaposi, bu hastalarının birinde deri lezyonlarının yanısıra akciğer ve gastrointestinal sistem tutulumu da saptamıştır. Bu tarihten 20 yıl kadar sonra, bir başka ünlü dermatolog Kobner, bu tümörün Kaposi sarkomu olarak adlandırılmasını önermiştir. Günümüzde, Moritz Kaposi'nin ilk olarak bildirdiği tümörün “klasik” tip Kaposi sarkomu olduğu bilinmektedir.

Kaposi sarkomunun yaklaşık bir yüzyıl boyunca, Doğu Avrupa, Akdeniz Ülkeleri ve Yahudi kökenli yaşlı erkeklerde görülen nadir bir tümör olduğu düşünülmüştür. Ancak 1950'lerde Sahra-altı Afrika'sında tüm malign tümörlerin %8'ini oluşturduğu görülünce “endemik” tip,<sup>2</sup> 1970'lerde ise organ transplantasyonu yapılan hastalarda %5'ini oluşturduğu saptanınca “iyatrojenik” tip Kaposi sarkomunun varlığı tartışılmaya başlanmıştır.<sup>3</sup> Nihayet 1980'li yılların başında, AIDS'li homoseksüel erkek hastalardaki malign tümörlerin %40'ını oluşturan Kaposi sarkomunun insidansında adeta bir patlama yaşanmış ve bu tümörün “epidemik” tipi gündeme gelmiştir.<sup>4</sup>

Günümüzde Kaposi sarkomunun, histolojik ve klinik özellikleri aynı, ancak spesifik popülasyonları etkileyen, farklı organ tutulumları ve klinik seyri olan 4 alt tipinin olduğu bilinmektedir: Klasik Kaposi sarkomu, endemik (Afrika tipi) Kaposi sarkomu, iyatrojenik (transplantasyon veya immünoSÜPRESYON ile ilişkili) Kaposi sarkomu, epidemik (AIDS ile ilişkili) Kaposi sarkomu.<sup>5-7</sup>

Bugün için tümör biyolojisindeki karmaşayı en iyi Kaposi sarkomu yansıtmaktadır. Patogenezinde çok sayıda farklı faktörlerin rol oynadığı Kaposi sarkomunda, tümör hücrelerinin kökeni hala çok iyi bilinmemektedir. Karakteristik tümör hücresi olan iğsi hücrelerin; endotel, makrofaj, fibroblast, düz kas hücresi veya dermal dendrositlerden köken alabileceği öngörülmektedir.<sup>7</sup> Çok sayıda farklı hücrenin özelliklerini taşıması ise, iğsi hücrenin pluripotent mezenkimal progenitör hücre kaynaklı olduğunu akla getirmektedir.<sup>7</sup> Ayrıca, iğsi hücrelerin farklı hücrelerin

özelliklerine sahip olması, bunların neoplastik hücre olma olasılığını da azaltmakta, hiperproliferatif normal hücre olabilecekleri düşüncesini güçlendirmektedir.<sup>8</sup> Anjiyogenez, inflamasyon ve proliferasyona karşı, tümörde neoplastik hücre saptanmaması, spontan regresyon izlenebilmesi, kromozom anomalisi bulunmaması, eş zamanlı multifokal bir gelişim ile birlikte tümörde değişken klonalite (monoklonal, oligoklonal veya poliklonal) gözle-nilmesi, Kaposi sarkomunun bir malign tümörden çok proliferatif inflamatuvar bir yanıt olma olasılığını artırmaktadır.<sup>8,9</sup>

Kaposi sarkomunun Akdeniz ülkeleri ve Afrika'da daha yaygın görülmesi ve homoseksüel AIDS'li erkeklerde sık rastlanması, patogenezinde infeksiyöz bir etkenin rol oynayabileceğini düşündürmüştür. İlk kez 1966 yılında Williams ve Williams, simulum sineğinin bir vektör olarak infeksiyöz bir ajanı taşıdığını öne sürmüşlerdir,<sup>10</sup> ancak bu görüş o dönemde fazla kabul görmemiştir. 1972 yılında Giraldo ve arkadaşları ise Kaposi sarkomu hücre kültürlerinde herpes-benzeri virusların varlığını saptamışlardır.<sup>11</sup> Daha sonraki yıllarda da; sitomegalovirus, insan herpesvirusu (HHV)-6, Epstein-Barr virus (EBV) ve insan papilloma viruslarının Kaposi sarkomunun gelişiminde rol oynayabileceği üzerinde durulmuştur.<sup>12</sup>

Nihayet 1994 yılında Chang ve arkadaşları, *subtractive* hibridizasyon ve polimeraz zincir reaksiyonunu birlikte kullanarak, AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomuna ait deri lezyonlarında yeni bir herpesvirusa ait DNA'yı göstermişler, komşu normal deride ise bu DNA'yı saptamamışlardır.<sup>13</sup> Bu yeni herpesvirus, daha sonra Kaposi sarkomunun bütün klinik tiplerinde saptanması nedeniyle, Kaposi sarkomu ile ilişkili herpesvirus (KSHV) olarak adlandırılmıştır. Ancak virusun, Kaposi sarkomu dışında plevral effüzyon lenfoması<sup>14</sup> ve multisentrik Castleman hastalığında<sup>15</sup> gösterilmesi ve bazı çalışmalarda anjiyosarkoma, farklı lenfoproliferatif hastalıklar, bazal hücreli karsinoma, pemfigus, melanoma, sarkoidoz ve normal deride de saptanması nedeniyle HHV-8 olarak isimlendirilmesinin daha uygun olacağı belirtilmiştir.<sup>5</sup> Bu

virus, insanda hastalık yapabilen sekizinci herpesvirustur, EBV gibi  $\gamma$  herpesvirus ailesinde yer almaktadır. Virus, endotel hücresi ve B lenfositlere tropizm gösterir.<sup>5</sup> Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı'nda 2000 yılında gerçekleştirilen bir araştırmada, renal transplantasyon sonrası Kaposi sarkomu gelişen hastalarda tüm lezyonel biyopsi örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu ile HHV-8'e ait DNA gösterilmiş, buna karşılık Kaposi sarkomu haricindeki tüm malign, premalign ve benign lezyonlar ile normal deride ise saptanamamıştır. Bu sonuç, HHV-8'in Kaposi sarkomunun patogenezinde özgül bir rolü olduğu şeklindeki görüşleri desteklemiştir.<sup>16</sup>

Kaposi sarkomu olan hastalardan elde edilen serolojik veriler [virusun minör kapsid proteini ve latent dönem ile bağlantılı nükleer antijeni (LANA)'ne karşı gelişen antikorlar], HHV-8'in etiopatogenezdeki rolüne ilişkin başka bir kanıtı oluşturmaktadır. LANA antikorları, AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomunda hastaların %80-90'ında, Klasik Kaposi sarkomunda ise %95'inde gösterilmiştir.<sup>7</sup> Bu antikorlar; Kaposi sarkomu olmayan, HIV-pozitif homoseksüel erkeklerde %30 oranında, hemofilisi veya intravenöz ilaç bağımlılığı olan hastalar ile kan vericisi kişilerde %0-3 oranında saptanmıştır.<sup>17</sup> Seroprevelans, Kaposi sarkomunun sık görüldüğü bölgelerde daha yüksektir; örneğin İtalya'da yapılan bir araştırmada, Milano'da yaşayan kan donörlerinde antikor pozitifliği %4, Kaposi sarkomunun Milano'ya göre 2 kat daha sık izlendiği Napoli'de ise bu oran %19 olarak saptanmıştır.<sup>7</sup> Bazı Afrika ülkelerinde ise %50-70 oranında antikor pozitifliği belirlenmiştir.<sup>17</sup> Tüm bu veriler, Kaposi sarkomu gelişme riskinin HHV-8 prevelansı ile direkt ilişkili olduğunu göstermektedir. Organ transplant alıcısında da Kaposi sarkomu gelişme riski, allograft alıcısı ve vericisindeki HHV-8 seropozitivitesi ile bağlantılıdır. Yapılan bir araştırmada, transplantasyon sonrasında Kaposi sarkomu gelişen 11 hastanın 10'unun transplantasyon öncesi seropozitif olduğu belirlenmiş, diğer hastada ise allograft vericisinin seropozitif olduğu belirlenmiştir.<sup>18</sup> Bir başka araştırmada ise; AIDS hastalarında Kaposi sarkomu gelişmesinden önceki dönemde serokonversiyon izlenmiştir.<sup>17</sup> Martin ve arkadaşları ise, hem HIV, hem de HHV-8 antikor pozitif erkek hastalarda, 10 yıl içinde Kaposi sarkomu gelişme riskinin %50 olduğunu saptamışlardır.<sup>19</sup>

HHV-8, başlıca seksüel (anal ilişki) yolla bulaşır. Ancak virusun non-seksüel (fokal-oral, oral-fokal, transplasental, intrafamiliar ve allograft ile) geçiş yolları üzerinde de durulmaktadır.<sup>20,21</sup> HHV-8'in; iğsi hücreler, lenfatiklerin endotel hücreleri ve tümörü infiltre eden lenfositlerde gösterilmesi nedeniyle, viral enfeksiyon için spesifik hücre hedeflerinin olduğu düşünülmektedir. Virus, latent fazdan litik faza periferik kandaki B lenfositlerinde geçer (aktif viral replikasyon) ve daha sonraki aşamada dermal lenfatiklere ekim gerçekleşir. Aktif viral

replikasyonda ve Kaposi sarkomunun gelişiminde; yaş, seks hormonları, eşlik eden HIV enfeksiyonu, immünoşüpresif ilaç kullanımı, doku hipoksisi, genetik yatkınlık gibi faktörlerin yanısıra, proinflatuvar ve anjiyogenik sitokinler ile büyüme hormonlarının rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>22</sup>

HHV-8'in de içinde yer aldığı  $\gamma$  herpesviruslar, lenfositleri infekte ederek transformasyonlarına yol açar. HHV-8 onkogenleri, latent olarak infekte olan tümör hücrelerinde eksprese edilir ve insan hücrelerinde homologları olan proteinleri kodlar. HHV-8'e ait pek çok genin (v-Cyc, v-GPCR, v-IRF, v-MIP-I, v-MIP-II, v-IL-6, v-BC1-2, v-FLIP, LANA ve Kaposin gibi) Kaposi sarkomunun patogenezinde rol oynadığı belirlenmiştir.<sup>23</sup> Virus bu genler aracılığı ile; hücre siklusunu kontrolünü, apoptozisi ve hücrel immüniteyi önleyerek, insan hücrelerinde viral enfeksiyonlara karşı gelişen tipik hücre stratejisini bozmaktadır.

Kaposi sarkomunun patogenezinin gerçek anlamda temsil edebilecek bir hayvan modeli henüz bulunmamaktadır. Şimdiye dek oluşturulan çok sayıda fare modelinde, tümörün gelişimine katkıda bulunan genlerin tek başına rolleri gösterilebilmiştir. Patogenezin tam olarak anlaşılabilmesi ve yeni tedavi seçeneklerinin etkinliklerinin gösterilebilmesi için uygun hayvan modellerinin oluşturulması gereklidir. Yan ve arkadaşları,<sup>24</sup> 2000 yılında *Journal of Experimental Medicine*'de yayınlanan çalışmalarında ilginç bir hayvan modelini tanımlamışlardır. Araştırmacılar, bir HHV-8 onkogeni olan v-GPCR'yi eksprese eden transgenik farelerde, 1-3 ay içinde eritemli-mor papül ve plakların oluştuğunu, bu lezyonların daha sonra mor renkli nodül ve tümörlere dönüştüğünü gözlemişlerdir. Nodüllerin histopatolojik incelemesinde; dermiste multipl nodüler anjiyoproliferatif lezyonlar izlenmişler, bu lezyonlarda fasiküller halinde dizilmiş iğsi hücreler, damarların lümeninde şiş endotel hücreleri ve düzensiz vasküler yarıklar gözlemişlerdir. İmmünohistokimyasal incelemede ise; iğsi hücrelerin CD34 antijenini eksprese ettiği belirlenmiştir. Bu hayvan modeli, tek bir HHV-8 onkogeninin bile Kaposi sarkomuna yol açabileceğini düşündürmektedir.<sup>24</sup>

Kaposi sarkomu hücrelerinden; TNF $\alpha$ , IL-1, GM-CSF, PDGF, VEGF, b-FGF ve onkostatın M gibi çok sayıda inflamatuvar sitokin salgılanır. Bu sitokinler, otokrin ve parakrin yolla iğsi hücrelerin proliferasyonu, endotel hücrelerinin aktivasyonu, lenfosit ve monositlerin ekstrasvazasyonu ile anjiyogenezi sağlar.<sup>23</sup>

HIV enfeksiyonu, Kaposi sarkomunun gelişimi için yeterli veya şart olan bir faktör değildir. Ancak bu enfeksiyonun varlığı ile Kaposi sarkomunun insidansında artış olduğu, tümörün daha agresif bir seyir gösterdiği bilinmektedir. Kaposi sarkomunun gelişme riski, HIV-1 ile HIV-2'ye göre 12 kat fazladır. HIV ile HHV-8 tümörün gelişiminde sinerjistik gösterir. HIV-1 Tat proteini; iğsi

hücrelerin proliferasyonu ve apoptozisin inhibisyonu ile HHV-8 onkogenlerinin transaktivasyonuna yol açar, direkt anjiyogenik etkilidir, b-FGF ile de sinerjistik etki gösterir.<sup>5,23,25</sup>

Sonuç olarak; HHV-8'in Kaposi sarkomunun etyopatogenezindeki rolü kesin olmakla birlikte, virus tümörün gelişimi için yeterli bir faktör değildir. Çok sayıda sitokinler ve HIV (AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomunda) etyopatogenezde kofaktör olarak hareket eder.

Kaposi sarkomu, spontan regresyon gösterebilen, multifokal gelişimi olabilen poliklonal bir tümördür. Bu özellikleri; Kaposi sarkomunun gerçek bir sarkom değil, HHV-8 ile tetiklenen "regülasyonu bozulmuş bir inflamasyon" olabileceğini akla getirmektedir. Bununla birlikte, tümörün ileri evrelerinde ve yaygın tutulumda klonalite de saptanabilmektedir. Bu bulgu ise; Kaposi sarkomunun önce hiperplastik ve poliklonal bir lezyon olduğu, spesifik şartlarda (HHV-8 ile HIV enfeksiyonları ve immünoşüpresyon gibi) ise klonal ekspansiyon ile sarkomaya dönüşüm gösterdiğini düşündürmektedir.<sup>23</sup>

HHV-8'in keşfi ile Kaposi sarkomunun patogenezinin anlaşılmasında çok önemli bir yol alınmıştır. Ancak yine de, bugün için Kaposi sarkomu tam olarak anlaşılammış kompleks bir hastalıktır. Serolojik testler ile Kaposi sarkomu için risk grupları belirlenebilir, HIV enfeksiyonunun etkin tedavisi ve güvenli cinsel ilişki ile HHV-8 seroprevelansında ve dolayısıyla da Kaposi sarkomunun gelişiminde azalma sağlanabilir. HHV-8'in geçiş yollarının ve tümörün patogenezinin daha iyi anlaşılması ile gelecekte bu enfeksiyon önlenebilecek, HHV-8'e yönelik aşı geliştirilebilecek ve Kaposi sarkomunun gerçek anlamda tedavisi mümkün olabilecektir.<sup>25</sup>

#### KAYNAKLAR

- Kaposi M. Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. Arch Dermatol Syphilol 1872;4:265-78.
- Hutt MSR, Burkitt D. Geographical distribution of cancer in East Africa: a new clinicopathological approach. Br Med J 1965;ii: 719-22.
- Penn I. Secondary neoplasms as a consequence of transplantation and cancer therapy. Cancer Detect Prev 1988;12:39-57.
- Biggar RJ, Horm J, Goedert JJ, Melbye M. Cancer in a group at risk of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) through 1984. Am J Epidemiol 1987;126:578-86.
- Geraminejad P, Memar O, Aronson I, et al. Kaposi's sarcoma and other manifestations of human herpesvirus 8. J Am Acad Dermatol 2002; 47:641-55.
- Hengge HR, Ruzicka T, Tyring SK, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy. Lancet Infect Dis 2002;2:281-92.
- Buonaguro FM, Tornasello ML, Buonaguro L, et al. Kaposi's sarcoma: aetiopathogenesis, histology and clinical features. JEADV 2003;17:138-54.
- Gallo RC. The enigmas of Kaposi's sarcoma. Science 1998;282: 1837-9.
- Rabkin CS, Janz S, Lash A, et al. Monoclonal origin of multicentric Kaposi's sarcoma lesions. N Engl J Med 1997;336:988-93.
- Williams EH, Williams PH. A note on an apparent similarity in distribution of onchocerciasis, femoral hernia and Kaposi's sarcoma in the West Nile District of Uganda. East Afr Med J 1966; 43:208-9.
- Giraldo G, Beth E, Haguenu F. Herpes-type particles in tissue culture of Kaposi's sarcoma from different geographic regions. J Natl Cancer Inst 1972;49:1509-26.
- Giraldo G, Buonaguro FM, Beth-Giraldo E. The role of opportunistic viruses in Kaposi's sarcoma evolution. Acta Pathol Scand 1989;97:62-70.
- Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science 1994;266:1865-9.
- Said W, Chien K, Takeuchi S, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV or HHV8) in primary effusion lymphoma: ultrastructural demonstration of herpesvirus in lymphoma cells. Blood 1996;87:4937-43.
- Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castlemans disease. Blood 1995;86:1276-80.
- Seçkin D, Demirağ A, Hızal N, et al. İmmünoşüpresyonlu hastalarda gelişen benign, premalign ve malign deri lezyonlarında insan herpesvirüsü-8 (HHV-8)'in rolü. Diyaliz Transpl Yanık Derg 1998;10:11-5.
- Gao SJ, Kingsley L, Hoover DR, et al. Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. N Engl J Med 1996;335:233-41.
- Parravicini C, Olsen SJ, Capra M, et al. Risk of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus transmission from donor allografts among Italian posttransplant Kaposi's sarcoma patients. Blood 1997;90:2826-9.
- Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, et al. Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. N Engl J Med 1998;338(14):948-54.
- Angeloni A, Heston L, Uccini S, et al. High prevalence of antibodies to human herpesvirus 8 in relatives of patients with classic Kaposi's sarcoma from Sardinia. J Infect Dis 1998;177:1715-8.
- Luppi M, Barozzi P, Santagostino G, et al. Molecular evidence of organ-related transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus or human herpesvirus-8 in transplant patients. Blood 2000;96:3279-81.
- Blauvelt A. Skin diseases associated with human herpesvirus 6, 7, and 8 infection. JID Symp Proceed 2001;6:197-202.
- Hengge HR, Ruzicka T, Tyring SK, et al. Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 2: pathogenesis, Castlemans disease, and pleural effusion lymphoma. Lancet Infect Dis 2002;2:344-52.
- Yang TY, Chen SC, Leach MW, et al. Transgenic expression of the chemokine receptor encoded by human herpesvirus-8 induces an angioproliferative disease resembling Kaposi's sarcoma. J Exp Med 2000;191:445-54.
- Bubman D, Cesarman E. Pathogenesis of Kaposi's sarcoma. Hematol Oncol Clin N Am 2003;17:717-45.

**Yazışma Adresi:** Dr.Deniz SEÇKİN  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD, ANKARA

# Pigmante Lezyonların Dermoskopik Tanısında Algoritmik Yaklaşım

Nahide ONSUN\*

\*Dr., SSK Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi Dermatoloji Kliniği, İSTANBUL

Pigmante lezyonların tanısında ilk atılacak adım lezyonun melanositik veya nonmelanositik yapısını değerlendirmek olmalıdır. Dermoskopik özellikler bu ayırımı kolaylaştırmaktadır. Bunun için aşağıdaki algoritma izlenmelidir.

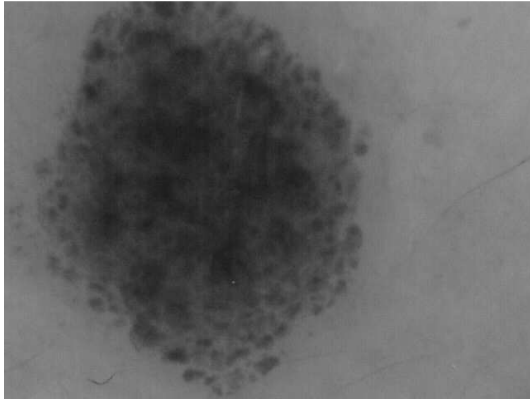
1. Lezyonda

\*Pigment ağı

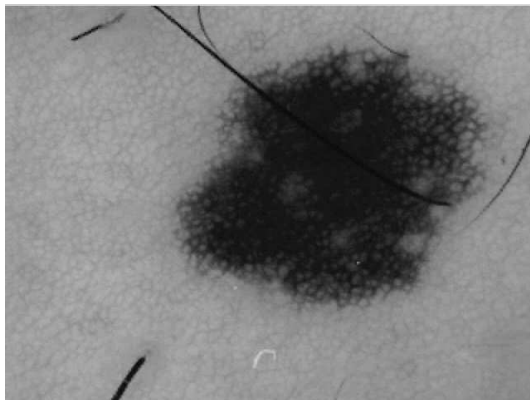
\*Pigmante globüller

\*Pigmante uzantılar

} görülüyorsa lezyon  
**MELANOSİTİK**



Pigmante globüller



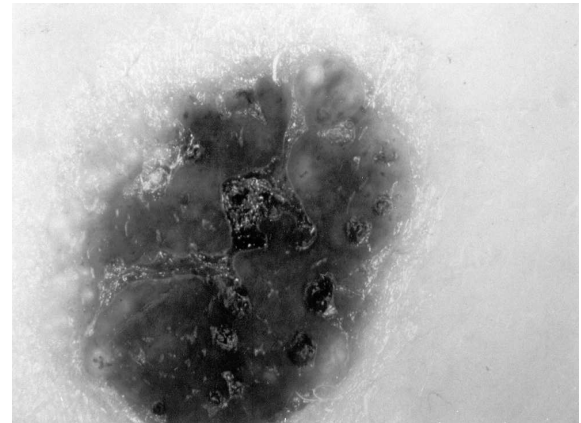
Pigmante a

2. Lezyonda ağ, globül, uzantı yok homojen mavi-gri pigmentasyon varsa **MAVİ NEVUS-MELANOSİTİK**

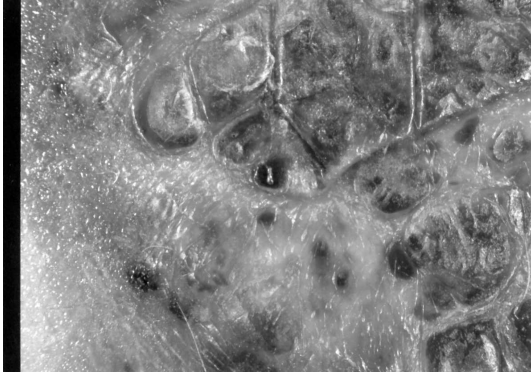


Mavi nevus

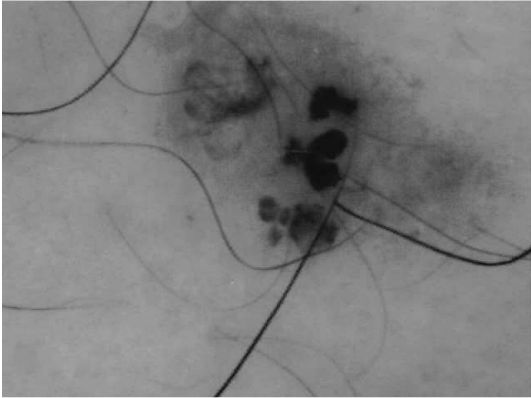
3. Pigment ağı, pigmante globülleri, uzantılar ve homojen pigmentasyon yok ancak komedon benzeri oluşumlar ve/veya psödokistler varsa non-melanositik lezyon **SEBOREİK KERATOZ** düşünülmelidir



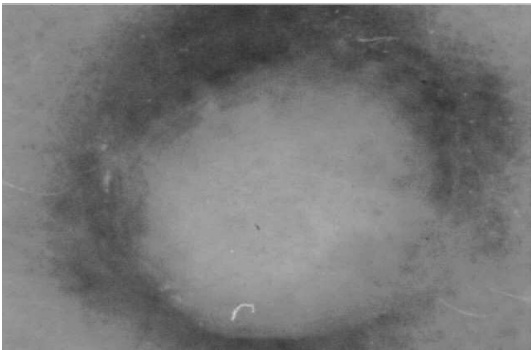
4. Pigment ağı, pigmente globüller uzantılar yok ancak mavi-kırmızı lakünler görülüyorsa-nonmelanositik lezyon **ANGİOM** düşünülmelidir.



5. Pigment ağı, pigmente uzantılar görülüyor, yapraklı oluşumlar, araba tekerleği manzarasında strüktürler görülüyorsa-**NON-MELANOSİTİK LEZYON: Bazal Hücreli Karsinom**



6. Orta kısımda skar görünümü beyaz alan çevrede açık renkli pigmente ağ varsa **DERMATOFİBROM**



7. Yukarıda sayılan 5 özellik de yoksa melanositik lezyon düşünülmelidir. Böyle bir lezyonun melanom olma riski oldukça yüksektir.

### Melanositik Lezyonların Ayırıcı Tanısında Algoritmik Yaklaşımlar (Selim Melanositik Lezyon-Malin Melanom Ayırımı)

Selim melanositik lezyonları melanomdan ayırmak için

- ABCD skor sistemi
- 7 Puan kontrol listesi
- Menzie metodları kullanılabilir

#### ABCD skor sistemi<sup>1,2</sup>

**A:** Lezyon iki aks boyunca bölünüp bölünen bölgelerin birbirine şekil, yapı simetrisi değerlendirilir.

Asimetri yoksa 0

1 aks boyunca varsa 1

2 aks boyunca varsa 2 puan verilir.

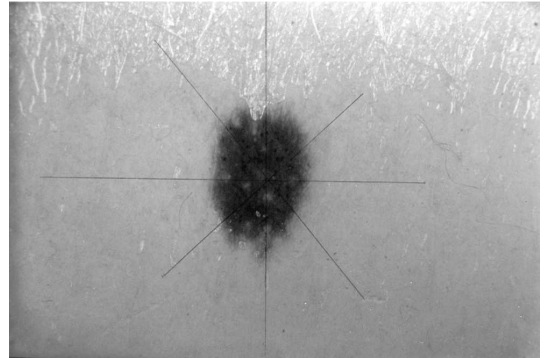
**B:** Lezyon 8 parçaya bölünür. Lezyon periferisinde pigmente ağın sonlanması incelenir. Ani ve keskin biçimde kesilmeler için her alana 1 puan verilir.

Puanlama 0-8 olarak değerlendirilir.

**C:** Renkler değerlendirilir

- Açık kahverengi
- Koyu kahverengi
- Siyah
- Kırmızı
- Beyaz
- Gri-mavi

Görülen her renk için 1 puan verilir



**D:** Dermoskopik strüktürler tespit edilir

- Pigment ağı
- Globüller
- Noktacıklar
- Strüktürsüz alanlar
- Uzantılar

Görülen her strüktüre 1 puan verilir.



Sonuçta elde edilen puanlar aşağıda görülen şekilde katsayılarla çarpılıp sonuca varılır.

Asimetri	Puan	Katsayı	Sonuç
Bordür	0-8	0,1	0-2.6
C (Renk)	1-6	0.5	0-0.8
D (Dermoskopik Strüktür)	1-5	0.5	0.5-2.5

Total skor 4.76'nın altında ise selim 4.76-5.45 arasında ise şüpheli 5.45 üzerinde ise melanom lehine değerlendirilir

### Menzies Metodu

Menzies metodu ile melanom için pozitif ve negatif özellikler aranır.

#### Negatif Özellikler

1- Pigmentasyon simetrisi

2- Tek renk

#### Pozitif Özellikler

1- Mavi-beyaz peçe görünümü

2- Multipl kahverengi noktalar

3- Psödopodlar

4- Radyal uzantılar

5- Skar görünümünde depigmentasyon

6- Periferik yerleşimli siyah nokta ve globüller

7- Fazla sayıda renk

8- Multipl mavi-gri noktalar

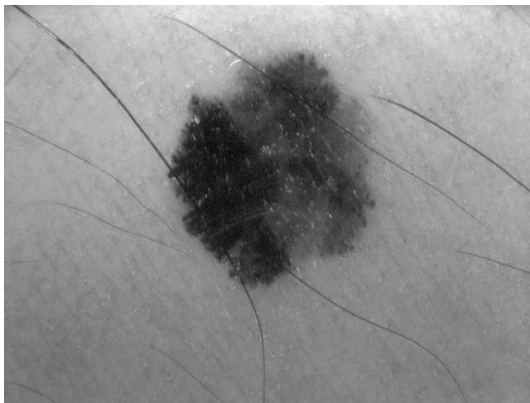
9- Geniş pigment ağı

Bu yöntemle göre melanom tanısı için en az 1 pozitif özelliğin bulunması gerekmektedir. negatif özelliklerin bulunması ise melanom tanısından uzaklaştırmaktadır.

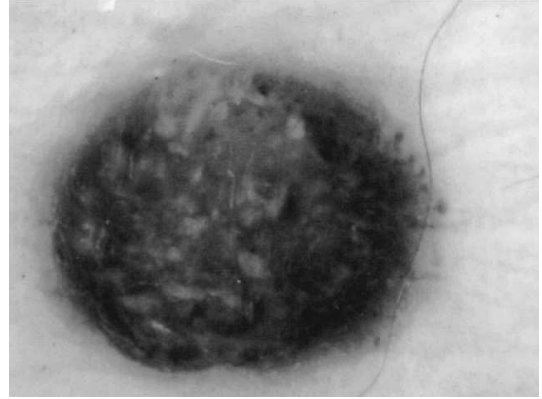
**7 Puan Kontrol Listesi** 1997 yılında Argenziano<sup>3</sup> tarafından hazırlanmıştır. Major ve minör kriterlerin tespiti ve bu kriterlerin kantitatif olarak değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bunun için öncelikle dermoskopik paternlerin özellikle melanomda görülenlerin iyi bilinmesi gerekmektedir.

#### Major Kriterler

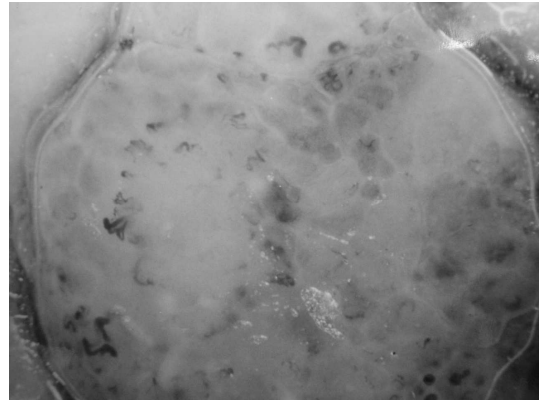
- Atipik pigment ağı



- Gri-mavi alanlar



- Atipik vasküler yapı



#### Minör kriterler

- Düzensiz ışınal uzantılar
- Düzensiz pigmentasyon (alacalı görünüm)
- Düzensiz globül ve noktalar
- Regresyon alanları

Var olan major kriterler için 2 minör kriterler için 1 puan verilir. Toplam skor 3 veya üzerinde ise melanom tanısına varılır.

Bu algoritmaları uygulayabilmek için dermoskopinin temel özelliklerini iyi bilmek gerekir. "Patern" analizini bilmeden bu algoritmik modelin uygulanması mümkün değildir. Tanımlanan bu algoritmaların tümü dermoskopik yapıların yorumlanmasına dayanmaktadır.<sup>3-5</sup>

#### KAYNAKLAR

1. Stolz W, Riemann A, Cagnetta AB, et al ABCD rule of dermatoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma Eur J Dermatol 1994;4:521-7.
2. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, et al. The ABCD rule of dermatoscopy J Am Acad Dermatol 1994;30:551-9.

3. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P. et al. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. Arch Dermatol 1998;134:1563-70.
4. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions pattern analysis of pigmented skin lesions. J Am Acad Dermatol 1987;17:571-93.
5. Binder M, Schwarz M, Winkler A, et al. Epiluminescence microscopy: a useful tool for the diagnosis of pigmented skin

lesions for formally trained dermatologists. Arch Dermatol 1995;131:286-91.

---

**Yazışma Adresi:** Dr.Nahide ONSUN  
SSK Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi  
Dermatoloji Kliniği, İSTANBUL

**Not:** Metindeki resimlerin yayın hakkı Dr.Nahide Onsun ve Vakıf Gureba Hastanesi Dermatoloji Kliniğine aittir.

# Pemfigus'ta Etyopatogenez

Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU\*

\*Prof.Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, İSTANBUL

Pemfigus terimi, Grekçe bir kelime olan "Pemphix" ten kaynağını alır. Pemphix, bül veya baloncuk anlamına gelmektedir. Pemfigus üç ana grubu ayrılır. Pemfigus vulgaris (PV), pemfigus foliaceus ve paraneoplastik pemfigus.

Pemfigus'un etyopatogenezi ile ilgili ilk buluş 1964'te Beutner ve Jordon'un<sup>1</sup> PV'li hasta serumlarında keratinosit yüzeylerine karşı oluşan dolaşan antikorları göstermeleri olmuştur. Bundan sonra hasta derisinde in-vivo IgG birikim saptanmış ve bu bulgular pemfigus'un deri ve mukozaya özgü bir otoimmün hastalık olduğunu ortaya koymuştur. 1970 sonları ve 1980 başlarında pemfigus otoantikorlarının doku kültüründe ve neonatal sıçanlarda bül oluşturduğu ve böylece patojen olduğu kanıtlanmıştır.<sup>2,3</sup> 1980 ortaları ve sonlarında, pemfigusta hedef antijenler, immunokimyasal yöntemlerle belirlenmiştir.<sup>4</sup> 1990 başlarında ise pemfigus antijeninin cDNA'sı izole edilerek pemfigusun bir anti-cadherin otoimmün hastalık olduğu gösterilmiştir.<sup>5</sup>

## Patojen Otoantikorlar

Pemfigus patogenezi en önemli yapı taşı, keratinosit yüzeylerine karşı oluşan IgG otoantikorlarıdır. Serumda dolaşan bu otoantikorlar, keratinositler arasındaki adhezyonu bozarak, bül oluşumuna neden olurlar. Pemfigus'lu annelerin bebeklerinde plasentadan geçen maternal IgG'nin hastalığı oluşturabileceği gösterilmiştir.<sup>6</sup> Maternal antikorlar katabolize olduğunda, hastalık geriler. Hastaların IgG fraksiyonları, deri doku kültüründe, kompleman ve inflamatuvar hücre olmasa da bül oluşturur. Ayrıca hasta IgG'si neonatal farelere pasif transfer yoluyla geçerek bül oluşturmaktadır.

Pemfigusta IgG plazminojen aktivatörü açığa çıkarak doku kültüründe akantolize neden olur. Ancak IgG ile plazminojen aktivatörü baskılanmış farelerde, kontrol fareleri ile aynı derecede bül oluşturulduğu için plazminojen aktivatörün antikora bağlı bül oluşumunda kesinlikle gerekli olduğu söylenemez.<sup>7</sup>

Paraneoplastik pemfigusta direkt ve indirekt immunfloresan boyanma özelliği, klasik tip pemfigustan farklıdır. Perilezyonel deride IgG ve C3 ile intersellüler ve bazal membranda birikim görülür. Klasik pemfigusta otoantikorlar çok katlı yassı epitele bağlanırken, paraneoplastik pemfigusta, mesane epiteli gibi tek katlı veya çok katlı değişken epitele de bağlanabilmektedir. Bu özellik ayırıcı tanıda kullanılmaktadır.

## Antijenler

P. vulgaris ve P. foliaceus'ta antijenlerin çok katlı yassı epitelde hücreler arası bağlanmayı sağlayan desmozomlarda yerleştiği immünelektron mikroskopi ile gösterilmiştir. Pemfigus antijenlerinin immunokimyasal yapısı ise immunpresipitasyon veya immunblot ile belirlenmiş, p. vulgaris antijeninin 130 kDa, p. foliaceus antijeninin 160kDa'luk transmembran glikoprotein olduğu ortaya konulmuştur.<sup>4,8,9</sup> Anti-desmoglein 1 monoklonal ve poliklonal antikorların kullanıldığı immunokimyasal çalışmalarla, p. foliaceus'ta 160kDa protein olan antijenin desmoglein 1 olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 85 kDa plak protein olan plakoglobulin de pemfigus antijenleri ile birlikte moleküler bir kompleks içinde yer almaktadır.<sup>10</sup>

Desmoglein 1 ve pemfigus antijenlerinin cDNA klonlaması, bu iki molekülün de "cadherin supergene" ailesine ait olduğunu göstermiştir.<sup>5,11</sup> Yani pemfigus bir anticadherin otoimmün hastalığıdır. P. vulgaris antijeni desmoglein 3'tür. Hastalığın fizyopatolojisi, otoantikorların desmogleinlerin yapışma fonksiyonunu bozmasıyla keratinositler arasında adhezyonun kaybolması ve bül oluşumunun ortaya çıkması şeklinde özetlenebilir.

Cadherinler, kalsiyum bağımlısı, hücre adezyon moleküllerine verilen ortak bir isimdir. Cadherin ailesi, kompleks doku bütünlüğünde ve şekillenmesinde önemli rol oynar. İki ana alt grubu vardır: 1-Klasik (E,P,N-cadherinler) 2-Desmozomal cadherinler (desmogleinler ve desmokoliner) Cadherinlerin tümü birbirini izleyen aminoasit tekrarlarından oluşur ve ekstrasellüler zincirleri ile kalsiyum bağlarlar. Plak proteinleri (plakoglobulin) ile

birlikte sitoplazmik zincirler yaparak hücre ağını düzenlerler. Bu etkileşimlerin sonucu olarak kuvvetli bir hücre adezyonu ve hücrelerde morfolojik değişiklikler meydana gelir. Bunun aksine, kalsiyumdan bağımsız hücre adezyon molekülleri, yani immunglobulinler, basit moleküler etkileşim yapar, bu nedenle hücre değişikliğine neden olmazlar. Cadherin molekülleri, bu uçlarıyla hücrelere bağlanırken diğer uçları ile fermuar dişleri gibi birbirlerine yapışırlar.

Epitel hücreleri genellikle iki tipte birbirine birleşir: Yapışan bileşke ve desmozomlar. Yapışan bileşkede transmembran komponenti klasik cadherinler ve sitoplazmik komponentler bulunur. Ayrıca birleştirici özelliği aktin mikrofilamentleri sağlar. Halbuki desmozomda, keratine benzer filamentler bulunur ve desmozomal cadherinler (transmembran komponenti) ile plakoglobulin, plakofilin ve desmoplakin gibi sitoplazmik komponentler bulunur. Genellikle yapışan bileşke hızlı fakat zayıf bir hücre yapışması sağlar, halbuki desmozomlar yavaş ancak kuvvetli bir yapışma oluşturur.

Desmogleinler, ekstrasellüler zincirlerinde 5 cadherin tekrarı yapar, tek 29±1 aminoasit, intrasitoplazmik zincirde kalır. Üç şekli vardır: Dsg 1-2-3. Desmoglein 1 ve 3 çok katlı yassı epitelde, bül oluşan yerlerde eksprese edilir. Desmoglein-2 ise, tek katlı epitel ve myokarda eksprese edilir.

Desmokolinler, desmozomlarda bulunan transmembran glikoproteinlerin bir diğer grubudur. 3 şekli vardır: Dscl-1-2-3.

Desmozomlar daima desmoglein ve desmokolini bir çift olarak içerir.

Plakoglobulin ve plakofilin, β katenin ile birlikte nükleer ve junctional proteinler ailesindedir. Hücresel adezyonu ve proliferasyonu düzenler ayrıca birleştirici molekül olarak görev yaparlar. Desmoplakin, hücrenin desmozomlardaki yapışma yerine bağlanmasını sağlar. Plakin ailesi ile birlikte bu aracı filamentler BP antijenini (230 kDa), plectin (500 kDa), envoplakin (210 kDa) ve periplakini (190 kDa) içerir.

Desmoglein 1 ve 3'e karşı oluşan IgG otoantikörleri patojendir ve pemfigusta bül oluşunda primer rol oynarlar.

### **Bül Lokalizasyonunda Desmoglein Kompensasyon Teorisi<sup>12</sup>**

Pemfigus'ta fizyopatoloji otoantikörlerin desmogleine bağlı hücre adezyonunu bozmasına dayanır. Ancak buna rağmen klinik oldukça karmaşıktır. Örneğin akantoliz, p.foliaseus'ta üst tabakalarda görülürken p. vulgaris'te alt tabakalarda görülmektedir. Oral lezyonlar p.vulgariste görülürken p.foliaseus'ta görülmez. P.vulgaris'li bazı hastalarda yalnız oral tutulum mevcutken bazılarında hem deri de hem oral lezyonlar bulunur.

P.vulgaris iki alt grupta incelenebilir:

- Mukozal dominant tip-mukozal lezyonlarla seyrederek, deri lezyonları minimaldir.
- Mukokutan tip-mukozal tutulumla yaygın deri lezyonları eşlik eder.

P.foliaseus'lu hastalarda yalnızca anti desmoglein 1-IgG otoantikörleri bulunur. Mukozal dominant tip p.vulgariste anti-desmoglein 3 IgG otoantikörleri, mukokutan tip p.vulgaris'te ise hem desmoglein 3 hem de desmoglein 1'e karşı IgG otoantikörleri saptanır.

Ayrıca, deri ve mukozalar arasında desmoglein 1 ve desmoglein 3'ün intraepitelyal ekspresyon paterni farklıdır. Deride, desmoglein 1 bütün epidermis'te eksprese edilir, ancak yüzeysel tabakalarda daha yoğundur. Halbuki desmoglein 3 epidermisin alt kısmında özellikle bazal ve parabazal tabakalarda eksprese edilir. Buna karşılık mukozada tüm skuamöz tabakada desmoglein 1 ve desmoglein 3 eksprese edilir, ancak desmoglein 1, desmoglein 3'e göre daha alt düzeylerde bulunur.

Desmoglein'in deri ve mukozalardaki dağılımı ve anti-desmoglein otoantikör profili ile, pemfigusun karışık klinik özellikleri açıklanabilir. Buna desmoglein kompensasyon teorisi denir. Desmoglein 1 ve 3, aynı hücrede eksprese edildiğinde birbirleri ile yarışır.

Serumda yalnız anti-desmoglein 1 IgG varsa, büller yalnızca epidermisin yüzeyinde görülür, çünkü epidermis yüzeyinde sadece desmoglein 1 eksprese edilir. Etkilenmemiş olan alt epidermiste desmoglein 3, fonksiyonunu kaybetmiş olan Dsg 1 ile yarışa girer. Antidesmoglein 1 IgG mukozaya bağlanmasına rağmen bül oluşmaz çünkü desmoglein 3 ile birlikte eksprese edilir. Yani, anti Dsg1 IgG bulunan serumlar, deride, mukozaya tutulumu olmadan yüzeysel büller yaparlar. Yalnız anti Dsg-3 IgG bulunan serumlar, deride bül oluşturmazlar. Çünkü birlikte bulunan Dsg 1, düşük fonksiyonlu Dsg3 ile yarışır, bu nedenle hiç veya az deri lezyonu bulunur. Halbuki, mukozalarda Dsg1, az eksprese edildiği için, düşük fonksiyonlu da olsa Dsg 3 ile yarışamaz. Bu yüzden yalnız anti Dsg 3 IgG olan serumlar oral lezyonlara neden olur, deri lezyonları yapmazlar (örn. Mukozal dominant pemfigus vulgaris).

Hem anti Dsg1 hem de anti Dsg 3 IgG içeren serumlar ise mukokutan tipte p.vulgaris'te olduğu gibi hem oral hem de yaygın deri büllerine neden olurlar. Ancak bu durumda neden tüm epidermisin değil de bazal ve parabazal tabakanın etkilendiğini açıklamak güçtür. Bunun için ortaya atılan teori, bazal tabakada daha az desmozom bulunduğu için bazal tabakanın daha zayıf olduğu ve ayrıca otoantikörlerin dermisten penetrasyonu nedeniyle daha çok alt epidermisi etkilediğidir.

Pemfiguslu gebe kadınlarda, otoantikörler plasentadan geçer ve fetal epidermise bağlanır. Ancak yenidoğan,

anne p.vulgaris'li ise bül oluşturur, p.foliaceus ise oluşturmaz. Bu gözlem kompensasyon teorisi ile açıklanabilir. Desmoglein 3, yenidoğan epidermisinde ve mukozasında yaygın biçimde bulunur (erişkinlerin tersine). Bu yüzden p.foliaceus serumu, yalnız anti Dsg 1 içerdiği için neonatal deride bül oluşmaz.

Otoantikörlerin patojen rolü kanıtlanmış olmasına rağmen, antikör bağlandıktan sonraki evre henüz tam açık değildir.

Birinci olasılık, bu antikörlerin desmogleinlerin yapışma fonksiyonlarını direkt etkilemeleridir (örn. Otoantikörler desmogleinlere uzamına bağlandıkları için hücreler arası desmogleinlerin yapışma fonksiyonunu bozarlar).

Diğer olasılık, sinyal ileti sistemiyle hücreler arası yapışma fonksiyonunun bozulmasıdır.

### Paraneoplastik Pemfigus (PNP)

PNP'li hastalarda çeşitli antijenlere karşı IgG otoantikörleri gelişir. İmmunkimyasal yöntemlerle bunların çoğu belirlenmiştir. 250 kDa desmoplakin 1, 210 kDa desmoplakin 2, 230 kDa büllöz pemfigoid antijeni, 190 kDa periplakin, 170 kDa transmembran hücre yüzey proteini, 500 kDa plektin, identifiye edilen antijenlerdir. PNP'de hücre yüzey antijeni olarak desmoglein 1 ve desmoglein 3 bilinmektedir. PNP'de desmogleinler kadar plakin grubu antijenler de hedef seçilmişlerdir.<sup>13</sup>

Anti-desmoglein antikörleri, keratinosit adhezyonu kaybına yol açarak bül oluşumunu başlatırken, anti-plakin otoantikörlerinin fizyopatolojik ilişkisi bilinmemektedir. Plakin proteinlerinin intrasellüler yerleşimi sayesinde, anti-plakin otoantikörler PNP'de patolojik olayları başlatıyor olabilirler, çünkü IgG hücre membranına penetre olamaz bir yapıdadır. Bir başka yorum, antidesmoglein IgG nin hücre membranında hasar yaparak antiplakin otoantikörler için hücreye giriş sağladığıdır. Böylece antiplakin antikörler hedef antijenler ile bağlanır, fonksiyonlarını inhibe eder ve belki de keratinosit nekrozu gibi PNP'ye özgü bir bulguya neden olurlar. PNP patogenezinde yalnız humoral immunité değil hücrel sitotoksiste de rol oynamaktadır. Klasik pemfigus tiplerine göre daha ciddi ve refrakter oral lezyonların olması ve polimorf deri erupsiyonları ile stomatitin de birlikte görülmesi bu düşüncüyü destekleyen klinik bulgulardır.<sup>12</sup>

### Patojen Otoantikör Yapımında İmmunolojik Mekanizma

Pemfigus'ta bül oluşumunun fizyopatolojisi 1980'lerden beri açıklanmış olmasına rağmen, pemfiguslu hastalarda patolojik otoantikörlerin yapımının neden başladığı halen belirsizdir.

Pemfigus otoantikörleri IgG'nin isotiplerinden oluşur ve bunlar antijenlere yüksek derecede afinite gösterirler.

Ayrıca pemfigus serumları, desmogleinlerdeki çeşitli farklı epitoplara tanır ve otoantikörler spesifik HLA sınıf II allelleriyle birliktedir. Bu özellikler pemfigusta otoantikör yapımının T hücreye bağlı olduğunu göstermektedir.<sup>14</sup> Son olarak, Desmoglein 3'e karşı reaktif T hücrelerin sağlıklı kontrol grubunda olduğu kadar pemfiguslu hastaların periferik kanında da bulunduğu gösterilmiştir.<sup>15,16</sup> Dsg 3'deki bazı peptidler, pemfiguslu hastalardaki T hücreleri uyatabilmektedir. Otoantikör yapımında immunolojik mekanizmayı açıklayacak asıl aşama, bu T hücrelerinin otoantikör yapımında rol aldığını göstermek olacaktır.

Hastalıkta T ve B hücre çalışmasında bir diğer ilerleme, otoantijeni yok edilmiş sıçanlarda yapılmıştır. Desmoglein 3'ü yok edilmiş sıçanlardaki lenfositler, Desmoglein 3'ü olan sıçanlara verildiğinde; alıcı farede anti Dsg 3 IgG yapılmış ve P.vulgaris gelişmiştir.<sup>17</sup> Bu model, antikör yapımındaki hücrel ve moleküler mekanizmaların incelenmesini sağladığı kadar yeni tedavi olanaklarına da yol açacaktır.

### KAYNAKLAR

1. Beutner EH, Jordan RE. Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. Proc Soc Exp Biol Med 1964 Nov;117:505-10.
2. Schiltz JR, Michel B. Production of epidermal acantholysis in normal human skin in vitro by the IgG fraction from pemphigus serum. J Invest Dermatol 1976 Aug;67(2):254-60.
3. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, Beals TF, Diaz LA. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. N Engl J Med 1982 May 20;306(20):1189-96.
4. Stanley JR, Yaar M, Hawley-Nelson P, Katz SI. Pemphigus antibodies identify a cell surface glycoprotein synthesized by human and mouse keratinocytes. J Clin Invest 1982 Aug;70(2):281-8.
5. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR: Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. Cell 1991 Nov 29;67(5):869-77.
6. Merlob P, Metzker A, Hazaz B, Rogovin H, Reisner SH. Neonatal pemphigus vulgaris. Pediatrics 1986 Dec;78(6):1102-5.
7. Mahoney MG, Wang ZH, Stanley JR. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus antibodies are pathogenic in plasminogen activator knockout mice. J Invest Dermatol 1999 Jul;113(1):22-5.
8. Stanley JR, Koulu L, Thivolet C. Distinction between epidermal antigens binding pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus autoantibodies. J Clin Invest 1984 Aug;74(2):313-20.
9. Hashimoto T, Ogawa MM, Konohana A, Nishikawa T. Detection of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus antigens by immunoblot analysis using different antigen sources. J Invest Dermatol 1990 Mar;94(3):327-31.
10. Korman NJ, Eyre RW, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Demonstration of an adhering-junction molecule (plakoglobin) in the autoantigens of pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris. N Engl J Med 1989 Sep 7;321(10):631-5.
11. Koch PJ, Walsh MJ, Schmelz M, Goldschmidt MD, Zimbelmann R, Franke WW. Identification of desmoglein, a constitutive desmosomal glycoprotein, as a member of the cadherin family of cell adhesion molecules. Eur J Cell Biol 1990 Oct;53(1):1-12.
12. Amagai M: Pemphigus. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. Dermatology. London: Mosby, 2003.

13. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, Izumi H, Rattie H 3rd, Mutasim D, Ariss-Abdo L. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990 Dec 20;323(25):1729-35.
  14. Nishifuji K, Amagai M, Kuwana M, Iwasaki T, Nishikawa T. Detection of antigen-specific B cells in patients with pemphigus vulgaris by enzyme-linked immunospot assay: requirement of T cell collaboration for autoantibody production. *J Invest Dermatol* 2000 Jan;114(1):88-94.
  15. Lin MS, Swartz SJ, Lopez A, Ding X, Fernandez-Vina MA, Stastny P, Fairley JA, Diaz LA. Development and characterization of desmoglein-3 specific T cells from patients with pemphigus vulgaris. *J Clin Invest* 1997 Jan 1;99(1):31-40.
  16. Hertl M, Amagai M, Sundaram H, Stanley J, Ishii K, Katz SI. Recognition of desmoglein 3 by autoreactive T cells in pemphigus vulgaris patients and normals. *J Invest Dermatol* 1998 Jan;110(1):62-6.
  17. Amagai M, Tsunoda K, Suzuki H, Nishifuji K, Koyasu S, Nishikawa T. Use of autoantigen-knockout mice in developing an active autoimmune disease model for pemphigus. *J Clin Invest* 2000 Mar;105(5):625-31.
- 
- Yazışma Adresi:** Dr.Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD, İSTANBUL

# Mikozis Fungoides Tanısı

Gül ERKİN\*

\*Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Derinin T Hücreli Lenfomaları arasında en sık rastlanan tipi olan Mikozis Fungoides (MF) ve onun lösemik varyantı olarak kabul edilen Sezari Sendromu primer olarak deriden başlayan T hücre kökenli non-Hodgkin lenfomalardır. Uzun zamandır bilinen ve iyi çalışılmış klinik özellikleri olmasına rağmen bazı durumlarda tanıya ulaşılması zorluk gösterebilmektedir.

**Lenfoma Sınıflaması:** Deri Lenfomalarını sınıflamada en yaygın olarak kullanılan iki sınıflama EORTC ve WHO sınıflamalarıdır. Deri lenfomaları ilk kez 1988'de yayınlanan Kiel sınıflamasında yer almıştır. Sonrasında Real sınıflamasında da deri lenfomaları diğer ektranodal lenfomaların yanı sıra yerleşmiştir. Ancak EORTC deri lenfomaları alanında devrim niteliği taşımaktadır. Çünkü deri lenfomalarının farklı özellikler ve prognoz taşıdığı ve bu nedenle diğer ektranodal lenfomalardan farklı olarak değerlendirilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır. Ancak bazı yeni Kütanöz T hücreli lenfolar bu sınıflama içinde yerini bulamamaktadır. Sıklıkla kullanılan yeni WHO sınıflaması ise tüm lenfomaları hücre tiplerine göre ayırt etmeye çalışmakta olup, deri lenfomaları ile ilgili yeni bir düzenlemenin de yer alması beklenmektedir.

## MF Tanısı Neden Zordur?

1. *Klinik:* MF'in klasik ve iyi tanımlanmış klinik özellikleri olmasına rağmen pek çok dermatozu taklit edebilen görünümde de olabilir. Özellikle spongiotik dermatitlerden ayırt edilmesi zorluk gösterebilir. Tek lezyonla giden, sadece folliküllere lokalize veya hipopigmente lezyonlarla ortaya çıkan formları da bulunmaktadır. Ayrıca MF erken dönemlerde subjektif bulguya neden olmayabilir. Yine bu dönemde kendiliğinden iyileşip tekrarlayabilirler. Hatta, nadiren erken lezyonlarda spontan remisyon da ortaya çıkabilir.

2. *Deri biyopsileri:* Dermatolojide punch biyopsilerin uygulanması genellikle inflamatuvar lezyonların tanısında yeterli ve güvenilir olmaktadır. Ancak bazı MF olgularında özellikle yama döneminde epidermotropizm, bazal tabakada sıralanma, ve atipik lenfositler biyopsinin her alanında yer almayıp, fokal yerleşim gösterebilmektedir.

Histopatolojik bulguları diğer dermatozlardan tam olarak ayırt edici olmayabilir.

Sıklıkla kronik spongiotik dermatit, kserotik egzema ve ilaç reaksiyonları ayırt edilemeyecek özellikler içerebilmektedir.

Klinik olarak farklı özellikler gösteren lezyonlarda histopatolojik özellikler de farklı olabilmektedir. Örneğin subkütan yerleşimli MF, siringotropik/folikülotropik, folliküler müsinoz, granümatöz, pigmente purpurik dermatit benzeri, tip B Lyp, spongiotik, vezikülobüllöz, hipopigmente, püstüler, ülseratif, vaskülit ile ilişkili, akantozis nigrikans benzeri tanımlanmış histopatolojik varyantları arasında sayılabilir.

MF lezyonlarını tanımlayan tek bir histopatolojik paternin olmaması ve tanıda en yardımcı bulgulardan olan epidermotropizmin ilk evrelerde sınırlı bölgelerde bulunması tanıyı güçleştirebilmektedir.

Yine atipik lenfositlerin değerlendirilmesi subjektif olabilmekte ve dermatopatologlar arasında bazı olgularda farklı yorumlara neden olabilmektedir.

Ancak yine de tüm bu zorluklara karşın MF hastalarının 2/3'ü ilk biyopside tanı alabilmektedir. Histopatolojinin kesin tanı veremediği ve klinik şüphenin devam ettiği durumlarda ise hastayı 3 veya 6 aylık aralar ile deri biyopsileri ile takip etmek genellikle uygulanan yöntemdir.

3. *İmmunohistokimya (İHK):* Deride infiltrasyonu oluşturan lenfositlerin immünofenotipinin belirlenmesi düşünülen klinik veya histopatolojik tanıyı destekleyici veya uzaklaştırıcı özellikler taşıyabilir. Ancak her olguyu hem klinik hem de rutin ışık mikroskop incelemesi ile değerlendirerek tanıya ulaşmak gerekmektedir.

4. *T hücre reseptör gen rearanjmanları (TCR):* Dokudaki monoklonal infiltrasyonunu belirlemede kullanılmaktadır. Ancak yöntemin yanlış pozitif veya negatif sonuç verebileceğini ve bazı inflamatuvar dermatozlarda da monoklonal popülasyonun var olabileceğini düşünerek diğer bulgularla birlikte kullanılması gerekmektedir.

5. *İlaç kullanımı:* Bazı ilaçların kullanımı hem histopatolojik hem de klinik olarak MF'i taklit edebilen erüpsiyonlar yaratabilmektedir.

### Tanıda Yardımcı Bulgular

1. *Klinik*: Lezyonların kronik süreç izlemeleri, tedavilere dirençli olmaları veya tedavi sonrasında tekrarlamaları ve lezyonların güneş görmeyen bölgelerde yerleşmeyi tercih etmeleri tanıda MF düşündürülen bulgulardır.

2. *Histopatoloji*: Özellikle erken evrelerde tanı koydurucu bulguların biyopsilerin her alanında görülebilmesi nedeniyle, biyopsi alırken epidermis yüzeyini artırmak amaçlı punch biyopsiler yerine üst dermisi de içeren traşlama (shave) biyopsileri veya insizyonel biyopsiler tercih edilebilir.

Histopatolojik olarak MF hastalarında bir çok tanımlanan bulgu olmasına rağmen tanıda en çok yardımcı olan ve özgün kabul edilebilenler epidermisde Pautrier abselerinin yer alması, epidermotropizm varlığı, epidermal lenfositlerin atipik görünümleri, düzensiz çentikli nukleuslara sahip olmaları ve daha önemlisi epidermisdeki lenfositlerin dermisdekilerden daha büyük olması sayılabilir.

Eğer TCR tetkiki planlanıyorsa taze donmuş doku rutin histopatolojik tetkike ek olarak gönderilebilir. TCR tetkiki formalin ile fiske edilip, parafine gömülmüş dokularda çalışılabilirse de yeterli DNA elde edilme şansı taze donmuş dokularda daha fazla olmaktadır. Yine rutin ışık mikroskopideki incelemede lenfositleri ve hücreleri daha rahat izleyebilmek için PAS (Periyodik Asit Schiff) ile boyama yararlanabilecek bir yöntem olabilir.

3. *İmmünohistokimya*: İHK yönteminden MF tanısını kolaylaştırmak amacı ile yararlanabilir. Klasik olarak MF CD4+ neoplastik hücrelerden oluşmakla birlikte, MF hücreleri hücre zarında yerleşmiş olan diğer T hücre antijenlerini de kaybedebilmektedir. Bunlar arasında en yaygın kabul edilen CD7 ekspresyonundaki azalmanın ilk önce ortaya çıkan ve en sık rastlanan değişiklik olduğudur. Daha az olarak da CD2 ve CD5 kaybı ve nadiren de CD3 kaybına rastlanabilmektedir. Bu nedenle, genel anlamda MF hücrelerinin CD3+ CD4+ CD7- immünofenotipine sahip oldukları söylenebilir.

4. *T hücre reseptör gen rearanjmanları*: T hücre gen rearanjmanı çalışmaları genellikle PCR yöntemi ile parafine gömülü veya taze donmuş dokularda uygulanmaktadır. Derideki infiltrasyonun monoklonal veya poliklonal olup olmadığını belirlemede yararlıdır. Genel olarak yama evresinde %50, plak evresinde %66-73, eritrodermide %83, tümör evresinde ise %100 güvenilirliğe sahiptir. Hem klinik hem de histopatolojik olarak tanının en güç olduğu yama döneminde yararlılığının az olması bu tekniğin en önemli dezavantajıdır. Ayrıca her laboratuvarında farklılık göstermekle birlikte, yanlış negatiflik ve pozitiflik olasılıkları söz konusudur. Yanlış negatiflik daha çok yetersiz DNA elde edilmesinden ve dokudaki infiltrasyonda az miktarda neoplastik hücrenin varolmasından kaynaklanıyor

olsa da, primerler dışında gerçekleşmiş gen rearanjmanlarının varlığı veya lezyonun NK lenfoma olması da yanlış negatif sonuca neden olabilir. Yanlış pozitiflik ise kullanılan PCR yönteminin aşırı duyarlı olmasından kaynaklanıp, bu oran %20'ye kadar ulaşabilir.

TCR gen rearanjmanlarının sonuçları laboratuvarda uygulanan tekniğin duyarlılığı göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. En değerli kullanım yeri histopatolojik olarak kesin tanı verilemeyen olgulardır.

### MF Benzeri İlaç Erüpsiyonları

Tıpta sık kullanılan ilaçların bir kısmının lenfosit fonksiyonlarını etkiledikleri bilinmektedir. Bu ilaçların kullanımları sonucunda klinik olarak ve/veya histopatolojik olarak MF'yi taklit edebilen tablolar gelişebilmektedir. Bu ilaçların arasında antikonvülzanlar, beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, ACE inhibitörleri, antidepressanlar, antihistaminikler ve hipolipidemikler gibi çok sık kullanılan ilaçlar da yer almaktadır. İlaçlar ile ortaya çıkabilen MF benzeri lezyonlar immünohistokimyasal olarak ve monoklonal popülasyon içerebilmeleri nedeniyle de MF'den ayırt edilememektedir. Tanıda en güvenilir yöntem şüphelenilen ilacın kesilmesi ve aylar içerisinde lezyonların iyileşme göstermesi veya tamamen düzelmesi ile konulabilmektedir.

Sonuç olarak MF tanısı klinik olarak düşünüldüğünde yararlanabilecek basamaklar şu şekilde sıralanabilir:

1. İlaç öyküsünün sorgulanması ve lenfosit fonksiyonlarını etkilediği bilinen şüpheli ilaç kullanımı var ise ilaçların kesilmesi
2. Uygun yöntem ve farklı amaçlar için de yararlanabilecek deri biyopsilerinin alınması
  - a. Rutin histopatolojik inceleme
  - b. İnfiltrasyonun immünofenotipinin belirlenmesi
  - c. TCR çalışması ile infiltrasyonda monoklonalitenin araştırılması

### KAYNAKLAR

1. Vincent L, McKee PH. Cutaneous T-cell lymphoproliferative disorders: approach for the surgical pathologist: recent advances and clarification of confused issues. *Adv Anat Pathol* 2002;9(2):79-100.
2. Bergman R, Faclieru D, et al. Immunophenotyping and T-cell receptor  $\gamma$  gene rearrangement analysis as an adjunct to the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:554-9.
3. Prince HM, O'Keefe R, et al. Cutaneous lymphomas: which pathological classification? *Pathology* 2002;34:36-45.
4. Magro CM, Crowson AN, et al. Drug-induced reversible lymphoid dyscrasia. *Hum Pathol* 2003;34(2):119-29.

**Yazışma Adresi:** Dr. Gül ERKİN  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD, ANKARA



# Pannikülitlere Tanısal Yaklaşım

Nilgün SOLAK TEKİN\*

\*Yrd.Doç.Dr., Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ZONGULDAK

Subkutan doku (Pannikulus), ısı düzenleyici ve mekanik travmalara karşı koruyucu fonksiyonları olan önemli metabolik organdır. Pannikulus dokusu dermis ile fasya arasında yer alır. Lipositler, fibröz trabeküller ve kan damarları bu yağlı dokunun temel elemanlarını oluşturur. Lipositler hematoksilen eozin boyası ile yuvarlak boş hücreler olarak görülür, bir araya gelerek lobülleri oluştururlar. Lobülleri fibröz trabeküller birbirlerinden ayırır. Kollajen ve retikülin liflerinden oluşan fibröz trabeküller kan ve lenf damarlarını ve sinirlerini barındırırlar. Fibröz trabeküllerdeki büyük damarlar dermisin damar pleksusu ile ilişkili olmasına karşın lobüldeki kapillerlerle dermis arasında bağlantı yoktur.

Pannikülit terimi subkutan yağlı dokudaki inflamatuvar bir grup hastalığı tanımlar. Etiyolojide travma, enfeksiyon, bağ dokusu hastalıkları, vaskülitler, metabolik hastalıklar, proliferatif hastalıklar, ilaçlar, vs. sayılabilir.

Klinik olarak pannikülitlerin çoğu aynı görünümde-dir, subkutan dokudaki çoğu farklı süreç alt ekstremitelere lokalize eritemli nodüller şeklinde görülür. Bu nodüllerin bazıları hiperpigmentasyonla iyileşir, bazıları ülser olur, skar bırakır, bazı nadir vakalarda ise nodüllerin içinden yağlı bir sıvı drene olabilir. Bazı vakalarda lezyonların klinik görünümü ve klinik hikaye ile birlikte spesifik tanı yapılabilir; ancak genelde sadece klinik kriterler spesifik tanıyı koymak için yeterli değildir.

Pannikülitlerin spesifik tanısı için histopatolojik çalışmalar şarttır. Patolog için pannikülit mi değil mi sorusunu cevaplamak kinisyenden daha kolaydır. Çünkü çoğu biyopsi örneğinde subkutan dokunun inflamatuvar infiltrat içerip içermediği kolayca anlaşılır. Ancak pannikülitin spesifik tanısını koymak güçtür. Bunun sebebi;

1) Subkutan dokunun inflamasyonu dinamik bir süreçtir. Gelişiminin farklı dönemlerinde farklı histopatolojik bulgular gösterir. Örneğin çoğu vakada eritema nodozumun erken dönemleri genellikle nötrofilik pannikülit olarak sunulurken geç dönemleri granümatöz olmaya başlar.

2) Subkutan doku içerisinde inflamasyonun tipi ve lokalizasyonu aynı hastalığın gelişiminin farklı dönemlerine bağlı olarak değişiklik gösterir. Örneğin eritema nodozum dominant olarak septal pannikülit olmasına rağmen, bazen septal ve lobuler bazense dominant olarak lobuler pannikülit olarak görülebilir.

3) Biyopsi örnekleri sıklıkla yetersizdir. İnflamatuvar hücre infiltratının paternini anlamak, damar tutulumunu değerlendirmek için geniş ve derin biyopsi zorunludur.

4) Deriyi etkileyen diğer inflamatuvar hastalıklarla karşılaştırıldığında subkutan dokudaki inflamatuvar olay gözle muayeneden ve yüzeyden daha uzaktır. İnflamasyonun farklı tipleri arasındaki klinik ayırım kutanöz hastalıklardan daha zordur. Patolojik sürecin yüzeysel lokalizasyonu onların arasındaki ince ayrımları anlamak için klinisyene yardım eder. Klinik olarak çoğu pannikülit kırmızı ödematöz nodül veya plak olarak görülür. Bu durum klinikopatolojik korelasyonun mümkün olduğunu ve kesin patolojik tanıyı sınırlar.

5) Pekçok pannikülit internal hastalıkların sonucudur. Bu vakaların bazılarında spesifik tanı sadece histopatolojik bulgular baz alınarak konulamaz. Mutlaka öncesinde iyi bir klinik hikaye gereklidir.

6) Pannikülitlerin sınıflandırılması sıklıkla çelişkilidir ve bunun için anlaşılması güçtür. Örneğin bazı otörler Weber-Christian hastalığını spesifik bir antite olarak kabul ederler, aksine bazı otörler ise alfa-1 antitripsin eksikliğinin bir belirtisi veya sonucu olduğunu kabul etmektedirler. Sık olmayarak aynı antite literatürde farklı isimler altında sunulur. Örneğin kronik venöz yetmezliğe sekonder subkutan dokuda oluşan sklerotik değişiklikler "lipodermatosklerozi", "sklerozaan pannikülit", "hipodermis sklerodermiformis" ve "stazla ilişkili lipomembranöz pannikülit olarak sunulmaktadır.

Tüm bu sınırlamalar yüzünden pannikülitlerin histopatolojik tanısı için bir metod oluşturmak kolay değildir.

**Tablo 1.**

<b>Çoğunlukla septal pannikülitler</b>	
<b>Vaskülitli</b>	
Venül	Lökositoklastik vaskülit
Ven	Süperfisial tromboflebitis
Arter	Kutanöz poliarteritis nodoza
<b>Vaskületsiz</b>	
İnfiltrat lenfosit ve plazma hücresi ağırlıklı	
Septalarda granülatöz infiltratlı	Nekrobiyozis lipoidika
Septalarda granülatöz infiltrat yok	Skleroderma
İnfiltrat histiyosit ağırlıklı	
Granülatöz infiltrat	
Palize granüloma merkezinde musin	Subkutan granüloma anulare
Palize granüloma merkezinde fibrin	Romatoid nodul
Dejenere kollajen, köpüksü histiyosit, kolesterol yarıkları	Nekrobiyotik ksantogranüloma
Septalarda radyal granülom(Miescher'in radyal granüloması).	Eritema nodozum
Musin, fibrin, kollajen dejenerasyonu yok.	
<b>Çoğunlukla lobuler pannikülitler</b>	
<b>Vaskülitli</b>	
Venül	Eritema nodozum leprozum
	Lucio fenomeni
	Romatoid artrit ile ilişkili nötrofilik pannikülit
Arter	Eritema enduratum Bazin
	Crohn hastalığı
<b>Vaskületsiz</b>	
İnflamatuvar h.yok ya da az	
Lobül merkezi nekrozu	Sklerozan pannikülit
Vasküler kalsifikasyon	Kalsiflaksi
	Oksalozis
Adipositlerde iğne şekilli kristaller	Sklerema neonatorum
Lenfosit ağırlıklı	
Perivasküler dermal infiltrat	Soğuk pannikülit
Lenfoid follikül, plazma h., nükleer dust	Lupus pannikülit
Lenfosit ve plazma hücresi	Dermatomyozit pannikülit
Nötrofil ağırlıklı	
Adipositlerde sabunlaşma ve yoğun yağ nekrozu	Pankreatik pannikülit
Derin retiküler dermiste kollajen bantları arasında nötrofiller	$\alpha$ -1 antitripsin eksikliği
Bakteri, mantar, protozoa (özel boyalarla)	Enfektif pannikülit
Yabancı cisim	Faktitisyal pannikülit
<b>Vaskületsiz</b>	
Histiyosit ağırlıklı (granulomatöz)	
Adipositlerde kristal yok	Subkutan Sarkoidoz
	Travmatik pannikülit
	Y.doğan subkutan yağ nekrozu Poststeroid
	pannikülit Gut pannikülit
	Kristal depolayan histiyositozis
Sitofajik histiyositler	Sitofajik histiyositik pannikülit
Septa sklerozu	Radyasyon sonrası psödosklerodermatöz pannikülit

Ayrıca son dönemlere kadar spesifik pannikülitlerin içinde yer alan ama bugün spesifik varyantlar olmadıkları anlaşılan pannikülitler şunlardır:

1. Weber-Christian hastalığı, 2. Rothmann-Makai hastalığı, 3. Lipomembranous veya membranokistik pannikülit
4. Eosinofilik pannikülit

Pannikülitler ilk kez 1971 yılında Reed ve Clark tarafından septal ve lobuler olarak iki ana grupta sınıflanmıştır. Daha sonra 1978'de Ackerman septal ve lobuler pannikülitleri vaskülitli ve vaskületsiz olmak üzere subgruplara

bölmüştür. Bu sınıflama 1997'de Ackerman tarafından hazırlanan algoritmik yaklaşım kitabında baz olarak alınmıştır. Ackerman'a göre pannikülitlerin histopatolojik tanısı konulurken şöyle bir metod oluşturulmuştur.

1) İlk önce tüm pannikülitlerin mikst pannikülit olduğunu kabul etmek gerekir. Çünkü tüm pannikülitlerde hem lobüller hem septalar tutulmuştur. Ancak inflamatuvar infiltrat birinde daha fazladır. Böylece tanı çoğunlukla lobuler veya çoğunlukla septal olmalıdır.

2) İkinci adım vaskülit olup olmadığıdır. Eğer vaskülit varsa etkilenen kan damarının natürü ve çapı saptanmalıdır.

3) Üçüncü adım inflamatuvar infiltratta bulunan hücrelerin natürünü saptamaktır.

4) Son olarak ilave histopatolojik özelliklere (kristal-musin depolanması, hemoraji, sklerodermiform değişiklikler, vb.) bakılmalıdır.

Bu metod sonrasında pannikülitler histopatolojik olarak 4 ana grupta sınıflandırılmıştır (Tablo 1).

#### KAYNAKLAR

1. Bondi EE, Margolis DJ, Lazarus GS. Panniculitis. In: Freedberg MI, Eisen AZ, Wolff F, Goldsmith LA, Katz SI, Austen KF, et al, eds. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1998: p.1275-89.
2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Diseases of the subcutaneous fat. In: Dermatology. 2th ed. New York: Springer-Verlag; 2000: p.861-80.

3. Ackerman AB, Chongchitnant N, Sanchez JL Guo Y, Bennis B, Reichel M, et al. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases: an algorithmic method based on pattern analysis. 2nd ed. Baltimore: Williams& Wilkins; 1997: p.261-4.
4. Weedon D. Panniculitis. In: Skin pathology. 2th ed. Edinburgh: Churchill-Livingstone; 2002: p.521-41.
5. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Histopatology of the skin. 7th ed. Philadelphia: Lippincott; 1990: p.269-83.
6. McNutt NS, Moreno A, Contreas F. Inflammatory diseases of the subcutaneous fat. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B, editors. Lever's Histopathology of the skin. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: p.429-55.
7. Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. J Am Acad Dermatol. 2001 Aug;45(2):163-83; quiz 184-6. Review.
8. Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. J Am Acad Dermatol. 2001 Sep;45(3):325-61; quiz 362-4. Review.
9. Diaz Cascajo CD, Borghi S, Weyers W. Panniculitis: definition of terms and diagnostic strategy. Am J Dermatopathol 2000 Dec;22(6):530-49. Review.
10. White WL, Wieselthier JS, Hitchcock MG. Panniculitis: recent developments and observations. Semin Cutan Med Surg 1996; 15:278-99.

**Yazışma Adresi:** Dr. Nilgün SOLAK TEKİN  
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD, ZONGULDAK

# Kutanöz Vaskülitlere Tanısal Yaklaşım

Güliz İKİZOĞLU\*

\*Prof.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, MERSİN

Kutanöz vaskülitler derinin küçük ve orta çaplı damarlarının inflamasyonu olup çok farklı klinik bulgular gösterebilirler.

Nedenler farklı olsa da, vaskülitlerin histopatolojik bulguları sınırlıdır. Nekrotizan vaskülit damar duvarında segmental transmural infiltrasyon, damar yapısında bozulma, nötrofil infiltrasyonu ve fibrinoid nekrozla karakterizedir ve bu tabloya lökositoklastik vaskülit (LCV) denir. Bu bulgulara granüloamatöz infiltrasyon eşlik edebilir. Endotelde şişme, granülositik debris (lökositoklazi) ve ekstrasvaze eritrositler de sık görülebilmekle birlikte, tanı için gerekli değildirler. Vaskülitlerin bütün tiplerinde biyopsi bulguları zaman ve alındığı yere göre değişir. 12 saatten erken ve 48 saatten geç alınan biyopsilerde hücresele infiltrat büyük oranda lenfositik olduğundan ve klasik fibrinoid nekrozla lökositoklazi görülmediğinden, nekrotizan vaskülit tanısı koymak zordur.<sup>1</sup>

## Sınıflama

Vaskülitlerde tanısal ve sınıflandırmaya yönelik kriterler konusunda halen bir görüş birliği yoktur. Klinik, etyolojik ve histopatolojik kriterlere göre sınıflandırmalar yapılabilir.

Geçmişte vaskülitlerin sınıflandırılmasında bazı kriterler kullanılmıştır. Bunların arasında damar çapı, hastalığın şiddeti (kutanöz veya sistemik), klinik bulgular, histopatolojik özellikler ve hastalığın primer (idiyopatik) veya sekonder oluşu gibi belirleyiciler yer alır.

İlk sınıflama sistemi tutulan damar çapına dayanır ve bu sistem, birçok sınıflamada temel oluşturmaktadır. Genel olarak aorta, büyük arter ve venler büyük damarlar olarak kabul edilir. Orta ve küçük çaplı arterlerle venler, orta çaplı damarlardır. Arterioller, venüller ve kapillerler ise küçük damarlar olarak kabul edilirler.

Geçmişten günümüze kadar yukarıdaki kriterlere dayanan farklı sınıflandırmalar yapılmıştır. Amerikan Romatoloji Birliği (ACR)'nin 1990 sınıflamasında klinik ve histolojik bulgular temel alınmıştır (Tablo 1). 1992

yılında Chapel Hill Konsensus Konferansında (CHCC) 10 tip vaskülit tanımlanmıştır (Tablo 2). Ancak bu sınıflama esas olarak histopatolojik bulgulara dayandığı için klinikte fazla yararlı bulunmamıştır. Ne ARC kriterleri, ne de CHCC tanımlamaları, klinikte bir hasta değerlendirilirken tanısal kriterler olarak alınmamalıdır.

ACR ve CHCC sistemlerinde klinik ve histopatolojik açılardan bazı tablolar arasında örtüşmeler olduğundan tutulan damarların boyutunu göz önüne alan sınıflamalar daha yararlı olabilir (Tablo 3).<sup>1</sup>

## Kutanöz Vaskülitlerde Etiyoloji

Klinisyenler bir hastayı vaskülit açısından değerlendirirken vaskülitlerde rastlanan etyolojik nedenleri de aramalıdır. Kutanöz vaskülitler idiyopatik (%45-55), enfeksiyonlara (%15-20), inflamatuvar hastalıklara (%15-20), ilaçlara (%10-15) ve malinitelere (%5) bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Enfeksiyonlarla vaskülitleri taklit eden bulgular kadar septik veya gerçek reaktif LCV de ortaya çıkabilir. Enfeksiyonların seyri sırasında septik vaskülitler, Wegener granüloamatozunun (WG) üst solunum yolu aktivasyonları, poliarteritis nodoza (PAN), kriyoglobulinemik vaskülit (KV), ürtikeryal vaskülit (ÜV), Henoch-Schonlein purpurası (HSP), ve kutanöz küçük damar vaskülit (KKDV) görülebilir. Bakteriler, virüsler, parazitler ve mantarlar vaskülitte neden olabilir. Özellikle HBV ile PAN, HCV ile de mikst kriyoglobulinemi arasındaki ilişki önemlidir.

Vaskülitler SLE, RA, SjS, Behçet hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı gibi birçok farklı inflamatuvar hastalıkla ilişkili olabilir.<sup>1</sup>

Bütün vaskülitik dermatolojik lezyonlarda %10-15 ilaçlar sorumludur. En sık suçlanan ilaçlar arasında penisilinler, sülfonamidler, kinolonlar, hidantoinler, insülin, tamoksifen, oral kontraseptifler, fenotiyazinler, allopurinol, tiyazidler, retinoidler ve influenza aşısı yer alır.<sup>1-3</sup> Yeni ilaçlardan interferonlar ve lökotrien inhibitörleri gibi insektisidler ve katran ürünleri gibi kimyasallar ve süt

**Tablo 1.** 1990 ACR vaskülit sınıflaması

1. Poliarteritis nodoza
2. Churg-Strauss Sendromu
3. Wegener Granülomatozu
4. Hipersensitivite vaskülit
5. Henoch-Schonlein Purpurası
6. Dev hücreli (temporal) arterit
7. Takayasu arteriti

**Tablo 2.** Chapel Hill Consensus klasifikasyonu**Büyük damar vaskülitleri**

Dev hücreli arterit  
Takayasu arteriti

**Orta damar vaskülitleri**

Klasik PAN  
Kawasaki hastalığı

**Küçük damar vaskülitleri**

Wegener Granülomatozu  
Churg-Strauss Sendromu  
Mikroskopik polianjiit (poliarterit)  
Henoch-Schonlein Purpurası  
Esansiyel kriyoglobülinemi  
Kutanöz lökositoklastik vaskülit

**Tablo 3.** Tutulan damar çapına göre vaskülitler**Predominant olarak küçük damar tutulumu**

Kutanöz küçük damar vaskülitleri  
Kriyoglobülinemik vaskülit  
Ürtikeryal vaskülit  
Henoch-Schonlein purpurası  
Malinitelerle ilişkili vaskülitler

**Predominant olarak orta çaplı damar tutulumu**

PAN (klasik ve kutanöz)

**Orta-küçük çaplı damar tutulumu**

ANCA ile ilişkili vaskülitler  
Mikroskopik polianjiit  
Wegener granülomatozu  
Churg-Strauss sendromu  
İlaça bağlı  
Konnektif doku hastalıkları ile ilişkili vaskülitler

proteinleri ve gluten gibi gıdalar ve vitaminler de vaskülitte neden olabilir. İlaça bağlı vaskülitte (İBV) tanı konmasına yarayacak bir laboratuvar testi yoktur. Sistemik İBV’te eozinofili %79 hastada görülse de deriye sınırlı İBV’te ancak %22 oranında görülür. İBV ile uyumlu klinik ve patolojik bulgular, döküntünün ilacın alınması ile ortaya çıkması, ilacın kesilmesi ve tekrar verilmesi ile klinik bulgulara ortaya çıkan değişiklikler, ve kullanılan ilacın

İBV yaptığının daha önceden belirlenmiş olması, tanıya yardımcı olabilir.<sup>1</sup>

Kutanöz vaskülitli olguların yaklaşık %2-5’inde malinite saptanabilir.<sup>1,4,5</sup> Malinitelere sekonder ortaya çıkan vaskülitler sıklıkla paraproteinemi veya lenfoproliferatif bir hastalığa bağlıdır. PAN ve hairy cell lösemi ilişkisinde olduğu gibi myeloproliferatif veya lenfoproliferatif bir hastalıkla ilişkili vaskülit genellikle malinitenin tanı alınmasından önce ortaya çıkar. Solid tümörlerle vaskülit ilişkisi açık değildir. Genellikle tümörün alınması ile vaskülit geriler. Enfeksiyonlar gibi maliniteler de embolik fenomenler (atrial miksomadan), trombotik olaylar (yüzeysel gezici tromboflebit, derin ven trombozu, antifosfolipid sendromu), ve lenfomatooid granülomatozis (NK-T hücreli lenfoma) gibi vaskülit taklit eden bulgulara neden olabilirler.<sup>1,6</sup>

**Küçük Damar Vaskülitleri****Kutanöz Küçük Damar Vaskülitleri**

Hipersensitivite vaskülit (HV) terimi, ilk olarak Pearl Zeek tarafından 1950’li yıllarda ilaç alımını takiben vaskülit ortaya çıkan hastaları tanımlamak amacı ile kullanılmıştır. Kutanöz lökositoklastik anjiit terimi ise 1992 yılında CHCC’da büyük oranda deriye sınırlı küçük damar vaskülitlerini tanımlamak için ortaya atılmıştır.<sup>1</sup>

Sadece deride sınırlı, genellikle kendi kendini sınırlayan vaskülitler için kutanöz küçük damar vaskülit (KKDV) terimi kullanılacaktır. KKDV’de yeni bir ilaç kullanımı veya enfeksiyon öyküsü sıklıkla vardır.<sup>1,7</sup>

KKDV, birkaç ay veya birkaç hafta içinde spontan olarak gerileyen döküntülerle karakterizedir. Hastaların yaklaşık %10’unda tekrarlamalar olabilir. Küçük damar tutulumu (predominant olarak postkapiller venüller) kuraldır ve purpura, papüller, veziküller ve ürtikeryal lezyonlar görülebilir. Lezyonlar baskı bölgelerinde, travma bölgelerinde veya sıkı giysilerin altında ortaya çıkabilir. İntertriginöz bölgeler tutulmayabilir ancak mukozalar tutulabilir. Yanma ve kaşıntı olabilse de lezyonlar genellikle asemptomatiktir.<sup>1</sup>

**Kriyoglobulinemik Vaskülit**

Kriyoglobulinler soğukta çöken monoklonal veya poliklonal immünglobulinlerdir. Üç tip kriyoglobulin tanımlanmıştır: tip 1 monoklonal IgM’dir ve her zaman hematolojik bir malinite ile ilişkilidir (multipl myeloma veya Waldenström makroglobulinemisi), tip 2 IgG’ye karşı oluşmuş monoklonal IgM’dir, tip 3 IgG’ye karşı oluşmuş poliklonal IgM’dir. Birden fazla antikor izotipi bulunması nedeniyle tip 2 ve 3 mikst kriyoglobulinemi olarak adlandırılır. Damar duvarında IgM-IgG komplekslerinin birikimi ve bunu izleyen kompleman aktivasyonu nedeniyle kriyoglobulinemilerde sistemik vaskülit görülür. Tipik olarak tip 1 hastalıkta damarların kriyoglobulinlerce tı-

kanmasına bağlı iskemik vaskülopati ortaya çıkar. Dolaşımda kriyoglobulinler olan hastaların %15'inde KV görülür.<sup>1,8</sup>

KV nedenleri arasında enfeksiyonlar (çoğunlukla HCV) (%75), otoimmün hastalıklar (%24) ve lenfoproliferatif hastalıklar (%6) yer alır. HIV enfeksiyonu da KV ile ilişkili olabilir. Sjögren sendromunda %16, SLE'de %25, sistemik sklerozda %12, RA'te %46 oranında kriyoglobulinler görülebilir. SLE hastalarında kriyoglobulinler nefritle ilişkilidir. HCV enfeksiyonu ve otoimmün hastalıklar mikst kriyoglobülinemi ile birlikte, tip 1'de görülmezler. Kriyoglobulinemisi olan hastalarda ayrıca B hücreli non-Hodgkin lenfoma, KLL, primer ve sekonder makroglobulinemi gibi lenfoproliferatif hastalıklar da görülebilir.<sup>1,9</sup>

KV'in en sık görülen klinik bulguları purpura, artralji-artrit ve halsizliktir. Periferik nöropati, nefritik ve nefrotik sendrom da sık görülen bulgulardır. Membranoproliferatif GN, KV için tipiktir. En belirgin klinik bulgu genellikle alt ekstremitelerde sınırlı palpabl purpuradır. Olguların %10-30'unda lezyonlar soğukla artar. Raynaud fenomeni de hastaların %20-50'sinde görülür. %20 hastada ekimozlar, eritematöz papüller, dermal nodüller görülebilir. Deri nekrozu, ürtiker, livedo retikularis, büllöz lezyonlar ve ülserasyon sık görülmez. Karın altı ve uyluklar tutulabilir, ancak yüz ve gövde genellikle korunmuştur. Baş ve mukozal tutulum, livedo vaskülit, gangren, Raynaud fenomeni ve kulak heliksinde soğukla indüklenen akrosiyanoz tip 1 kriyoglobülinemisi olanlarda daha sık görülür. Buna karşın mikst kriyoglobülinemisi (MK) olanlarda purpurik-ürtikeryal lezyonlar (MK'de %70-90, tip 1'de %15-30), artraljiler, renal veya nörolojik semptomlar belirgindir.

KV olan hastalarda kriyoglobulinler ve anti HCV antikorlarının yanı sıra %90 hastada hipokomplementemi görülür. Serum kriyoglobulin düzeyleri hastalığın şiddeti ile ilişkili değildir. C4 düzeyleri genellikle düşük, C3 düzeyleri ise ya normal, ya da hafif düşüktür. Hastalarda >%70 RF (+) tir, transaminazlar da %25-40 hastada yüksektir. ANA %20 hastada (+), ANCA ise <%5 (+) olarak saptanabilir.<sup>1</sup>

### Ürtikeryal Vaskülit

Kronik ürtikeri olan hastaların yaklaşık %5-10'unda ürtikeryal vaskülit (ÜV) vardır. Lezyonların 24 saatten uzun sürmesi, purpura ve postinflamatuar pigmentasyon varlığı, kaşıntıdan çok yanma duygusunun olması, ve santal silinmenin çok belirgin olması klasik ürtikerden farklıdır. Lezyonlar akril bölgelerden çok gövde ve proksimal ekstremiteleri tutar. Genellikle 3 yıl kadar hastalık devam eder.<sup>1,10</sup>

SJS'da %32, SLE'de %20 ÜV görülür. Serum hastalığı da sık nedenlerdendir. Daha az olarak enfeksiyonlar (HCV gibi), ilaçlar, IgG veya IgM gamopatisi, hematolojik maliniteler neden olabilir. UVL, soğuk ve egzersiz takip

eden olgular bildirilmiştir. Schnitzler sendromunda ÜV, monoklonal IgM ve ateş, artralji, kemik ağrısı, LAP, hepatomegali ve hiperostoz gibi farklı ekstrakutan bulgular bir aradadır. ÜV, kompleman düzeyine göre normokomplementemik (NÜV) ve hipokomplementemik (HÜV) olarak ikiye ayrılabilir, HÜV olanlarda sistemik hastalık olasılığı daha fazladır. ÜV'lerin %70-80'ini oluşturan NÜV genellikle idiyopatiktir, deriye sınırlıdır ve kendiliğinden geriler, KKDV grubuna alınabilir. NÜV hastaları ile karşılaştırıldıklarında HÜV olanlarda artrit, astım, GIS bulguları daha fazladır.<sup>1,10</sup>

İlk olarak McDuffie ve ark tarafından tanımlanan HÜV sendromu (HÜVS) nadir görülen ve SLE ile plörezi ve GN gibi benzer özellikleri olan bir sendromdur. Bu sendromu SLE'den ayırmaya yarayan bulgular göz bulguları (iritis, uveit, episklerit), anjiyoödem, ve obstrüktif AC hastalığıdır. C1 düzeyleri normaldir, anti-C1q presipitinleri vardır. C1q'nun kollajen benzeri bölgesini hedef alan bu antikorlar HÜVS hastalarının %100'ünde, SLE'lilerinse %30-35'inde bulunurlar. Bu hastalarda pozitif ANA olabilir, %24 hastada anti ds-DNA Ab (+) tir.

Laboratuar incelemelerinde ÜV olan hastalarda %28 ESR yüksekliği, %18 hipokomplementemi, %30-50 düşük titrede pozitif ANA, %29 hematüri olabilir. Biyopside interstisyel nötrofillerin eozinofillere göre predominant olması, HÜV'i NÜV'ten ayırmada yardımcı olabilir.<sup>1</sup>

### Henoch-Schonlein Purpurası

İlk tanımlandığında HSP, palpabl purpura, artrit, GIS tutulumu ve nefritten oluşan bir tetrad olarak belirtilmiştir. Oysa her hastada bu dört tutulum bir arada görülmeyebilir. ACR sınıflamasında hipersensitivite vaskülit ile benzer özellikleri vardır, hasta yaşı ve barsak tutulumu ayırıcı önemlidir. Dolaşımda ve damar duvarlarında IgA immün kompleksleri bulunur.

HSP çocukluk çağında (özellikle 4-8 y erkeklerde) sık görülür ve çocuklarda en sık görülen sistemik vaskülitir. Mevsimsel bir özelliği vardır, en sık kış aylarında görülür. Akut başlar, genellikle bir ÜSY enfeksiyonunu izleyen 1-2 haftalık latent dönemden sonra ortaya çıkar. Purpura, artralji ve kolik tarzda karın ağrısı ile başlar. Deri bulguları simetrik maküler eritem-ürtiker tarzında başlar, daha sonra purpurik, inflamatuvar peteşiler görülür. Alt ekstremiteler ve kalçalar sık tutulur, lezyonlar 10-14 günde geriler.<sup>1</sup> Renal tutulum sık olmakla birlikte, kronik renal hastalık %20 oranında, son dönem böbrek hastalığı ise hastaların sadece %5'inde görülür.<sup>1,11</sup> Purpuraların belin üstüne yayılması, ateş ve sedimentasyon yüksekliği, renal tutulum için risk faktörleridir.<sup>1</sup> GIS ve eklem tutulumu tipiktir, ayak bileği ve diz eklemleri sık tutulur. GIS'de en sık olarak duodenum ve ince barsaklar etkilenir, çok sayıda düzensiz ülserasyonlar görülebilir.<sup>12</sup> Yetişkinlerde en önemli ayırıcı tanı KKDV, mikroskopik polianjiit, ANCA ile ilişkili

küçük damar vaskülitidir. Çocuklarda ise ayırıcı tanıda SLE ve PAN düşünülmelidir.

Laboratuvar test sonuçları spesifik değildir. IgA-ANCA'lar birkaç yetişkin hastada gösterilmiştir, IgG-ANCA'lar daima negatiftir. Kompleman düzeyleri genellikle normaldir. IgA içeren immün depozitlerin varlığı HSP tanısını desteklese de spesifik bir bulgu değildir. Benzer depolanmalar SLE, endokardit, dermatitis herpetiformis, alkolizm, IgA nefropatisi, IBD, ankilozan spondilit, SjS, RA, farklı kanserler, farklı ilaç duyarlılığı durumlarında da görülebilir.

Genel olarak HSP kendi kendini sınırlayan ve prognozu iyi olan bir hastalıktır. Hastaların %40'ında genellikle hafif ve tedavi gerektirmeyen relapslar olabilir. Yetişkinlerde renal tutulum oranının artmasına bağlı olarak prognoz çocuklardan daha kötüdür.<sup>1</sup>

### **Çocukluk Çağının Akut Hemorajik Ödemi**

Diğer adı ile Seidlmayer hastalığı olan çocukluk çağının akut hemorajik ödemi, bir lökositoklastik vaskülit tipidir. Lokal ısı artışı, başlıca yüz ve ekstremiteleri etkileyen eritematöz ödem ve purpurik lezyonlarla karakterizedir. Visseral tutulum genellikle yoktur. Mukozalar tutulabilir. Enfeksiyonlar, ilaçlar ve aşılarla tetiklenebilen tablo, hızlı başlangıçlı ve klinik görüntüsü dramatik olmakla birlikte, genellikle kendi kendini sınırlayan benin bir seyir izler. Lezyonlar 1-3 hafta içinde geriler. Ayırıcı tanıda başta HSP gelir.<sup>13-15</sup>

### **Predominant Orta Çaplı Damar Vaskülitleri Poliarteritis Nodoza**

Orijinal olarak 1866 yılında Kussmaul ve Maier tarafından tanımlanan klasik PAN değişik bulgularla seyreden multisistemik bir hastalıktır. Erkekler kadınlardan daha sık etkilenir ve her yaşta (en sık 40-60 arası) görülebilir. Hasta genellikle ateş, kilo kaybı, artralji ve halsizlik gibi genel bulgularla başvurur. Kas güçsüzlüğü, karın ağrısı, mononöritis multipleks, hipertansiyon, orşit ve konjestif kalp yetmezliği, sırası ile kas-iskelet, GİS, sinir, renal, GÜS ve KVS'in vaskülitik tutulmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Renal tutulum genellikle küçük arter veya arteriöl düzeyinde olur ve renovasküler hipertansiyon ve renal yetmezliğe neden olur. Nekrotizan glomerulonefrit, MPA gibi küçük damar vaskülit varlığının göstergesidir. Klasik PAN'da AC'ler tutulmaz. Eğer AC'de nongranulomatöz küçük veya orta çaplı damar tutulumu varsa tanı olarak MPA düşünülmelidir. %10-54 arasında değişen oranlar belirtilmekle birlikte, olguların %5-7'sinin HBV enfeksiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. HBV'ye bağlı olgularda bulgular farklı değildir, ancak orşit daha sık görülür. Radyolojik incelemede bu hastalarda renal, hepatik ve visseral vaskülatürde orta çaplı damarlarda çok sayıda dilatasyonlar görülür. Bu bulgu PAN için spesifik olmayıp

fibromusküler displazi, ateroskleroz, SLE, enfektif endokardit, kolesterol embolisi, nörofibromatozis, Ehlers-Danlos sendromu ve sol atrial miksomada da görülebilir. PAN olan hastaların yaklaşık %20-50'sinde çoğu palpabl purpura olmak üzere kutanöz bulgular görülür. Bu bulgu küçük damar tutulumunu gösterse de sık görülen bir bulgudur ve tanıya şüphe getirmez. Livedo retikularis, büyük ülserler, ve daha az olarak subkutan nodüller gibi orta çaplı damar tutulumu bulguları sık görülür. 0.5-2 cm çaplı nodüller yüzeysel arterler boyunca palpe edilebilir ve genellikle diz, bacak altlarının ön bölümlerinde ve ayak dorsumunda palpe edilirler. Parmak uçlarında infarktlar nadiren görülebilir.<sup>1</sup>

### **Kutanöz PAN**

İlk olarak 1931 yılında tanımlanan kPAN, hastalığın sadece deride sınırlı formu olup, PAN hastalarının %10'unda görülür. Burada ateş, myalji, artralji ve periferik nöropati görülebilir, ancak başka sistemik bulgu yoktur. Klasik PAN'ın erken dönemi mi, yoksa hastalığın sınırlı bir formu mu olduğu halen tartışmalıdır.<sup>1</sup> Çocuklarda sık görülen PAN tipidir.<sup>16</sup> Kutanöz lezyonlar sıklıkla ağrılı, genellikle bacak altlarında malleol çevresinde lokalize, ancak proksimale yayılıp uyluk ve kalçaları, hatta el ve kolları tutabilen dermal veya subkutan nodüllerdir. Bu nodüller ülser olabilirler, yıldız patlaması şeklinde livedo retikularis predominant bulgu olabilir. Bu lezyonlar atrofik, fildişi renginde, yıldız şeklinde skarlarla iyileşirler, atrofi blanche olarak adlandırılır.<sup>1</sup> Bu tip lezyonlar livedoid vaskülit olarak adlandırılan ve tam olarak tanımlanamamış bir tabloda da görülebileceğinden, ayırıcı tanı için mutlaka biyopsi alınması gereklidir.<sup>17</sup> Parmak uçlarında gangrenler özellikle çocuklarda görülebilir. Hastaların %20'sinde periferik nöropati görülür. Sinir tutulumu genellikle alt ekstremitelerde ve mononöritis multipleks şeklinde görülür. kPAN streptokokkal (özellikle çocuklarda), parvovirus B19, HIV, HBV virus enfeksiyonları, HBV aşısı, inflamatuvar barsak hastalıkları ve inferior vena cava trombozu ile ilişkili olabilir.<sup>1,18,19</sup> Seyri iyidir, bazen spontan olarak gerileyebilir, ancak relapslar sıktır ve süre streptokok etyolojisi olan çocuklarda bile uzayabilir.

Nodüller ve livedo retikularis gibi kPAN için tipik lezyonları olan hastalarda da olası bir sistemik tutulumu ekarte etmek için detaylı inceleme yapılması önerilmektedir.<sup>20</sup>

### **Predominant Küçük-Orta Damar Vaskülitleri ANCA İle İlişkili Vaskülitler**

ANCA'lar farklı hastalıklarda dolaşımda bulunan, vaskülitlerin sınıflama, tanı ve takibinde önemi olan antikorlardır. 1982 yılında keşfedilen bu antikorlar sağlam donörlerin etanolle fikse nötrofilleri hasta serumu ile inkube edilerek indirekt IF yöntemi ile bakılırlar. Nötrofillere spesifik olan ve olmayan farklı antijenlere

karşı oluşmuşlardır. IF incelemede 3 ana patern görülür: 1) sitoplazmik (C-ANCA), 2) perinükleer (P-ANCA), 3) atipik ANCA. C-ANCA büyük oranda proteinaz 3'e karşı oluşmuş antikorlardan oluşur. Myeloperoksidaza karşı oluşan antikorlarla P-ANCA paterni görülür. Aralarında laktoferrin, katepsin-G, elastaz'ın da bulunduğu birçok farklı antijen de P-ANCA antikorlarının hedefleri olabilir. Diğer tüm paternler atipik olarak kabul edilir ve antikorların hedefi MP veya PR3 değildir. ANCA'ların varlığı önceden bazı belli sistemik vaskülitler için spesifik olarak kabul edilmiş olsa da, P-ANCA'ların (ve daha az olarak da C-ANCA'ların) bazı inflamatuvar durumlar ve enfeksiyonlarda görülebilecekleri bugün bilinmektedir. Anti-PR3 ve anti-MP spesifik ELISA ile spesifite artırılabilir. Anti-PR3 antikorlar daha spesifik olup (C-ANCA) aktif WG ve MPA olan hastalar için tipiktir. MP'a karşı olan antikorlar ise (P-ANCA) daha az spesifik olup MPA, CSS, idiopatik nekrotizan kresentik GN, WG ve ilaca bağlı vaskülitlerde görülebilir. Hastalarda ya MP'a ya da PR3'e karşı Ab vardır, ikisine birden olmaz. Eğer iki tip Ab da varsa, o zaman ilaca bağlı vaskülit düşünülmelidir. ANCA'lar da normal popülasyonda %5 oranında görülürler, ancak ANA'lar gibi yaşlılarda daha sık pozitiflik görülmez.

ANCA-küçük damar vaskülitleri MPA, WG ve CSS'udur. ANCA'lar bu hastalıkların patogeneziinde önemlidir. Bu hastalıklarda başta pulmoner hemoraji ve kresentik nekrotizan GN (pulmoner-renal sendrom olarak adlandırılan) olmak üzere bazı örtüşen bulgular vardır. Bu hastalarda hematüri-proteinüri farkedildikten sonra kısa süre içinde RPGN gelişmesi ve son dönem böbrek yetmezliğinin görülmesi tipiktir. Pulmoner-renal sendromu olan hastaların %60'ında ANCA-KDV vardır, kalanlar Goodpasture sendromu, SLE veya diğer inflamatuvar hastalıklardır. Anti-GBM antikorları olan hastaların yaklaşık %20'sinde ANCA'lar, özellikle de anti-MP tiptekiler bulunur. Bu hastalarda prognoz, ANCA olmayan hastalara göre daha iyidir.

Bu tabloların ayırımında en önemli kriterler CHCC'da verilmiştir. Bu hastalıklarda inflamasyon sınırlıdır, yani IF çalışmalarında damarlarda ve çevrelerinde kompleman ve immün kompleks depolanması ya çok azdır, ya da yoktur. Bu bulgu saptandıktan sonra hastaya MPA tanısı konur. Akciğerlerde ek olarak granülatöz inflamasyon varsa, WG kabul edilir. Astım ve eozinofili ile ilişki varsa CSS tanısı konur.

ANCA testleri ANCA-KDV için %100 sensitif ve spesifik değildir. ANCA-KDV tanısı koyarken ELISA ile indirekt IF MP için %85, PR3 içinse %98 sensitif ve spesifiktir.

ANCA, tanısı konmuş hastalarda hastalık aktivitesinin tayininde de kullanılabilir. WG'da C-ANCA titresinde belirgin yükselmeden sonra 6 ay içinde relaps görülme riski %50'dir. Ters olarak relaps görülen hastaların

%50'sinde de önceden ANCA titrelerinde yükselme saptanabilir.

Birçok çalışmada Takayasu arteriti, dev hücreli arterit, Kawasaki hastalığı, Buerger hastalığı ve Behçet hastalığı gibi vaskülitik hastalıklarda ANCA'ların hemen hemen hiç saptanmadığını göstermiştir. Ancak kriyoglobulinemi, deride sınırlı vaskülitler, ve diğer sınıflanamayan tiplerde de ANCA saptanabilir. ANCA'lar ayrıca SLE hastalarında %20, RA hastalarında daha da fazla oranda (+) olabilir.

ANCA'ların jenerik bir kutanöz vaskülit tanısı koymakta çok sensitif olmadıkları düşünülerek, tanı için sadece antikor varlığına güvenilmemeli, biyopsi her zaman tercih edilmelidir. ANCA saptanması, pulmoner hemoraji ve RPGN potansiyelinin belirlenmesi açısından önemlidir. Ab testi sadece klinik şüphe fazla ise istenmelidir: pulmoner hemoraji, uzun süreli otit veya sinüzit, retroorbital kitle (WG akla gelir), veya sistemik bulgu veren sistemik bir vaskülit varsa test istenebilir.<sup>1</sup>

#### Mikroskopik Polianjiit

Wohlwill tarafından tanımlanan, 1948 yılında Davson tarafından mikroskopik poliarterit adı verilen bu tablo, 1994 yılında CHCC'da tekrar tanımlanmıştır. Hastaların çoğunda ateş, kilo kaybı, myalji ve artralji gibi sistemik bulgular vardır ve bunlar, hastalığın tanı almasından çok önceden ortaya çıkarlar. Hastaların çoğunda (%79-90) nekrotizan GN vardır. AC %25-50 tutulur, pulmoner-renal sendromun en sık nedeni MPA'tir. Pulmoner hemoraji %12-29 görülür. Palpabl purpura %46 (+) tir. Nodüler lezyonların varlığı WG veya CSS'unu akla getirmelidir. Hastaların >%90'da MP'a karşı ANCA (+).

MPA'yi PAN'dan ayıran bazı noktalar vardır: PAN'dan farklı olarak MPA'te GN, pulmoner semptomlar ve daha sık relapslar görülür. Klasik olarak PAN'da AC tutulumu, MPA'te ise hipertansiyon ve mikroanevrizmalar görülmez. Pozitif ANCA ve RF titreleri MPA'te sıkken PAN'da görülmez. Son olarak da, HBV enfeksiyonu ile MPA arasında bir ilişki yoktur.<sup>1</sup>

#### Wegener Granüloatozu

WG, alt ve üst solunum yollarının nekrotizan granülatöz inflamasyonu, sistemik nekrotizan küçük damar vaskülit ve immünkompleksten fakir GN triadından oluşur. Atipik prezentasyonlar ve tipik tutulumun olmadığı hastalar vardır. Alt-üst solunum yolları semptomları hastalarda %60-80 vardır. Başta %18 kadar olsa da ilerleyen olgularda GN insidansı %77'ye kadar çıkar. Deri %46-66 tutulur, hastaların %10'u deri bulguları nedeniyle doktora başvurur. Hastaların %9-14'ünde deri bulguları ilk karşılaşılan klinik belirtidir.<sup>1,21</sup> En sık palpabl purpura görülür, bunu oral ülserler izler. Papülonekrotik lezyonlar, subkutan nodüller ve ülserler de görülebilir. Ülserler pyoderma gangrenozuma benzer ve eskiden malin PG denen olguların aslında WG olduğu düşünülmektedir. Papülonekrotik lez-



yonlar ülsere papüller olup en sık ekstremitelerde dirseklerde görülür, yüz ve saçlı deri de tutulabilir. WG hastalarında %10 görülen bu lezyonlar, romatoid nodüllerle karıştırılabilir.

Tipik laboratuvar bulguları arasında ESR yüksekliği, CRP yüksekliği (hastalık aktivitesi ile korele), anemi (%50), lökositoz ve %50 olguda pozitif RF yer alır. Anti-PR3 ANCA pozitifliği %75-80 hastada görülür, az bir oranla P-ANCA pozitifliği görülebilir. ANCA negatif olan WG hastalarında hastalık daha lokalizedir ve prognoz daha iyidir. AC filminde hiler LAP dışında her türlü bulgu görülebilir.<sup>1</sup>

### Churg-Strauss Sendromu

1951 yılında Churg ve Strauss tarafından başlıca histopatolojik bulgulara dayanılarak tanımlanmıştır. Hastalığın seyri genellikle 3 farklı evreden oluşur. İlk evrede yıllarca sürebilen astım, nazal polipler ve allerjik rinittir. Genç yaşlarda başlayan allerjik rinitten farklı olarak astım hastalarda ortalama 35 yaşında başlar. İkinci fazda eozinofilik pnömoni, gastroenterit ve periferik eozinofili (>%10) olup relapslar sıktır. Son evrede ise ilk evreden 30 yıl bile sonra başlayabilen granümatöz inflamasyonla karakterize sistemik vaskülit görülür. Semptomların başlangıcı aşılama, desensitizasyon, lökotrien inhibitörleri veya kortikosteroidlerin hızlı kesilmesi gibi tetikleyici faktörleri izleyebilir. Nekrotizan GN ile karakterize böbrek tutulumunun WG ve MPA'dan daha az görülmesi ve daha hafif seyretmesi önemlidir. WG'dan farklı olarak granümatöz myokard inflamasyonu sık görülür ve ilk sırada görülen mortalite nedenidir. Bütün vaskülitler arasında en sık mononöritis multiplekse neden olan CSS'dur. Dermatolojik lezyonlar hastaların %40-70'de görülür. Hastaların hemen yarısında palpabl purpura görülür. %30 hastada görülen subkutan nodüller genellikle ekstremiteler ve saçlı deride yerleşirler.<sup>1</sup> Nadiren genital bölgede lokalize papüller de görülebilir.<sup>22</sup> Ürtiker ve livedo retikularis nadir görülür. WG'da tarif edilen papülonekrotik lezyonlar burada da görülebilir. WG'dakilerden eozinofillerin varlığı ve pembe (maviden çok) nekrobiyozla ayrılırlar. Laboratuvar bulguları WG gibidir, yalnız belirgin eozinofili vardır. Hastaların %60-70'de anti-MP ANCA (+) tir.<sup>1</sup>

### İlaça İndüklenen ANCA İlişkili Vaskülitler

Hidralazin ve propiltiourasil en sık bildirilen ilaçlardır. PTU alan hastaların %20'de ANCA (+)'liği saptanabilir. Aktive nötrofillerin varlığında PTU güçlü bir sitotoksik etki göstererek damar duvarlarında hasara neden olabilir.<sup>1,23</sup> Hidralazin alanlarda da ANCA oluşabilir ve yanlışlıkla ilaca bağlı lupus tanısı konabilir. İlaça bağlı lupustan farklı olarak burada böbrek tutulumu vardır, anti-ds DNA Ab (+) olabilir, asetilleme hızı ile ilişki yoktur ve tipik olarak serözit görülmez.

Son zamanlarda az sayıda olmakla birlikte minosiklinle indüklenen ANCA-ilişkili vaskülitler bildirilmektedir. Bu hastalar genellikle kPAN ile uyumlu bulgular olan livedo retikularis ve/veya ekstremitelerde subkutan nodüller, ateş ve eklem ağrısı ile başvururlar. Hastaların çoğunda P-ANCA (+)'tir, ancak antihiston Ab bulunmaz.<sup>1,24</sup>

İlaça bağlı ANCA-vaskülitli olan hastalarda görülen dermatolojik bulgular en sık ekstremiteler, yüz, göğüsler ve kulaklarda yerleşen akral purpurik plak ve nodüllerdir. Bu hastalarda ek olarak klasik ANCA-KDV'teki gibi GN, pulmoner hemoraji, dijital gangrenler de görülebilir. Histopatolojik incelemede genellikle yüzeysel ve derin dermal damarlarda LCV ve negatif IF saptanır.<sup>1</sup>

### KDH Sekonder Vaskülitler

Vaskülitler otoimmün hastalıkların az görülen ama önemli bulgularıdır. En sık RA, SLE ve SjS hastalarında görülür.

RA hastalarının %5-15'inde vaskülit görülür. Deri ve sinirler sık tutulur, ilk tanımlanan klasik bulgular periferik gangren ve mononöritis multiplekstir. Orta çaplı damar tutulumu olmaksızın purpurik lezyonlar olabilir. Hastada palpabl purpura, peteşi, dijital infarktlar, ülseler, nodüller, livedo retikularis, ürtiker veya papülonekrotik lezyonlar görülebilir. Parmaklarda küçük damar tutulumu genellikle tırnak kıvrımında koyu renkli, 0.5-1 mm çaplı periungual maküller şeklinde klinik bulgu verir. Bywaters lezyonları olarak adlandırılan bu lezyonlar gerçek LCV olup RA'li erkeklerde %15, kadınlarda %5 görülürler ve prognostik önemleri yoktur, kötü prognozu göstermezler. RA hastalarının %1'inden azında GİS, kalp, AC ve böbrek tutulumu ile seyreden sistemik vaskülit olabilir.

SLE'de vasküler hasar aterosklerotik, trombotik veya inflamatuvar olaylar sonucunda ortaya çıkabilir. Nadir olarak görülen vaskülit deri, SSS, periferik SS, GİS, AC, kalp ve GÜS'i tutabilir. Kutanoz vaskülit, visseral vaskülitte göre daha sık görülür. Her çapta damar tutulabilmeyle birlikte, derinin küçük arteriol ve venülleri sık tutulur. Vaskülit hastalığın alevli dönemlerinde görülür ve kötü prognoz belirtisidir. Vaskülit ne kadar erken tedavi edilirse, SLE'nin prognozu o kadar iyi olur. Tipik lezyonlar palpabl purpura ve ürtikerdir, livedo retikularis de görülebilir. Parmak uçlarında mikroinfarktlar nadirdir, punched out ülseler sistemik vaskülitli aklı getirmelidir.<sup>1,25</sup> Hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit ve tekrarlayan anjiyoödem ataklarıyla seyreden SLE olguları da bildirilmiştir.<sup>26</sup>

SjS'da vaskülit sıklıkla deri ve SSS'ini tutar, ancak GİS, kas, böbrek ve parotisler de tutulabilir. Hastaların %20-30'unda görülen vaskülitte bağlı olarak palpabl purpura, ürtikeryal vaskülit veya alt ekstremitelerde ekimozlar ortaya çıkar. En sık tutulan damarlar derinin küçük çaplı damarları olmakla birlikte, orta çaplı damarlar

da tutulabilir. Raynaud fenomeni ve ekstremitelerde eritematöz nodüller de görülebilir. Asosiyе kriyoglobülinemi ve pozitif SSA/SSB antijen serolojisi olanlarda semptomlar daha sık görülür.<sup>1,27</sup>

Lokalle-jeneralize skleroderma ve progresif sistemik sklerozda da vaskülit görülebilir. Tipik kutanöz vaskülit olan hastalarda sıklıkla CREST sendromu veya progresif ss bulunur. Primer olarak küçük damarlar tutulur, el ve ayak parmaklarında ülserasyon ve skarlaşmaya neden olur. Tipik histolojik bulgu, damar duvarlarında fibrozis ve noninflamatuar intimal kalınlaşmadır.<sup>1</sup>

### Şüpheli Vaskülitli Hastaya Yaklaşım

Kutanöz vaskülitte tanıya giden ilk basamak, vaskülitin gerçekten var olduğunu göstermektir. Burada başta vaskülopatiler (kan damarlarının inflamatuvar olmayan obliteratif hastalıkları) olmak üzere vaskülitleri taklit edebilen tabloların elimine edilmesi önemlidir. Vaskülitte şüphe eden klinisyen 1)tanı koymalı, 2)sistemik tutulum varlığını ve yaygınlığını araştırmalı, 3)ilaç, enfeksiyon, malinite gibi tedavi edilebilecek bir etyolojiyi tanımlayabilmeli, 4)durumu tedavi etmelidir. Tanı koymak için öncelikle predominant olarak tutulan damarın çapı belirlenmelidir. Deri biyopsisi bu konuda yardımcı olabilir, ancak belli klinik bulgular da yol göstericidir.

### Öykü

Öncelikle sorgulanması gereken olayın kronikliğidir. Bacaklarda lezyonlarla seyreden akut bir tablo allerjik KKDV'i ile uyumludur. Sistemik tutulum bulgularının olmadığı olgularda en iyi yöntem, hastalığın büyük olasılıkla kendini sınırlayacağı düşünülerek hastayı takip etmektir. Önceden geçirilen hastalıklar, ilaç-aşı-kimyasal maruziyetleri sorgulanmalıdır. Artralji, myalji, ateş, hemoptizi, nefes darlığı, öksürük, göz veya kulak bulguları, sinüzit, ses kısıklığı, uyuşukluk veya parestezi, karın ağrısı, melena, hematüri ve testis ağrısı gibi sistemik tutulum bulguları araştırılmalıdır. Maliniteler de düşünülerek hastaya gece terlemesi veya kilo kaybı olup olmadığı sorulmalıdır. Göz-ağız kuruluğu, fotosensitivite ve/veya fasial deri döküntüleri, oral lezyonlar, kas güçsüzlüğü gibi KDH bulguları araştırılmalıdır.

### Fizik Muayene

Fizik muayene bulguları tutulan damar çapı hakkında bilgi verebilir. Hipertansiyon varlığı, PAN'da olduğu gibi renal vaskülatürde orta çaplı damar tutulumunu gösterebilir. Palpabl purpura, minik papüller, veziküller, peteşi, splinter hemorajiler, püstüller ve ürtiker küçük damar vaskülitinin bulgularıdır. Veziküller sıklıkla purpurik deride ortaya çıkarlar ve genellikle hemorajiktir. SJS'u olan bir hastada alt ekstremitelerde nonpalpabl purpura görüldüğünde hipergamaglobülinemik purpuradan şüphe edilmelidir. Ürtikeryal lezyonları olan hastalarda lezyonlar işaret-

lenmeli ve ne zaman kaybolduklarına bakılmalıdır. SLE hastalarında gerçekte ÜV olan ürtiker lezyonları genel popülasyondan fazladır. Subkutan nodüller, livedo retikularis, ülserler, papülonekrotik lezyonlar ve dijital infarktlar orta çaplı damar tutulumu bulgularıdır. Livedoid bir paternle çevrelenmiş subkutan nodüller PAN ve SLE için karakteristiktir. Nodüllerden önce ortaya çıkan livedo SLE, sonra ortaya çıkan ise PAN için daha tipiktir. Farklı olarak WG ve CSS'daki nodüller ekstravasküler olduklarından livedoid vasküler bir patern olmaksızın görülürler. Dijital infarktlar RA ile asosiyе vaskülitte daha sık olmakla birlikte PAN ve ANCA-KDV'te de görülebilirler.

### Laboratuvar İnceleme

Kronik vaskülitli olan veya sistemik tutulum şüphesi olan her hastaya şu testler yapılmalıdır: CBC, BUN, kreatinin, KCFT, TİT, gayta tetkiki, HBV/HCV serolojileri, kriyoglobülinler, kompleman düzeyleri (C3, C4, CH50) ve RF. Hastada ateş ve kalp üfürümü varsa kan kültürleri ve EKG yapılmalıdır. Orta çaplı damar tutulumu olan veya KDH bulgusu olan hastalara ANA tetkiki yapılmalıdır. CRP düzeyleri genellikle ANCA-KDV'te aktiviteyi yansıtsa da enfeksiyon ve otoimmün hastalık alevlenmelerinde de yükselme olabileceğinden faydalı değildir. Kriyoglobülinemi ve hipokomplementemi aranırken yalnızca negatiflikler olabileceği akılda tutulmalıdır. Klinik şüphenin fazla olduğu hastalarda aktif dönemde alınan tetkiklerin izleyen 3 tetkikte normal çıkması yalnızca negatiflik olarak kabul edilir. Genel olarak hipokomplementemi HÜV, SLE, Romatoid V, SJS veya KV'i düşündürmelidir. Hipokomplementemi ve eozinofili, vaskülitleri taklit eden ateroembolizasyonda da görülebilir. RV, SJS ve KV'i olan hastalarda RF (+)'tir. Düşük C3 ve/veya C4 düzeyi ve ürtikeri olan hastalarda C2 ve C1q düzeyleri HÜVS'u açısından bakılmalıdır. Pulmoner-renal sendrom varlığında pozitif ANCA saptandığında anti GBM antikörleri aranmalıdır. PAN düşünülen hastalarda visseral anjio yapılmalıdır. kPAN ile uyumlu lezyonları olan çocuklarda streptokokların varlığını araştırmak amacı ile ASO titreleri bakılmalıdır. Spesifik bulguların olmadığı durumlarda malinite taramak için AC grafisi ve CBC yararlı olabilir. Yüksek ateş, kilo kaybı, bisitopeni veya şiddetli anemi, Raynaud fenomeni (KDH olmaksızın) veya kriyoglobülinlerin varlığı detaylı malinite araştırmasını gerektirir.

### Biyopsinin Rolü

LCV'i belirlemenin yanısıra doku biyopsileri ile tutulan damarın çapı, granüloamatöz inflamasyon varlığı (CSS veya WG), lenfositten zengin infiltrat varlığı (asosiyе KDH varlığını akla getirir) görülebilir. Biyopsinin zamanlanması çok önemlidir. Çok geç (örn 48 saat sonra) alınan bir biyopside başlangıçtaki inflamasyondan ziyade onarım fazının bulguları görülür. Dermal punch ve en blok eksizyonel biyopsiler nodüllerde %95 tanı koydurucudur, ancak ülser

kenarlarından ve livedo retikularisten alınan biyopsilerin tanisal değeri sırası ile %50 ve 25'tir. Livedo retikularis olan hastalardan lezyonlar inatçı ise biyopsi alınmalıdır, ancak hastalığın kesintisiz bir özelliği olmadığından kama şeklinde biyopsi alınmalı ve seri kesitlerle incelenmelidir. Tanisal özellikleri çok olmadığından ve yara iyileşmesi güç olduğundan, parmak ucundaki infarktlardan biyopsi gerekmedikçe alınmamalıdır.<sup>1</sup>

Rutin IF incelemenin rolü tartışmalıdır. Sais ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kutanöz vaskülit olan hastaların %84'ünde biyopside (+) IF saptanmıştır. Barnadas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise lezyon bölgesinde IF bulgularının %82 (+) olduğu bildirilmiştir.<sup>1,28,29</sup> Bazı yazarlar immün komplekslerin az olduğu durumlarda ANCA-KDV' in olası tanı olduğunu savunsa da birçok yazar immünreaktanların varlığının zamanla azaldığını öne sürmektedirler. Fazla miktarda immün kompleks bulunması ANCA-KDV tanısının ekarte edilmesinde belki faydalı olabilir. Spesifik olmamakla birlikte IgA varlığı HSP tanısının konmasına yardımcı olabilir. Dermoepidermal bileşkede immün depolanma altta yatan SLE'yi gösterebilir.<sup>1</sup>

#### KAYNAKLAR

1. Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:311-40.
2. Walker SL, Swindells KJ, Chalmers RJ. Leukocytoclastic vasculitis and influenza immunization. *Clin Exp Dermatol* 2004;43:95-6.
3. ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother* 2002; 36:130-47.
4. Cabuk M, Inanir I, Turkdogan P et al. Cyclic lymphocytic vasculitis associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2004;45:811-3.
5. Jaing TH, Hsueh C, Chiu CH et al. Cutaneous lymphocytic vasculitis as the presenting feature of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:555-7.
6. Koutkia P, Mylonakis E, Rounds S, Erickson A. Leukocytoclastic vasculitis: an update for the clinician. *Scand J Rheumatol* 2001; 30:315-22.
7. Russell JP, Weenig RH. Primary cutaneous small vessel vasculitis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004;6:139-49.
8. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 2002;55:4-13.
9. Kapur N, Tympanidis P, Colville C, Yu RC. Long-term follow-up of a patient with cutaneous vasculitis secondary to mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27:37-9.
10. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:201-16.
11. Davin JC, Weening JJ. Diagnosis of Henoch-Schonlein purpura: renal or skin biopsy? *Pediatr Nephrol* 2003;18:1201-3.
12. Esaki M, Matsumoto T, Nakamura S et al. GI involvement in Henoch-Schonlein purpura. *Gastrointest Endosc* 2002;56:920-3.
13. da Silva Manzoni AP, Viecili JB, de Andrade CB et al. Acute hemorrhagic edema of infancy: a case report. *Int J Dermatol* 2004;43:48-51.
14. Poyrazoglu HM, Per H, Gunduz Z et al. Acute hemorrhagic edema of childhood. *Pediatr Int* 2003;45:697-700.
15. Kuroda K, Yabunami H, Hisanaga Y. Acute hemorrhagic edema of infancy associated with cytomegalovirus infection. *Br J Dermatol* 2002;147:1254-7.
16. Assicot C, Bourrat E, Prigent F et al. Cutaneous polyarteritis nodosa in children: three cases. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129:207-11.
17. Mimouni D, Ng PP, Rencic A et al. Cutaneous polyarteritis nodosa in patients presenting with atrophie blanche. *Br J Dermatol* 2003;148:789-94.
18. Tang MB, Liew KV, Ng PP, Tan SH, Ng SK. Cutaneous polyarteritis nodosa associated with precore mutant hepatitis B infection. *Br J Dermatol* 2003;149:914-5.
19. Bourgeois AM, Dore MX, Croue A, Leclech C, Verret JL. Cutaneous polyarteritis nodosa following hepatitis B vaccination. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:205-7.
20. Bauza A, Espana A, Idoate M. Cutaneous polyarteritis nodosa. *Br J Dermatol* 2002;146:694-9.
21. Jacob SE, Martin LK, Kerdel FA. Cutaneous Wegener's granulomatosis (malignant pyoderma) in a patient with Crohn's disease. *Int J Dermatol* 2003; 42:896-8.
22. Rivollier C, Martin L, Machel L, Machel MC, Lorette G. Genital papules revealing a Churg-Strauss syndrome. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:1049-52.
23. Jacobs EM, Hartkamp A, Kaasjager HA. PTU-associated cutaneous vasculitis with ANCA anti-MPO and anti-PR3 antibodies. *Neth J Med* 2003;61:296-9.
24. Pelletier F, Puzenat E, Blanc D et al. Minocycline-induced cutaneous polyarteritis nodosa with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Eur J Dermatol* 2003;13:396-8.
25. Toubi E, Kessel A, Bamberger E, Golan TD. Systemic lupus erythematosus vasculitis: a current therapeutic overview. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004;6:87-97.
26. Saigal K, Valencia IC, Cohen J, Kerdel FA. Hypocomplementemic urticarial vasculitis with angioedema, a rare presentation of systemic lupus erythematosus: rapid response to rituximab. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(5 Suppl):283-5.
27. Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:96-106.
28. Sais G, Vidaller A, Jucgla A et al. Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: a clinicopathologic study of 160 patients. *Arch dermatol* 1998;134:309-15.
29. Barnadas MA, Perez E, Gich I et al. Diagnostic, prognostic and pathogenic value of the direct immunofluorescence test in cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Int J Dermatol* 2004;43:19-26.

**Yazışma Adresi:** Dr. Güliz İKİZOĞLU  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD, MERSİN

# Herpes Simpleks Enfeksiyonlarında Tanısal Algoritmik Yaklaşım

H. Meral EKŞİOĞLU\*

\*Dr., S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Klinik Şefi, ANKARA

Herpes simpleks virüs enfeksiyonlarında (HSVE'lerde) etken, Herpes simplex virusu (HSV) olup, tip 1 (HSV-1) ve tip 2 (HSV-2) olarak iki serolojik tipi vardır. Bunlar çift zincirli DNA virusları olup tek rezervuarları insandır.<sup>1,2</sup> HSVE'ler; enfeksiyonun lokalizasyonu ve konağın immün durumuna bağlı olarak, keratinize deri ve/veya mukozalarda, eritematöz zeminde gelişen gruplaşmış veziküller, erozyonlar, ülserle karakterizedir. Sinir sistemine virusun yayılması ile nöronlarda gelişen ve periyodik olarak reaktifleşen latent HSVE'de mevcuttur. İn vivo HSVE, akut enfeksiyon; latensliğin oluşturulması ve idamesi; virüs reaktivasyonu şeklinde üç evredir.

## Epidemiyoloji

HSV-1; genellikle direkt temasla bulaşır ve orofarengiyal HSVE oluşturduğu major tablodur. Primer HSVE (PE), çocuklarda sıktır ve yaşla prevalansı artar. Primer epizot olgularının %5-30'unda da genital herpes (GH) nedenidir.<sup>3</sup>

HSV-2; genellikle seksüel yolla bulaşır. Seksüel aktivite öncesi prevalansı düşük iken giderek artar. Major tablosu GH'dir.

HSV bulaşıcılığı ya semptomatik dönemde ya da daha sık olarak asemptomatik viral dökülme (AVD) zamanlarında yakın direkt temasla gerçekleşir. AVD bulaştırıcılığın primer yolu olup en sık; HSV-2 kökenli GH'lilerde, HSVE'nin ilk yıllarında, sık semptomatik rekürrens (RK) gösterenlerde, HSV-1 seropozitif bireylerdeki HSV-2 enfeksiyonlularda gözlenirse de herhangi bir zamanda HSV-1 ve 2 ile enfekte bireylerde ortaya çıkabilir.<sup>4,5</sup>

## Sınıflama

HSVE'ler klinik olarak semptomatik ya da asemptomatik; serolojik olarak PE, primer olmayan HSVE (POE) ve RK HSVE'ler olarak sınıflandırılabilirler.<sup>1,2,6</sup> Serolojik sınıflandırmadaki HSVE tipleri semptomatik ya da asemptomatik olabilir.

İnisiyal HSVE, ilk epizot HSVE olup; PE, POE ya da RK şeklinde olabilir.<sup>7</sup>

Semptomatik HSVE'ler serolojik olarak, HSV-1 PE'si; HSV-2 PE'si; HSV-1 PE'si ve öncü HSV-2 enfeksiyonu (nadir); HSV-2 PE'si ve öncü HSV-1 enfeksiyonu; RK HSV-1 enfeksiyonu; RK HSV-2 enfeksiyonu olarak sınıflandırılırlar.<sup>1,2,6</sup>

Tutulmuş bölgelerine ve görüldükleri popülasyona göre de HSVE'ler sınıflandırılabilir. Orofasiyal (OF) HSVE; GH; diğer kutanöz HSVE'ler (herpetik dolama, herpes gladyatorum, egzema herpetikum, RK HSVE ile asosiyale eritem multiforum); oküler HSVE; nörolojik HSVE; immün sistem defektlielerde (İSD'lilerde) HSVE; yenidoğanda (YD'de) HSVE.

## Klinik

PE'ler önceden HSV-1 ya da 2 ile karşılaşmamış bireylerde gözlenir ve RK epizotlara göre daha ciddi sıklıkla da sistemik belirtilerle seyredir. İnkübasyon periyodu (İP) 1-26 gün (ortalama 8 gün) olup komplikasyonları, RK olgulara göre daha fazla ve AVD dönemleri daha uzundur. RK HSVE'ler, gerçek rekürrens hastalık değildir. Beklenmeyen zamanlarda, değişken derecede epitelyal enfeksiyonla birlikte olan duyuşsal gangliyonun inatçı kronik HSVE'si sözkonusudur.<sup>8</sup>

OF HSVE'ler; sıklıkla HSV-1 PE'si olup, herpetik jinjivostomatiti sert, yumuşak damakta, dil, bukkalderde hızla açılan vezikül, erozyon ve ülserler şeklindedir. Jinjiva hassas, ödemli, viyolasedir.<sup>9</sup> Ateş, bitkinlik, miyalji, irritabilite, ağrılı yutma, unilateral, sert, hassas, dışarı açılmayan lenfadenopati (LAP), aseptik menenjit arazları, semptomatik PE'de gözlenir. Sıklıkla HSV-1 PE'si olan farenjit tablosunda, farinkste ülserasyon, eksudatif lezyonlar mevcuttur. HSV-2 kökenli OF HSVE'de tablo aynı olup, genital-oral temasla gelişir, HSV-1 kökenliye göre reaktivasyon çok daha az görülür.<sup>10</sup> OF HSVE'nin PE'sinin reaktivasyonunda, peroral bölgede (alt dudak 1/3 dışında) en sık lezyonlar görülür. Tablo PE'ye benzerse de şiddeti azdır. Prodromal belirtiler %45-60 olguda vardır. İntraoral RK sağlıklı bireylerde nadir ise de jinjiva ve sert damakta ülser demetleri şeklindedir.

GH'de; akut, ilk epizot HSV-2 ya da HSV-1 kökenli- de benzer tablo görülür, iyileşme iki ya da üç haftada ger- çekleşir. HSV-1 kökenli de sık RK saptanması, HSV-2 taraması gerektirir. PE'de erkeklerde glans penis, penil şaft, sulkus, skrotum, uyluk, glutealarda; kadında labiyum major, minörde, vulva, perine, glutealar, vajen servikste, farklı evrede vezikül, püstül, erozyon, ülserler görülür. Ağrı, kaşıntı, dizüri, vajinal ve üretral akıntı, hassas inguinal, femoral LAP eşlik eden belirtilerdir. Ateş, bitkin- lik, miyalji, başağrısı olağan olup kadında sıktır. Aseptik menenjit arazları, idrar retansiyonu, sakral radikulomiyelit görülebilir. Kadınların %80'inden fazlasında pürülan, kanlı akıntı ve diğer servisit bulguları gelişir. HSV-2 GH'sinde reaktivasyon HSV-1 kökenli den yaklaşık 16 kat fazladır, RK'ler ilk altı ay, ilk yılda sıktır. RK GH'de, prodromal hassasiyet, kaşıntı, yanma yakınmaları sonrasında multipl gruplaşmış veziküller, erozyonlar vardır. Yaklaşık altı-on günde iyileşir. Aseptik menenjit arazları, dizüri, siyatika, rektal rahatsızlık, servisit (%12), üretrit, semptomatik ya da asemptomatik rektal, perianal tutulum (herpetik proktit, anogenital tutulum) gözlenebilir. GH'lilerde ekstrapenital lezyonlar da gelişebilir. Glutealar, anal bölgede, yüz, ba- caklar, ellerde görülebilir, kadınlarda daha olağandır.<sup>10</sup> Atipik morfolojide GH, İSD'lilerde iyi tanımlanmışsa da sağlam bireylerde de gözlenir. Seksüel yolla bulaşan hasta- lıklar (SYBH'ler) polikliniğinde derin, ağrılı genital ülser- ler (GÜ'ler) şeklindedir. Ülseratif olmayan atipik formlar, gelip geçici irritasyon; tek erozyon, ekskoriyasyon; eritematöz peç; vulvar eritem; fissür; fronkül; penil veneryal ödem; erozif üretrit şeklinde görülür ve bu form- larda tanı genellikle atlanır.<sup>11,12</sup>

Herpetik dolamada; 20 yaş altında HSV-1, 20 yaş üs- tünde HSV-2 etken olup, el parmaklarının PE ya da RK HSVE'sidir. Enfekte parmak ucu çok ağrılı, eritemli, ö- demlidir.

Yakın temas sporcularında (güreşçi, ragbici); baş, bo- yun, omuzlar, toraks gibi kolay travmatize olan bölgelerde tipik lezyonlar şeklinde HSVE görülür.

Egzema herpetikum (EH); egzema ile harap deride viral inokulasyonla gelişen PE ya da RK HSVE'dir. Ço- cukta daha sık olup, genellikle HSV-1 kökenlidir. Kaynak anne, baba, aile feridindeki herpes labialistir. Genellikle atopik dermatitli çocukta (en sık ve en ciddi de eritrodermisinde) görülen HSV-PE'sidir. Mikozis fungoides, Darier hastalığı, iktiyozis vulgaris, Wiscott- Aldrich sendromu ve immünsupresif tedavi gören otoimmün vezikülobüllöz hastalıklarda, ciddi yanıklarda görülebilir. Klinik seyir hafiften ciddiye kadar değişkenlik gösterir. Tipik ciddi seyirde; maruziyetten birkaç gün sonra aktif dermatoz bölgesi ve iyileşmiş alanlardan başlayan multipl gruplaşmayan veziküller hecmeler halinde olarak normal deriye yayılır. Püstülasyon, bariz göbekenme, kubbeleşme gösterir, zimba deliği gibi erozyonlar ortaya

çıkarak birleşip geniş erode alanlar oluşturur. Bariz krutlanma ve sekonder impetiginizasyon tanısı geçiktirir. Yüksek ateş, halsizlik, irritabilite, LAP oluşur. İnternal tutulumla fatal seyredebilir. İyileşme 15 günde görülür. Erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır.

İSD'lilerdeki HSVE'lerde, sağlık bireylerindeki tüm mukokutanöz lezyonlar görülebilse de daha yaygın, daha ciddi seyirlidir. Sırt altı, glutealar gibi atipik lokalizasyon vardır. Büyük, nekrotik, ağrılı lezyonlar vezikül olmadan da görülür. RK'ler daha sıktır. Bu hastalardaki HSVE'ler ya lokal (EH, kronik herpetik ülserler) ya da sistemiktir. Sistemik tip yaygın mukokutanöz yerleşen vezikülopüstüller, erozyonlar, ülserlerle birlikte pnömoni, ensefalit, hepatit, gastrointestinal tutulum, adrenal nekroz görülebilir. Hücrel immün sistem defektli lilerde; özellikle progresif mukokutanöz ülserler vardır, visseralizasyon, disseminasyon da görülebilir. AİDS'lide RK ve inatçı ülseratif HSVE'ler en sıktır ve AİDS tanımlayıcı fırsatçı enfeksiyondur. GH'ler olağan, inatçı ve ciddi seyirlidir. Orofaringiyal lezyonlar, İSD'lilerde aşırı ağrılı, friyabil, hemorajik, nekrotik ülserlerle karakterize spesifik olmayan mukozit tarzındadır. Sert damakta ülserler, dilde lineer ülserler gözlenir. Özofagiyal tutulum lokal yayılım ya da vagal sinir reaktivasyonu ile gözlenir. RK lezyonlar; du- dak, orofarinks, özofagus, genital, perianal bölgededir, büyük, nekrotik, erode lezyonlar HIV'lide aşikar vezikül olmadan ortaya çıkabilir. Anorektal ülserler oldukça ağrılı olup perianal ülserlerin genişlemesi ile ortaya çıkar. Kronik herpetik ülserler ise RK lezyonların genişleyip, 10-20 cm çapa ulaşması ile ortaya çıkarlar. En sık perianal ve/veya rektal yerleşim vardır. Bunu sıklık sırası ile genital, OF, dijital ülserler izler. Kasık ve gluteal yarıktaki birleşerek lineer ülserlere yol açarlar. İSD'lilerde mukokutanöz disseminasyon, ateş, klinik tabloda kötüye gidişle birlikte dissemine vezikülopüstüller, zimba deliği gibi erozyonlar, ülserler ve nekrozla karakterizedir.<sup>1,13</sup>

Nörolojik HSVE'ler; HSV menenjit, ensefaliti; RK lenfositik menenjit; transvers miyelit (nadir), Bell paralizisi (nadir), şeklinde tablo yaratır. Bazen otonom sinir sistemi disfonksiyonu ve sakral sinir tutulumu gözlenir. HSV menenjit, ateş, fotofobi, BOS'de lenfositik pleositozla gider, etken genellikle HSV-2'dir (PE). 2-7 günde iyileşir. Ensefalit ise YD döneminden sonra HSV-1 ile gelişir, ateş ve akut fokal nörolojik belirtilerle (temporal lob tutulumu) karakterizedir. RK lenfositik menenjit ise genellikle asemptomatik HSV-2 GH ile asosiyedir, otonom sinir sistemi disfonksiyonu, sakral sinir tutulumu, BOS'de pleositoz görülür. Bir-üç günde iyileşse de haftalarca ay- larca sürüp, sekelle sonlanabilir.

YD HSVE'lerinde %70 olguda etken HSV-2, %30 olguda HSV-1'dir. Maternal enfeksiyon risk belirleyicidir. Annedeki HSV-2 PE'sinde bulaşma riski %35-80; ilk epizot HSV-2 POE'de bulaşma %30; RK GH'de bulaşma

**Tablo 1.** Veneryal genital ülserin tanısal özellikleri

HSVE (PE)	HSVE (RK)	Sifiliz	Şankroid	LGV
Tipik olarak bilateral vezikül/papül/zimba deliği gibi yüzeysel ülserler	Tipik olarak ünilateral vezikül/papül/zimba deliği gibi yüzeysel ülserler	Keskin sınırlı papül/erozyon Yüzeysel!	Papül/oyuk ülser/kenar viyolese/dekole ülser	Papül/püstül/yüzeysel ülser
Bilateral çok sayıda yaygın lezyon Birleşme ±	Ünilateral çok sayıda demetleşmiş lezyonlar	Genellikle tek nadiren çok sayıda	Genellikle 1-3 adet Çok sayıda +/-	Genellikle tek sayıda
Endurasyon (-) Ağrı/kaşıntı olağan	Endurasyon (-) Ağrı → şiddeti az Kaşıntı → olağan	Endüre/sert Ağrı/kaşıntı nadir	Yumuşak Ağrı: sık Kaşıntı: nadir	Endurasyon (-) Ağrı: değişken Kaşıntı: nadir
Penis, üretra, rektum (E), labiyalar, serviks, üretra, perianal (K)	Penis, skrotum, labiyalar, glutealar, perianal	Penis, vulva, anal, perianal, oral	Penis, vulva	Üretra, serviks, rektum
LAP: hassas, bilateral sert, supurasyon (-) İP: 2-14 gün İyileşme: 21 gün (2-4 hafta)	LAP: nadir ünilateral, sert, supurasyon (-) PE'den 6-9 ay sonra İyileşme: 2-10 gün (1-2 hafta)	LAP: Sert/ağrısız, tesbih dizisi gibi, mobil İP: 10-90 gün (21 gün) İyileşme: 2-3 hafta	LAP: Hassas, ağrılı, supurasyon +/- İP: 1-10 gün İyileşme: 2-3 hafta	LAP: İnguinal/femoral hassas, supurasyon ± İP: 3-30 gün İyileşme: 1-2 hafta

**Tablo 2.** Veneryal genital ülserlerin tanısal özellikleri

HSVE (PE)	HSVE (RK)	Sifiliz	Şankroid	LGV
Kültür Vİ	Kültür Vİ	KSM/DIF	Bakteriyolojik kültür	Doku/sıvıdan etken izolasyonu Mikro İF ile serovers tayini
PZR	Vİ → negatif ise seroloji	VDRL/RPR (sensitiviteler ↓)	PZR/İFA ile kültür doğrulaması	KF testi > 1/64; klinik uygunsuz, diagnostik! Akut titre ↑; telkin edici
Multipleks PZR (M-PZR)	PZR	Doğrulama; MHA-TP ve FTA-Abs	Hastalık kontrol merkezinin tanı kriterleri	Mikro İF ile antikor saptanması (KF'ye benzer!)
-	M-PZR	M-PZR	PZR (kültürden sensitif)	ELİSA/RİA (mikro İF'ye üstünlükleri yok)
-	-	-	M-PZR	-

%5'tir.<sup>14</sup> Başlıca klinik tipleri; deri-göz-ağız tutulumu, santral sinir sistemi (SSS) formu, dissemine form olup, formlar arası klinik tablo örtüşmesi bulunabilir. Tüm olguların yarısından fazlasını SSS ve dissemine form oluşturur. Veziküler deri lezyonları her zaman görülmeyebilir (üç formda da). YD HSVE'lerinde spesifik olmayan septik YD tablosuna ait belirtiler gözlenir. Ateş, ısı regülasyon bozukluğu, laterji, epilepsi, kutanöz lezyonlar, hepatit, pnömoni, dissemine intravasküler koagülasyon gibi. Tüm YD HSVE'lerinin ancak %68'inde vezikül gözlenir ve septik YD'de HSVE şüphesi için iyi bir göstergedir.<sup>14,15</sup> HSV-1 ve 2 kökenli YD olgularında morbidite ve mortalite farklıdır.

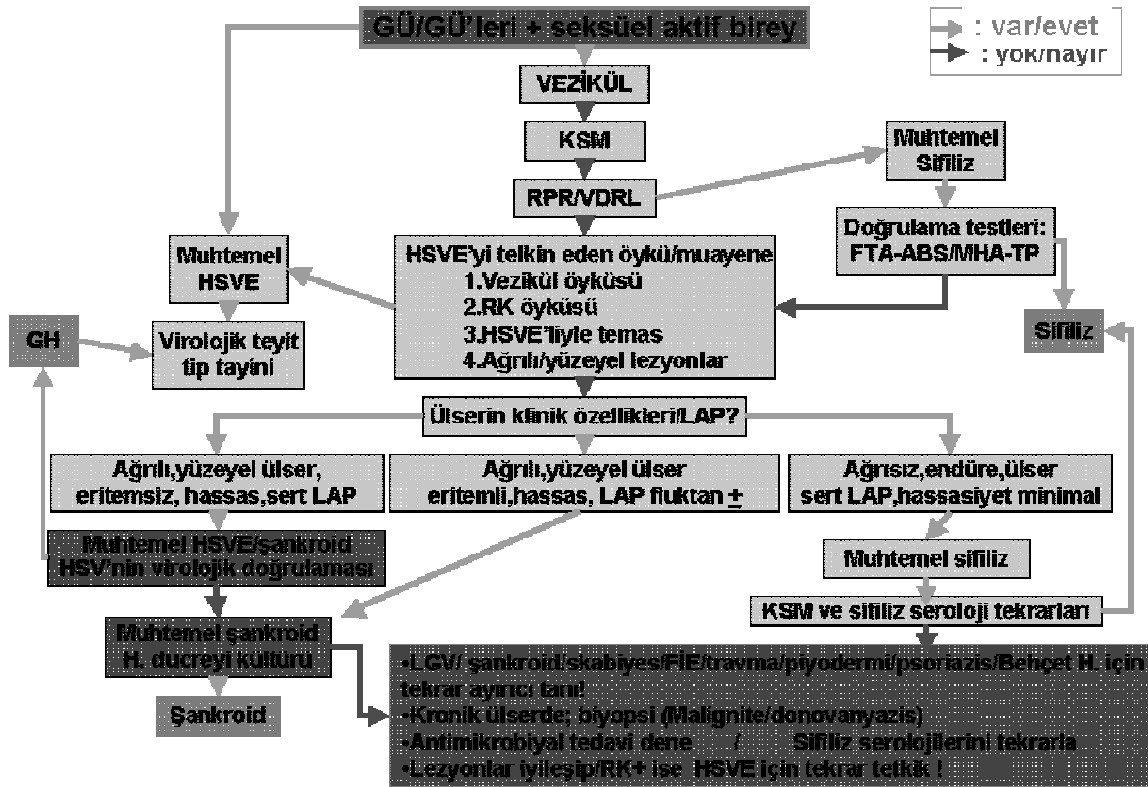
### Tanı

Genellikle öykü ve klinik tablo tanı koydurtur. RK öyküsü ve karakteristik gruplaşmış lezyonları olmayan

GH'lide; diğer GÜ'lerden ayırım zor olup laboratuvar testleri ile doğrulama gerekebilir. Ayrıca sosyal, emosyonel, terapötik zorunluluklarda da laboratuvar tanı gereksinimi olabilir.

HSVE tanısında seçilecek laboratuvar metodu klinik tabloya bağlıdır. Veziküler ve ülser lezyonlarda viral izolasyon (Vİ) ve antijen saptanması (AS); atipik GH'lide ya da Vİ ve AS yapılamayan olgularda, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)-HSV genom tayini seçilmelidir. HSVE'lerde laboratuvar tanı metodları Tablo 1 ve 2'de verilmiştir.<sup>1,7,8,16-18</sup>

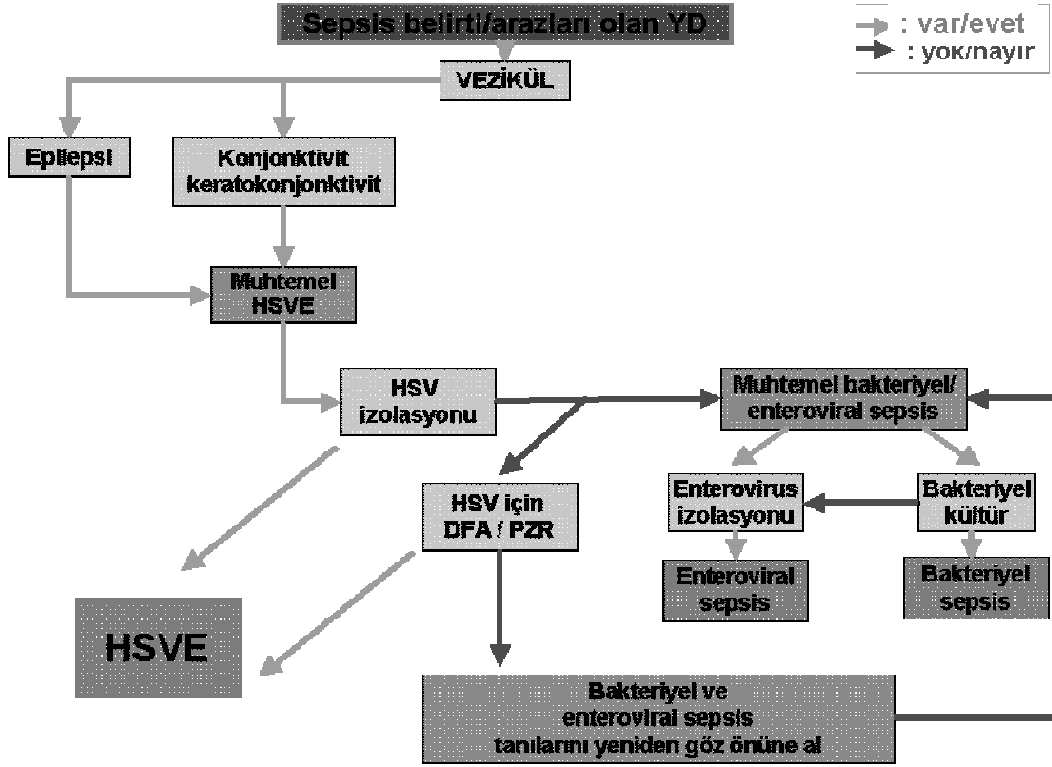
Vİ'nin en başarılı olduğu durumlar; veziküler lezyonlar, İSD'lilerdeki lezyonlar, PE'liler, tedaviye dirençli HSVE varlığını saptamadır.<sup>1</sup> İzole edilen virüsün tipi AS testleri ile doğrulanmalıdır.<sup>7</sup> AS metodları; indirekt immünflöresan antikor (İFA), enzim immünassay (EİA)

**Tablo 3.** GÜ/İnguinal LAP sendromlarında algoritim

teknikleri ve DNA saptanmasıdır. Bu testler hızlı sonuç verir ve geç gebelik dönemindeki GÜ'lüde GH tanısında özellikle yararlıdır.<sup>7</sup> EİA ve İFA testleri günümüzde sitoloji ve elektron mikroskopisinin yerini almıştır. Vİ ve AS metotları birlikte kullanıldığında Vİ'deki sitopatik etkilerden önce HSV'yi saptar. PZR; ticari olarak varsa da rutin tanıda kullanımı sınırlıdır. Vİ ve AS'den daha hassastır. Atipik lezyonların tanısında; GH'deki AVD sıklığının saptanmasında, geç ülseratif lezyonların tanısında, GH tedavisi ya da supresyonunda virüs sentezinin ölçümünde yararlıdır.<sup>7</sup> Nörolojik HSVE'de en az invazif, en sensitif test, BOS'de PZR'dir (1). Dissemine YD HSVE'sinde daima pozitifdir. Konvansiyonel (tipe özgül olmayan) serolojik testler; ELİSA (en sık), nötralizasyon, kompleman fiksasyon (KF), pasif hemaglutinasyon ve RIA testleri olup, anti-HSV antikorunu saptarlar.<sup>7</sup> Esas fonksiyonları PE ve RK HSVE ayrımı olup, PE'de akut ve nekahat dönemi örnekleri arasında titrenin 4'ten fazla artması diagnostiktir.<sup>7</sup> Lezyon olmadığında Vİ yapılamayan RK GH tanısında, GH'lilerin partnerlerinin HSVE kazanım riskinin saptanmasında yararlı testlerdir.<sup>1,7</sup> Tipe özgül serolojik testlerle anti-HSV Ig G'si saptanarak, asemptomatik HSVE tanısı konur, seksüel partnerlere HSV-2 GH'sinin bulaşma riski ve gebeden YD'ye bulaşma

riski belirlenir.<sup>7</sup> Epidemiyolojik çalışmalarda yararlıdır (HSV-2 antikorlarının varlığı, diğer SYBH'lerin bulaşma riski için de bir göstergedir).<sup>7</sup> Bu testlerden olan, ancak birkaç referans laboratuvarında bulunabilen Western immüno blot tekniği; öncü HSV-1 enfeksiyonu geçirende HSV-2 tanısında (anti-GP G2 antikorları) ve maternal HSVE'nin PE ya da RK olup olmadığını saptayarak YD'nin riskini belirlemede yararlıdır.<sup>7</sup>

Ticari olarak bulunmayan multipleks PZR (M-PZR), GÜ tanısında gelecek vaat eden çarpıcı diagnostik yöntemdir. Tek bir örnekte, H. ducreyi, T. pallidum, HSV-1, HSV-2 DNA targetlerinin simültane amplifikasyonunu sağlar.<sup>16</sup> Tanı zorluğu nedeni ile hastalık kontrol merkezinin şankroid tanı kriterleri kullanılır. Bir veya birkaç ağrılı GÜ; şankroid için tipik LAP ve asosiy klinik tablo; sifiliz için karanlık saha mikroskopisi (KSM) ve serolojinin negatif olması; HSVE serolojisinin negatifliği. Bu dört koşul varlığında muhtemel şankroid tanısı konur. Hassas inguinal LAP ve ağrılı GÜ; şankroidi telkin ederken, ağrılı GÜ ile birlikte süperatif LAP, patognomoniktir.<sup>3</sup> %10 şankroidlide; T. pallidum ya da HSV koenfeksiyonunun olduğu, veneryal GÜ'lerin HIV transmisyonu için giriş kapısı oluşturduğu da bilinmektedir.<sup>3</sup>

**Tablo 4.** Septik YD'de algoritim

GÜ ve inguinal LAP sendromlarında tanisal algoritim Tablo 3'de, septik YD'de tanisal algoritim Tablo 4'de verilmiştir.

#### KAYNAKLAR

- Morques AR, Straus SE. Herpes simplex. In: Freeberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine, 6th ed. New York: Mc Graw-Hill, 2003:2059-70.
- Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B. Herpes simplex viruses. Clin Infect Dis 1998;26:541-3.
- Centers for Disease Control and Prevention. 1998 Guidelines for treatment of sexually transmitted disease. MMWR 1998;47 (NO.RR-1):18-49,64-5.
- Revised UK national guidelines on sexually transmitted infections and closely related conditions 2002. Sex Transm Infect 2002; 78:81-2.
- 2002 National guideline for the management of genital herpes. London. AGUM, MSSD, 2002.
- Arwin AM WR. Herpes simplex infections. In: Klein Red. Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001:425-46.
- Cunningham AL, Mindel A, Dwyer D. Clinician's manual on genital herpes. 2th ed, London: Science Press Ltd, 2003:1-10.
- Brown TJ, Yen-Moore A, Tyring SK. An overview of sexually transmitted disease. Part I (CME). J Am Acad Dermatol 1999; 41:511-9.
- Arbesfeld DM, Thomas I. Cutaneous herpes simplex virus infections. Am Fam Physician 1991;43(5):1655-64.
- Lafferty WE. Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type. N Engl J Med 1987;316:1444.
- Lautenschlager S, Eichmann A. The heterogeneous clinical spectrum of genital herpes. Dermatology 2001;202:211-9.
- Koutsky LA, Stevens CE, Holmes KK, Ashley RL, Kiviat NB, Critchlaw CW et al. Underdiagnosis of genital herpes by current clinical and viral-isolation procedures. N Eng J Med 1992; 326:1533-9.
- Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, Polano MK, Suurmond D. Color atlas and synopsis of clinical dermatology, 3th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1997:800-5.
- Enright AM, Prober CG. Neonatal herpes infection: diagnosis, treatment and prevention. Semin Neonatal 2002;7:283-91.
- Kimberlin DW, Lincy, Jacobs RF, Powel DA, Frenkel LM, Gruber WC et al. Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. Pediatrics 2001;108:223-9.
- Lewis DA. Diagnostic tests for chancroid. Sex Trans Infect 2000; 76:137.
- Bornes RC. Laboratory diagnosis of human chlamydial infections. Clin Microbiol Rev 1989;2:119-36.
- Kellock DJ, Borlow R, Suwama SK, Green S, Eley A, Rogstad KE. Lymphagranuloma venereum: biopsy, serology and molecular biology. Genitourin Med 1997;73:399-401.

**Yazışma Adresi:** Dr. H. Meral EKŞİOĞLU  
S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Dermatoloji Klinik Şefi, ANKARA



# Hiperpigmentasyon Tedavisi

Mehmet KARAKAŞ\*, Hamdi R. MEMİŞOĞLU\*\*

\* Doç.Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

\*\* Prof.Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ADANA

Derinin rengi, endojen olarak üretilen melanin, dermisde kapillerler içindeki oksijene hemoglobin, venüllerdeki deoksijene hemoglobin ve eksojen alınan karotenoid gibi çeşitli faktörler tarafından belirlenmektedir. Bu faktörlerden en önemlisi melanositler tarafından sentezlenen melanindir.<sup>1</sup> Melanin pigmentinin yokluğu, azalması veya artması çeşitli pigmentasyon bozukluklarına neden olmaktadır. Hiperpigmente lezyonlar günümüzde dermatologlara başvuru için önemli bir kısmını oluşturmaktadır. En sık görülen hiperpigmentasyon formu ise melazmadır. Postenflamatuvar hiperpigmentasyon, ilaca bağlı, lentigo, efelid, hipertiroidiye sekonder, Riehl melanozu, Ota nevüs, Cafe-au-lait makülleri, Becker melanozisi ve nevüs spilus görülebilen diğer hiperpigmentasyon tablolarıdır.<sup>2,3</sup> Melazma, güneş gören bölgelerde sınırları düzensiz, kahverengi maküllerle karakterize oldukça sık görülen akkiz bir hipermelanozis formudur. Olguların %90'ı kadındır ve ergenlikten menapoza kadar her yaşta görülebilir.<sup>1-3</sup> Yerleşim yerine göre üç tipi vardır. En sık görülen tip *sentrofasiyeldir*. Alın, yanaklar, burun, üst dudak ve çeneyi etkiler. *Malar* tip; yanaklar ve burnu, *mandibuler* tip ise mandibula köşelerini etkiler.

## Etyoloji

I) Endokrin faktörler; östrojen ve progesteron miktarının arttığı gebelik, oral kontraseptif kullanımı veya menapoz tedavisinde kullanılan hormonal preparatlara sekonder melazma gelişebilmektedir.<sup>2,4</sup> İdiyopatik olguların bazılarının ier over veya tiroid fonksiyon bozukluklarına bağlı olabileceği düşünülmektedir.<sup>5</sup>

II) Güneş (ultraviyole ışınları); genellikle lezyonlar yazın artarken kış aylarında azalma eğilimindedir.<sup>2</sup>

III) Genetik ve irksal özellikler; esmer tenli kişilerde melazma gelişimi daha kolaydır.<sup>2</sup>

## Histoloji

Melazmanın, melaninin deride histolojik olarak yerleşim yerine göre *epidermal*, *dermal* ve *mikst* tipleri vardır.<sup>6</sup>

*Epidermal tip*; melanin özellikle epiderminin suprabazal ve bazal tabakasında artmıştır.

*Dermal tip*; melanin içeren makrofajlar tüm dermisde dağılmıştır.

*Mikst tip*; her iki tipin özelliklerini taşır.

## Tedavi

### I) Depigmentasyon yapıcı ajanlar:<sup>4</sup>

#### *Fenolik ajanlar*

- Hidrokinon
- İzopropilkatekol
- 4-hidroksianizol
- N-asetil-4S-sistaminilfenol

#### *Nonfenolik ajanlar*

- Retinoik asit
- Askorbik asit
- Kojik asit
- Azelaik asit
- N-asetilsistein
- Topikal kortikosteroidler
- Likuorik özü

### II) Fiziksel ve kimyasal soyucu ajanlar:<sup>4</sup>

- Triklorasetik asit
- Glikolik asit
- Dermabrazyon
- Lazer

### III) Kombine tedaviler<sup>4</sup>

Tedavide depigmentasyon yapıcı ve/veya soyucu ajanlar birlikte kullanılabilir.

Etkili ve başarılı bir tedavi, ancak etyolojik nedenin ortadan kaldırılması, koruma faktörü yüksek bir güneşten koruyucu kullanılması ve uzun ve sabırlı bir tedavi ile mümkündür. Epidermal tiplerde tedaviye yanıt diğerlerinden daha iyidir.

**HİDROKİNÖN**

En sık kullanılan depigmentasyon yapıcı ajandır.<sup>4</sup>

**Etki mekanizması**

Tirozinaz enzimini, DNA ve RNA sentezini inhibe eder. Melanositleri ve melanozomları parçalar.<sup>4</sup>

**Uygulama**

Genellikle %2 veya %4'lük konsantrasyonda kullanılır. Günde iki kez olmak üzere 8-12 hafta kullanımdan sonra tedaviye alınan yanıt belirginleşir. Tedaviye yanıtın az olduğu inatçı olgularda %10'luk kullanılabilir.

**Yan etki**

Eritem, deskuamasyon ve yanma ile karakterize irritasyon en sık görülen yan etkidir. Nadiren allerjik reaksiyonlar gelişebilmektedir. Çok nadiren ise konfeti benzeri depigmentasyon ve özellikle esmer tenli kişilerde vitiligo benzeri depigmentasyon görülebilmektedir.<sup>7</sup>

**İZOPROPİL KATEKOL**

Melazmada, %1-3'lük konsantrasyonda 3 ay süre ile kullanıldığında %66 oranında başarılı olduğu bildirilmektedir. Konfeti benzeri depigmentasyona neden olabilmesi kullanımını sınırlamaktadır.<sup>4</sup>

**4- HİDROKSİANİZOL**

Solar lentigo tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>4</sup>

**N-ASETİL-SİSTAMİNİL FENOL**

Melanin sentezini azaltır. %4'lük konsantrasyonda kullanılmaktadır. Hidrokinondan daha az irritandır.<sup>4</sup>

**RETİNOİK ASİT****Etki mekanizması**

Keratolitikdir. Ayrıca epidermal yenilenmeyi hızlandırarak melanositlerin keratinositlerle temas süresini kısaltır.<sup>4,8,9</sup>

**Uygulama**

Genellikle %0,1-1'lük konsantrasyonda kullanılır. Etki 24. haftadan sonra belirginleşmektedir.<sup>10</sup>

**Yan etki**

Eritem, deskuamasyon ve yanma ile karakterize irritasyon en sık görülen yan etkidir. Nadiren postenflamatuar pigmentasyon gelişebilir. Fotokontakt reaksiyonlar görülebilen diğer yan etkidir.<sup>9</sup>

**KOJİK ASİT**

On yıl önce keşfedilen bir moleküldür. Son yıllarda dermatolojik ve kozmetik ürünlerde kullanılmaya başlanmıştır.

**Etki mekanizması**

Tirozinaz enzimini inhibe eder. Mevcut melanini parçalar. Ayrıca antioksidan etkinliğe sahiptir.<sup>11</sup>

**Uygulama**

Genellikle %2-4'lük konsantrasyonda kullanılır. Retinoik asit, kortikosteroid veya glikolik asitle kombine edildiğinde etki daha da artmaktadır.<sup>4,12</sup>

**Yan etki**

Nadiren gelişen allerjik kontakt dermatit dışında güvenilirdir.<sup>4</sup>

**ASKORBİK ASİT****Etki mekanizması**

Tirozinaz enzimini inhibe eder ve mevcut melanini parçalar. Ayrıca antioksidan etkinliği de vardır.<sup>13</sup>

**Uygulama**

Topikal formun güneş, nem veya oksijen ile inaktive olması nedeniyle sistemik kullanım önerilmektedir.<sup>4</sup>

**AZELAIK ASİT****Etki mekanizması**

Hiperaktif melanositler üzerinde etkilidir. Tirozinazı, DNA sentezini ve bazı mitokondrial enzimleri inhibe eder.<sup>14</sup>

**Uygulama**

Genellikle %10, 20 veya 35'lik konsantrasyonda günde iki kez kullanılır.

Tedaviye alınan yanıt 6. aydan sonra belirginleşmektedir. Hidrokinon veya retinoik asit ile kombine kullanıldığında etkinlik daha da artmaktadır.<sup>4</sup>

**Yan etki**

Belirgin bir yan etkisi yoktur.<sup>14</sup>

**N-ASETİLSİSTEİN**

Etkisini feomelanin sentezini artırarak göstermektedir. Hidrokinon ile kombine edilebilir.<sup>4</sup>

**LİKUORİK ÖZÜ**

Tek veya retinoik asit ile birlikte kullanılabilir. Henüz klinik olarak etkili konsantrasyon oranı belirlenmemiştir. Hafif eritem ve yanma görülebilen yan etkilerdir.<sup>4</sup>

**TRİKLORASETİK ASİT****Etki mekanizması**

Soyucu etkisi vardır.

**Uygulama**

%30'luk konsantrasyonda 2-3 haftada bir uygulanabilir.

Postenflamatuar hiperpigmentasyona neden olabilmektedir.

**GLİKOLİK ASİT****Etki mekanizması**

Soyucu etkisi vardır.

**Uygulama**

%50-70'lik konsantrasyonda 2-3 haftada bir uygulanabilir. Yanıt için 3-4 defa uygulama gerekmektedir.

Epidermal tip melazmada tedaviye iyi yanıt alınırken, dermal tip ve esmer tenlilerde postenflamatuar hiperpigmentasyona neden olabilmektedir.<sup>4</sup>

**DERMABRAZYON**

Dermal ve epidermal malazmada etkilidir.<sup>15</sup>

**Yan etki**

Keloid, milyum ve telenjektazi görülebilen yan etkilidir. Tedavi sonrasında nüks gelişebilmektedir.<sup>4,15</sup>

**LAZER**

Klasik tedavi yöntemlerine üstünlüğü yoktur.

**Yan etki**

Hipertrofik skar, hipo veya hiperpigmentasyon görülebilen yan etkilerdir.<sup>16</sup>

**KOMBİNE TEDAVİLER**

Depigmentasyon yapıcı ve soyucu ajanların çeşitli kombinasyonları ile tedavinin etkinliği artırılabilir.

Bu kombinasyonların bazıları şunlardır.

Kligman formülü; %5 hidrokinon, %0.1 tretinoin ve %0.1 deksametazon,<sup>17</sup>

Pathak formülü; %2 hidrokinon, %0.1 tretinoin,<sup>18</sup>

Westerhof formülü; %2 hidrokinon, %4.7 N-asetil sistein, %0.1 triamsinolon asetonid,

Hidrokinon %2 ve glikolik asit %50-70,

Kojik asit %10 ve glikolik asit %50,<sup>12</sup>

Kojik asit ve askorbik asit.

***Başarılı bir tedavinin, ancak etkili bir güneşten koruyucu kullanılması ile mümkün olacağı unutulmamalıdır.***

**KAYNAKLAR**

1. Baba M, Yücel A, Denli YG, Karakaş M, Memişoğlu HR. Yüzün kahverengi lekelerinde tanı. T Klin Dermatoloji 2001;11:56-60.

2. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP, Hori Y. Hypomelanosis and hypermelanosis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine, 5<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1999:945-1017.
3. Pandya AG, Guevara IL. Disorders of hyperpigmentation. Dermatol Clin 2000;18:91-8.
4. Katsambas A, Stefanaki C. Disorders of pigmentation: Unapproved treatments. Clinics in Dermatology 2002;20:659-659.
5. Peraz M, Sanchez JL, Aguilo F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma. J Invest Dermatol 1983;81:543-5.
6. Gilchrist BA. Localization of melanin pigmentation with Wood's lamp. Br J Dermatol 1977;96:245-8.
7. Frenk E, Loi-Zedda P. Occupational depigmentation due to a hydroquinone containing photographic developer. Contact dermatitis 1980;6:238-9.
8. Guevara IL, Pandya AG. Melasma treated with hydroquinone, tretinoin and a fluorinated steroid. Int J Dermatol 2001;40:210-5.
9. Katsambas Ad, Lotti TM. Melasma. In: Katsambas AD, Lotti TM, editors. European Handbook of dermatological treatments. Berlin: Springer, 1999:368-73.
10. Griffiths CEM, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Woorhees JJ. Topical tretinoin improves melasma. A vehicle - controlled, clinical trial. Br J Dermatol 1993;129:415-21.
11. Kahn V. Effect of kojic acid on the oxidation of DL-DOPA, norepinephrine and dopamine by mushroom tyrosinase. Pigment Cell Res 1995;8:234-40.
12. Garcia A, Fulton JE. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. Dermatol Surg 1999;25:282-4.
13. Kameyama K, Sakai C, Kondoh S, et al. Inhibitory effects of magnesium-L-ascorbyl-2-phosphate on melanogenesis in vitro and in vivo. J Am Acad Dermatol 1996;34: 29-33.
14. Fitton A, Goa KL. Azelaic acid. Drugs 1991;41:780-98.
15. Kunachak S, Leelaudomlapi P, Wongwaisayawan S. Dermabrasion: A curative treatment for melasma. Aesth Plast Surg 2001; 25:114-7.
16. Goldberg DJ. Laser treatment of pigmented lesions. Dermatol Clin 1997;15:397-407.
17. Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. Arch Dermatol 1975;11:40-8.
18. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Kraus EW. Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma. J Am Acad Dermatol 1986;15: 894-9.
19. Draelos ZD. Therapeutic moisturizer. Dermatol Clin 2000; 18:597-607.

**Yazışma Adresi:** Dr.Mehmet KARAKAŞ  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD, ADANA

# Pemfigus Tedavisinde Algoritmik Yaklaşım

A. Şebnem ÖZKAN\*, Sevgi YILMAZ\*\*

\* Prof.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

\*\* Uz.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, İZMİR

Pemfigus deri ve mukozaları etkileyen, keratinosit adezyon moleküllerinden desmoglein 1 ve desmoglein 3'e karşı oluşan autoantikörlerin neden olduğu akantoliz sonucunda meydana gelen kronik edinsel otoimmün vezikulobulöz bir dermatozdur.<sup>1,2,3,4</sup> Mukozal tutulumdan desmoglein 1 autoantikörleri, deri tutulumundan desmoglein 3 autoantikörleri, mukokutan tutulumdan ise desmoglein 1 ve desmoglein 3 autoantikörlerinin her ikisi de sorumlu tutulmakta,<sup>1,5,6</sup> bu autoantikör titrelerinin daha özgün ve dermatoz aktivitesiyle uyumlu olduğu düşünülmektedir.<sup>2,3</sup> Nadir görülen bir dermatoz olup yıllık insidansı yaklaşık 1/1.000.000 – 1/100.000 arasında bildirilmiştir.<sup>6</sup> Her iki cinsten eşit olarak görülen dermatoz 40-60 yaşları arasında pik yapmaktadır.<sup>2,3</sup> Tüm dermatolojik hastaların yaklaşık % 0.8'inde pemfigus görülmektedir.<sup>2,5,6</sup> Klinik olarak deride gevşek bullalar ile deri ve oral mukozada erozyo alanlarının görüldüğü pemfigus vulgaris en sık görülen tip olup, pemfigus hastalarının %80'ini oluşturmaktadır. Pemfigus vulgaris olgularının yaklaşık %50-70'inde dermatoz dış etleri, dudaklar, bukkal mukoza, yumuşak ve sert damakta görülebilen oral erozyo alanları ile başlar. Pemfigus olgularının yaklaşık %20'sinde ise pemfigus foliaceus alt tipi görülmektedir. Pemfigus foliaceus sadece deriyi tutar ve klinik seyri pemfigus vulgaristen daha az şiddetlidir. Pemfigus foliaceus oldukça kronik ve zaman zaman tedaviye dirençli olabilmekle birlikte, genellikle ılımlı tedavi yöntemleriyle yanıt alınabilmektedir.<sup>1,2,3</sup> Pemfigusun 2 mayor tipi olan pemfigus vulgaris ve pemfigus foliaceus tipi yanında pemfigus vegetans, pemfigus herpetiformis, paraneoplastik pemfigus ve Ig A pemfigus gibi daha nadir görülen formları da bulunmaktadır.<sup>3,4,6</sup> Pemfigus tanısında klinik (oral ülserasyonlar, gevşek bullalar, erozyonlar veya skuamalar), histolojik (akantoliz, subkorneal veya suprabazal vezikula), immunopatolojik (perilezyonal deriden alınan DIF incelemede intersellüler Ig G ve C 3 birikimi) ve serolojik çalışmalar (IIF, ELISA ve immunoblot assay ile kanda desmoglein 1, desmoglein 3, desmokolin 1, desmoplakin, plektin, envoplakin, periplakin gibi çeşitli antigenlere karşı oluşmuş autoantikörlerin bakılması) ile doğrulanır.<sup>1,2,5,6</sup>

ELISA ile ölçülen desmoglein 1 ve desmoglein 3'e karşı oluşan autoantikör titreleri dermatoz şiddeti ile uyumlu olup, tedavi seçiminde ve tedavi boyunca dermatoz aktivitesinin izlenmesinde yol gösterici olabilir.<sup>1,2,3,4</sup> Pemfigusun yeni tedavi değişiklikleri için moleküler çalışmalar yapılmaktadır. Autoantigenler immün reaktiviteleri kaybolmadan moleküler olarak klonlanabilir ve böylece immunoabsorb olarak kullanılarak pemfigus hastalarının serumlarındaki patolojik antikörleri yakalayabilir. Bu bulgulara göre hasta serumunun antigen spesifik immunoabsorbsiyonu ile teorik olarak pemfigusta çok spesifik bir tedavi yöntemi geliştirilebileceği düşünülmüştür.<sup>7</sup> Tedavide hedeflenen antikör yapımının azaltılması ile mevcut antikörlerin uzaklaştırılarak veya yıkımının artırılarak yok edilmesidir.<sup>4</sup>

Pemfigus tedavisinde asıl hedef tüm tedavilerin kesilmesini takiben tam bir remisyon sağlanması ve yan etkilerin minimal oranda görülmesidir.<sup>3,4</sup> Tedavi dermatozun aktivitesine göre kontrol dönemi, pekiştirme dönemi ve idame dönemi olmak üzere 3 döneme ayrılır.<sup>3</sup>

1. Kontrol dönemi: Dermatoz aktivitesinin baskılanmasına kadar tedavi yoğunluğu hızla arttırılır. Böylece yeni dökü çıkışının durdurulması, mevcut dökülerde epitelizasyonun başlaması ve kaşıntının engellenmesi sağlanır. Bu periyodun uzunluğu haftalar ile ölçülür. Pemfigus çoğu hastada uygun dozda uygulanan medikasyona günler içinde hızla yanıt verir, dermatoz aktivitesinin devamı yetersiz tedavinin göstergesidir.

2. Pekiştirme dönemi: Dermatoz aktivitesinin kontrolü için gerekli olan medikasyona dökülerin çoğunun gerilemesine kadar devam edilir. Bu periyodun uzunluğu da haftalar ile ölçülür. Dökülerin gerilemesinin yavaş olması tedavi yoğunluğunun yetersiz olduğu ve arttırılması gerektiğinin göstergesidir. Dermatoz aktivitesindeki alevlenmeleri engellemek için dökülerin tümünün gerilemesine kadar tedavi dozu düşülmemelidir.

3. İdame dönemi: Tedavi yeni dökü gelişimini baskılayan en düşük doza kadar tedrici olarak azaltılır. Bu

periyodun uzunluğu aylar ile ölçülür. Asıl cevap aranan soru dermatoz aktivitesindeki atakların kontrol ve/veya idame fazında daha yoğun ve/veya uzun süreli tedavi ile ve/veya ek tedaviler ile minime indirgenip indirgenemeyeceğidir.<sup>3</sup>

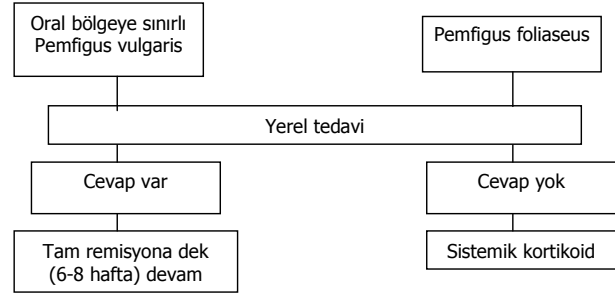
Pemfigus tedavisinde yerel ve sistemik tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Tedavi seçimi pemfigusun tipi, hastanın yaşı, dermatozun şiddeti ve yaygınlığı ile progresyon hızına bağlıdır. Hasta yaşı arttıkça sistemik medikasyonlarla yan etki geliştirme riski artmaktadır. Pemfigus vulgaris seyri başlangıç döküsünün lokalizasyonundan etkilenmemektedir<sup>8-10</sup> ve tedavisinin diğer tiplere göre daha zor olduğu düşünülmektedir.<sup>2,8</sup> İlerleyici olmayan, deriye lokalize pemfigusta yerel steroid ve siklosporin uygulamaları<sup>3</sup> ile hafif oral tutulumlu hastalarda glukokortikoid ve tetrasiklin içeren gargaların dökülerin iyileşmesini hızlandırdığı<sup>2,8</sup> bildirilmiştir. Hızlı ilerleyen daha şiddetli dermatozda veya yerel tedaviye yanıt vermeyen dermatozda sıklıkla sistemik tedavi yöntemleri gerekmektedir.<sup>1,2,3</sup> Bu sistemik tedaviler yüksek doz sistemik kortikosteroidler, immunosupresifler, immunomodulatorlar ve antiinflamatif ajanları içermektedir.<sup>1,3,4, 11-13</sup>

Tedavi etkinliğinin kanıta dayalı tıbbi analizinde pemfigustaki ilaç tedavisi çalışmalarında kanıt oluşturabilecek randomize klinik çalışmalar azdır. Tedavi tanımlamalarında farklı kriterler olduğu için sonuçları karşılaştırmak da oldukça zordur. Ayrıca konuyla ilgili sistematik "review" bulunmayışı ve meta-analizlerin yapılamayışı tedavide algoritmik yaklaşımı zorlaştırmaktadır.

### Yerel Glukokortikoidler

Hafif pemfigus olgularında güçlü glukokortikoidlerin yararlı olabileceği düşünülmektedir. Sistemik otoimmün bir dermatoz olan pemfigusta dolaşan autoantikörler deriye bağlandığı sürece yeni dökü oluşumu devam edeceği için yerel glukokortikoidlerin tek başına kullanımının dermatoz kontrolünün devamında yetersiz olduğu bildirilmiş olmakla beraber, oral bölgeye sınırlı pemfigus vulgaris veya pemfigus foliaceus tedavisinde genellikle başlangıçta yerel tedaviler uygulanır. Yanıt alınırsa tam remisyona dek devam edilir, eğer yanıt alınamazsa tedaviye sistemik kortikoidler eklenir. Pemfigus kutan lezyonlarına günde 2 kez uygulanan klobetazol propionat %0.05'lik krem veya hidrokortizon %0.1'lik sprey ile yaklaşık 15 gün içinde gerileme sağlandığı görülmüştür. Pemfigus vulgaris mukozal dökülerinde bu tedavi sürecinin en az 1 ay sürdüğü ancak yerel tedavinin kesilmesiyle yeni dökülerin tekrar oluştuğu gözlenmiştir. Soliter oral erozyo alanları olan veya lokalize pemfiguslu olgularda kortikoidli gargara veya intralezional triamsinolon asetonid pomadın başarılı olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.<sup>2,8</sup> Pemfigusta yerel tedavi yaklaşımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Pemfigusta yerel tedavi yaklaşımı.



### Sistemik Glukokortikoidler

Sistemik glukokortikoidler pemfigus tedavisinde en etkin ve hızlı etkili tedavi yöntemidir.<sup>1,2,5</sup> Dermatozun mortalite oranı 1950'li yıllardan önce %70 (60-90) iken glukokortikoidlerin kullanılmaya başlanmasıyla günümüzde %5-10 arasında değişen oranlara düşmüştür.<sup>1,2,3,6</sup> Dermatoz kontrolünün devamı için uzun süre boyunca yüksek dozlarda kullanılan sistemik glukokortikoidlerle oluşan komplikasyonlar günümüzde pemfigus mortalite hızını arttırmaktadır. Glukokortikoidlerle ilişkili yan etkilerin şiddetini ve insidansını en aza indirmek için dozun dikkatli olarak düşülmesi, ek olarak immunosupresif, immunomodulator ve antiinflamatif ajanların kullanımı ve genel önleyici tedbirlerin alınması gereklidir.<sup>1,2,5,8,11</sup>

Moleküler düzeyde glukokortikoidler spesifik reseptörlerle kompleks oluşturarak nükleusa taşınır ve DNA üzerindeki selektif düzenleyici bölgelerle etkileşir. Böylece inflamatif ve immün yanıtlardaki bir çok kritik genin doğrudan pozitif ve negatif düzenlenmesiyle sonuçlanır. Bir diğer moleküler mekanizma ise son zamanlarda gösterilen İκB sentezini oluşturması, böylece NF-κB'nin nükleusa translokasyonunu ve gen transkripsiyonunu engellemesi ile açıklanmıştır. İnflamatif yanıtı hızlı olarak baskımlarken fibroblast ve keratinositler gibi diğer hücreleri de baskımlamaktadır.<sup>2,4,7</sup>

Son yapılan çalışmalarda olguların yaklaşık %75'inde sistemik tedavi dermatoz aktivasyonu olmaksızın güvenli olarak kesilebilmiştir. Pemfigusta morbidite çoğunlukla iyatrojenik olup özellikle uzun süreli yüksek doz steroid tedavisine bağlıdır. Oluşan yan etkiler arasında diabetes mellitus, hipertansiyon, adrenal supresyon, proksimal miyopati, Cushing sendromu, katarakt, infeksiyon, peptik ülser (kanama, perforasyon), artmış pıhtılaşma eğilimi, osteoporoz, akne ve gecikmiş yara iyileşmesi bulunmaktadır.<sup>2,3,9</sup>

Oral uygulama için tercih edilen glukokortikoid, prednizolondur. Genellikle prednizondan daha az absorbe

olan prednizolonun ester formu kullanılmakta, eğer mevcut değilse prednizon kullanımı tavsiye edilmektedir.<sup>2</sup>

Yeni tanı almış orta şiddette veya şiddetli pemfiguslu hastalarda remisyon sağlayan ve dermatozun sonraki seyrinde etkili olan başlangıç steroid dozu hakkında tam bir fikir birliği sağlanamamıştır.<sup>1,2,6</sup> 1963'te Lever hafif dermatozlu erken ve stabil evredeki hastalarda 40 mg/gün prednizolon ve immunosupresif kombinasyonu, orta şiddetli veya şiddetli dermatozlu hastalarda ise 180 mg/gün veya daha yüksek dozda başlanan prednizon ile % 9 oranında mortalite görüldüğünü bildirmiştir.<sup>14</sup> 1977'de Block ve arkadaşları tarafından 80-120 mg/gün prednizolon ile hastaların % 7.6'sında<sup>15</sup>, 1977'de Lever ve White tarafından 180 mg/gün prednizolon ile hastaların % 19'unda<sup>16</sup>, 1978 yılında Hirone tarafından 100 mg/gün veya daha düşük başlangıç dozundaki prednizolon ile hastaların %8'inde mortalite görüldüğü bildirilmiştir.<sup>17</sup> 1990 yılında Ratnam ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada şiddetli pemfigusu olan (total vücut yüzeyinin %50'sinden fazlasının tutulduğu) hastaların bir grubuna yüksek doz (120-150 mg/gün), diğer grubuna ise düşük doz (30-60 mg/gün) prednizolon verilmiş, bu gruplar arasında dermatozun başlangıç kontrolü için gereken tedavi süresi (ortalama 20 gün) ve komplikasyonlar açısından fark bulunmamıştır.<sup>18</sup> Yapılan çalışmalar pemfiguslu hastaların çoğunda 100 mg/gün altındaki prednizolon dozu ile dermatozun kontrolünün sağlanabileceğini düşündürmektedir.<sup>1,6</sup> Prednizolon dozunun 1 mg/kg/gün veya 80 mg/gün olarak uygulanması ya da pemfigus şiddetine göre hafif şiddetli olgularda 40-60 mg/gün, daha şiddetli olgularda ise 60-100 mg/gün şeklinde verilmesini öneren değişik yaklaşımlar bulunmaktadır.<sup>1,2,6</sup>

Hafif şiddetli olgularda 40-60 mg/gün, orta şiddetli olgularda 80 mg/gün ve çok şiddetli olgularda 60-100 mg/gün dozunda başlanan prednizolon ile 5-7 gün içinde yanıt alınamazsa yeni dökü çıkışının durmasına, komplikasyon oluşmasına veya doz 2-2.5 mg/kg/gün'e çıkana kadar 0.25-0.50 mg/kg/gün'lük bir artış yapılabilir.<sup>1,2,6</sup> Klinik iyileşme sağlandığında doz yavaşça azaltılır. Ancak kortikosteroide bağımlı olan bazı hastalarda doz düşülürken ekzaserbasyon görülebilmektedir.<sup>3,11,12</sup> Genellikle 60 mg/gün altındaki düşük prednizon dozlarının özellikle kutan tutulumun olduğu durumlarda dermatozun ilk kontrolünü sağlamada yeterli olmadığı da öne sürülmektedir.<sup>2</sup>

Lever'e göre 80 mg/gün başlangıç dozundaki prednizon ile 1 hafta sonra dermatoz kontrolü sağlanamazsa, günlük doz 2 katına çıkarılır. Hastalığın ilk kontrolünden sonra prednizolon dozu 40 mg/gün'e kadar haftada bir yarıya düşülerek azaltılır. 40 mg/gün dozundaki prednizon daha sonra 4 ay içinde azaltılarak tamamen kesilir. Çoğu pemfigus olgusunda 5-15 mg/gün arasında değişen dozlarda prednizolon ile idame tedavi gerekmektedir. Gün aşırı

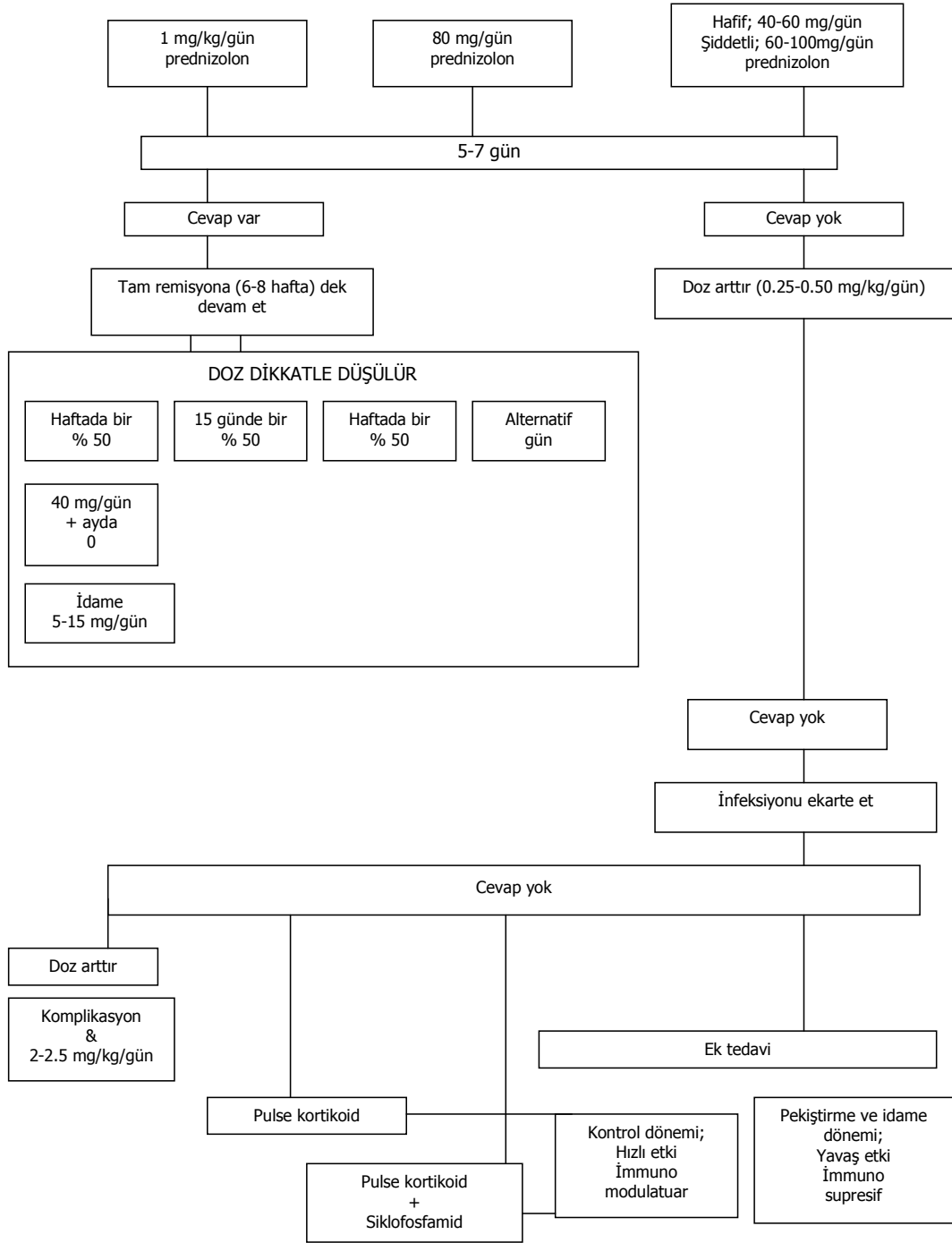
dönüşümlü günlük dozlar şeklinde uygulanan steroid tedavisinin hipotalamus-hipofiz-adrenal aks fonksiyonu üzerinde daha az yan etki oluşturduğu, ancak hastaların steroid alınmayan günlerde eritem veya kaşıntı yakınmalarının olabileceği bilinmektedir.<sup>2,4,11,12,16</sup>

Genellikle önerilen yöntem; kortikoidlere 100 mg/gün'den düşük dozda prednizolon ile başlanması, 5-7 gün içinde yanıt alınırca tam remisyona (6-8 hafta) dek devam edilmesi, daha sonra haftada bir veya 15 günde bir % 50 oranında düşülmesidir. Doz azaltmada haftada 5-10 mg ya da alternatif gün tedavisine göre dikkatle düşülmesi de önerilmektedir. Genellikle 5-15 mg/gün dozunda idame tedavisi uygulanmaktadır. Başlangıç dozundaki prednizolon ile 1 hafta içinde yanıt alınamazsa dozda 0.25-0.5 mg/kg/gün'lük bir artış yapılması, doz artışına yanıt alınmadığı takdirde öncelikle infeksiyon ekarte edilmesi, infeksiyon ekarte edildiği halde doz artışına yanıt alınamamışsa pulse kortikoid veya ek tedavi olarak immunosupresif, immunomodulator veya antiinflamatif ajanların ilavesi uygun olacaktır.<sup>1,2</sup> Pemfigus tedavisinde sistematik yaklaşım Tablo 2'de özetlenmiştir.

Steroidle bağlı dispepsiyi önlemek için 150 mg/gün dozunda ranitidin gibi bir H2 bloker kullanılabilir. Mide yakınması olanlarda ranitidin dozu 2 x 150 mg/gün olarak artırılabilir veya 20 mg/gün omeprazol gibi bir proton pompa inhibitörü önerilebilir. Sekonder osteoporoz ve omurga fraktürlerini önlemek amacıyla 1000 mg/gün kalsiyum alınması uygundur. Günlük prednizolon dozunun 7.5 mg veya daha fazla olması kemik dansitometrisi için endikasyon oluşturur. Düşük kemik dansiteli ya da postmenapozal kadınlarda bifosfanat (3 ayda bir 14 gün süreyle; 400 mg etidroinacid veya 10 mg alendroinacid) tedavisi önerilir. Alternatif olarak günde 6 bardak süt, D vitamini, 400-800 IE kolekalsiferol de uygulanabilir. Kan basıncı ve kan şekeri sürekli kontrol altında tutulmalı, nazal/faringial tutulum veya oftalmolojik yan etkileri düşündürülen semptomları olan hastalar için gerekli kontroller yapılmalıdır. İmmun supresif olgularda supuratif infeksiyonları saptamak için yeterli bir tıbbi öykü alınmalıdır. Özellikle yaşlı hastalarda uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı yan etki riskinin artmış olması nedeniyle genellikle steroidin yanına bir ajan (ek tedaviler) eklenebilir.<sup>1,2,9,10,15</sup>

### **Yüksek Doz Glukokortikoid Pulse Tedavisi**

Pulse tedavi çok yüksek dozlardaki glukokortikoidlerin intravenöz infüzyonunun kısa bir süre içinde verilerek kesilmesinden ibarettir. Pulse glukokortikoidler tek başına tedavinin etkinliğini arttırmaması nedeniyle, genellikle prednizolon ve azatiyoprin idame tedavisi ile kombinasyon şeklinde adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte pemfigus vulgaris erken evrelerindeki hafif oral döküleri olan hastalarda aylık glukokortikoid pulse tedavisinin tek başına da etkili olduğu bildirilmiştir.

**Tablo 2.** Pemfigus tedavisinde sistematik yaklaşım.

Prednizolonun günlük düşük dozları 8 hafta içinde Cushingoid görünüme yol açarken, tek başına uygulanan pulse tedavinin Cushingoid yan etkiler oluşturmadığı gözlenmiştir. Pulse tedavi kontraindikasyonları arasında kronik veya rekürren infeksiyonlar (divertikülit, herpes simplex

oculi), tüberküloz, kardiyak disritmiler (atrial fibrillasyon dışında), düşük serum potasyum düzeyleri, ilerlemiş Cushing ve gebelik yer almaktadır. Psikiyatrik tıbbi öyküsü olan hastalarda psikoz veya labilite oluşumuna dikkat edilmelidir.<sup>2,11</sup>

Uygulanan pulse dozları standart olmamakla birlikte genellikle 1-5 gün boyunca her 24 saatte bir 500-1000 mg metilprednizolon veya 100-200 mg deksametazon kullanılmaktadır.<sup>1,2,6</sup> Pulse tedavi için sıklıkla florlu bir glukokortikoid olan deksametazon tercih edilmektedir. Deksametazon hipotalamik aks üzerinde prednizolondan mg başına yaklaşık 6.7 kat daha güçlü etkilidir. Pulse tedavisinin amacı daha hızlı ve güçlü glukokortikoid etkinliği sağlamak ve uzun süreli steroid kullanma gerekliliğini azaltmaktır. Paradoksal olarak yüksek doz steroidlerin pulse tedavisi steroidden koruyucu etki sağlamak için kullanılmaktadır.<sup>2,11</sup> Pulse steroid tedavisinin oral steroid ve immunosupresif ilaçla kombinasyonunun, pulse steroid uygulanmayan tedavi şekline göre hızlı kontrol ve remisyonun sağlanmasında ve oral steroid gereksiniminin azalmasında daha etkili olduğu düşünülmekte ancak daha geniş prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>1,6</sup>

Pemfiguslu hastalardaki geniş serili çalışmalarda pulse tedavi ile steroidden koruyucu etki ve 9 yıla kadar varan uzun süreli remisyonlar sağlandığı bildirilmiştir. 300'den fazla uygulanan pulse tedaviler ile bile yan etkiler uygulamanın ilk gecesinde oluşan facial flushing ve uyku bozukluğu ile sınırlı kalmıştır. İntravenöz tedavinin gerekliliğini destekleyen veriler olmamakla birlikte, yüksek doz pulse glukokortikoidlerin verilmesinde oral uygulamadan çok sıklıkla intravenöz uygulama tercih edilmektedir. Pulse tedavi etkinliğinin pik konsantrasyona mı yoksa yüksek doz steroidin zaman-doz etkisine mi bağlı olduğu henüz bilinmemektedir. İntravenöz ve oral pulse yüksek doz deksametazon ile yakın zamanda yapılan farmakokinetik bir çalışmada yüksek doz oral deksametazon biyoyararlanımının %64 olduğu, oysa pik konsantrasyonun oral uygulamadan sonra 3.22 mg/L ve intravenöz uygulamadan sonra 4.45 mg/L olduğu gösterilmiştir. Deksametazon dolaşımından 24 saat içinde uzaklaştırılmıştır. Plasebo kontrollü olmayan ve ileri çalışmalara gerek duyulan bu ilk sonuçlara göre, intravenöz 1000 mg metilprednizolon veya 200 mg deksametazon yerine oral 300 mg deksametazon ile pulse tedavinin tercih edilebileceği düşünülmüştür.<sup>2</sup>

Kortikosteroidlerle beraber kullanılan immunosupresif ilaçların (azatiyoprin, mikofenolat mofetil, siklofosfamid, metotreksat, siklosporin, klorambusil) pemfiguslu hastalarda mortaliteyi azaltması ve remisyon oranını artırma etkisiyle ilişkili olarak az etkili veya etkisiz olduğunu gösteren az sayıda randomize kontrollü çalışma vardır. Etkinin başlangıcı, klinik seyir, yan etki profili ve kümülatif kortikosteroid dozu ile ilgili daha ileri randomize kontrollü çalışmalar gereklidir. Bununla birlikte klinisyenlerin çoğu özellikle steroid dozları azaltıldığında dermatoz aktivasyonu olan hastalarda immunosupresif ilacın erken dö-

nemde kullanılmasını tercih etmektedir.<sup>1,6,11,14</sup>

Standart tedavi olarak veya kortikoidlerle kontraindikasyon varsa, kortikoid yan etkileri fazlaysa ve kortikoid dozu azaltılırken ataklar oluyorsa ek tedaviler uygulanabilir.<sup>1,2,13,19</sup> Ek tedaviler etki hızlarına göre 2 kategoriye ayrılabilir.

1) Hızlı etkili grup (immunomodulator) sistemik steroidlere yanıt vermeyen aktif dermatozun kontrolünde kullanılır. Hızlı etkili tedaviler arasında intravenöz yüksek doz steroid pulse tedavisi ve plazmaferez yer almaktadır. Bu tedaviler dermatoz aktivitesini 1-2 haftada kontrol edebilmekte, ancak tüm hastalarda etkili olmamaktadır. Hangi yöntemin daha iyi olduğu bilinmemektedir ve her ikisi de şiddetli yan etki oluşturma riskine sahiptir. Dermatoz aktivitesini hızla kontrol altına almak için diğer bir yaklaşım olarak intravenöz immunoglobulinler (IVIG) kullanılabilir ve yüksek doz sistemik steroidlere yanıt-sız olguların çoğunda 1-2 haftada kontrol sağlanabilmektedir. IVIG tedavisi intravenöz yüksek doz steroid pulse tedavisi ve plazmafereze göre daha güvenli ve etkili olmakla birlikte oldukça pahalıdır. Güvenli olması nedeniyle yüksek doz steroidlere yanıt vermeyen veya intolerans ya da yan etki nedeniyle doz arttırılamayan aktif pemfiguslu olguların kontrolünde son zamanlarda tercih edilen bir yaklaşımdır.

2) Yavaş etkili grup (immunosupresif) steroid ihtiyacını azaltmak için tedavinin idame ve/veya pekiştirme dönemi boyunca kullanılır. Yavaş etkili tedaviler sitotoksik veya immunosupresif ilaçlardan siklofosfamid, azatiyoprin, siklosporin, metotreksat ve mikofenolat mofetil ile antiinflamatif ilaçlardan altın, dapson, antimalaryaller ve bazı antibiyotikler gibi ajanları içermektedir. Bu ajanların tek başına güvenilir etkinliği olmayıp, genellikle sistemik steroidlerle birlikte kullanımı tercih edilmektedir. Bu ilaçların göreceli etkinliği ile ilgili sağlam verilerin yetersiz olması nedeniyle tedavi seçiminde hekimin deneyimi ve hastanın temel medikal durumu göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>5</sup>

### Azatiyoprin

Bir pürin antagonisti olan azatiyoprin (AZT), pemfigus tedavisinde daha güçlü etkili olması ve diğer immunosupresif tedavilere göre daha az yan etki oluşturmaması nedeniyle ilk tercih edilen ek immunosupresif ajandır.<sup>1,2,13,19</sup> Pemfiguslu hastalarda en sık kullanılan ek tedavi ajanı olmasına rağmen randomize kontrollü çalışma yoktur.<sup>6</sup> Azatiyoprin ve 6-merkaptopürin metabolizması ile akut toksisite mekanizması net olarak tanımlanmıştır. 6-merkaptopürin tiyopürin metiltransferaz (TPMT) ile metillenir, ksantin oksidaz ile tiyürik aside oksidize olur veya 6-tiyoguanin (6-TGN) nükleotidlerine katabolize olur. AZT akut sitotoksitesinden çoğunlukla RNA ve DNA'ya



girerek etkili olan 6-TGN'ler sorumludur. Hematopoetik hücreler üzerinde meydana getirdiği akut veya kronik olabilen toksik etkileri arasında makrositoz, anemi, trombositopeni, lökopeni, pansitopeni ve akut kemik iliği yetmezliği ile karakterize miyelosupresyon yanında bulantı, kusma, hepatotoksisite, hipersensitivite reaksiyonları, infeksiyonlara eğilim, limfoma ve lösemi gibi yan etki riski bulunmaktadır.<sup>2,19</sup>

Yaklaşık her 300 hastadan biri inaktif TPMT alleli için homozigottur. Bu hastalarda AZT akut miyelosupresyon oluşturacağı için asla kullanılmamalıdır. TPMT aktivitesi yüksek olan hastalarda yüksek AZT metabolizması nedeniyle, 100-150 mg/gün'lük standart AZT dozu yeterli olmaz ve optimal tedavi için daha yüksek dozda AZT verilmesi gereklidir.<sup>2,8,11</sup>

AZT tedavisine 3 gün boyunca 50 mg'lık test dozuyla başlanması önerilmekte, böylece gastrointestinal şikayetler oluşursa ilacın erken dönemde kesilebileceği düşünülmektedir. TPMT enzim aktivitesine göre yeterli AZT tedavi dozları TPMT <15 U/ml ise 0.5 mg/kg ve TPMT ~15 U/ml ise 1-3 mg/kg (0.5-4 mg/kg) olarak belirlenmiştir. TPMT >15 U/ml ise standart dozlar yetersiz kalmaktadır. AZT prednizolon tamamen kesildikten sonra 3-12 ay kadar devam edilir. AZT günlük dozu 4 X 10<sup>9</sup>/L'den düşük olan lökopeni veya karaciğer enzimlerinde artış olan hastalarda yarıya düşürülür. 2 X 10<sup>9</sup>/L'den düşük lökopeni veya 100 X 10<sup>9</sup>/L'den düşük trombositopeni gelişen olgularda AZT tedavisi kesilmelidir.<sup>2</sup>

### Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil AZT'e benzeyen ve bir pürin antagonisti olan yeni bir immunosupresif ajandır. Mikofenolik asidin semisentetik bir esteridir. Mikofenolik asid, T ve B limfositlerinin proliferasyonunda ekspresyon olan tip II inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek de novo pürin sentezini engeller.

Mikofenolat mofetil AZT'den daha az hepatotoksik olması nedeniyle karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tercih edilebilir. Günlük 2000 mg dozundaki mikofenolat mofetil 200 mg AZT'den yaklaşık 5 kat daha pahalıdır. Mikofenolat mofetilin AZT'e göre daha az yan etkisi olmakla birlikte etkinliği daha az ve daha pahalıdır. Genellikle ek tedavi olarak kullanılan mikofenolat mofetilin dirençli pemfigus vulgarisli olgularda başarılı olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir. 2 gr/gün (35-45 mg/kg/gün) dozundaki mikofenolat mofetil ile 6 hafta içinde tam remisyona sağlanmıştır. Nadiren gastrointestinal sistem bozukluğu (bulantı, kusma, diyare), limfopeni, anemi, trombositopeni ve infeksiyonlara eğilim görülebilmekle birlikte mikofenolat mofetilin uzun süreli yan etkileri bilinmemekte ve sonuçlar umut verici bulunmaktadır.<sup>1,2,8,11,13</sup>

### Siklofosfamid

Siklofosfamid DNA ile çapraz bağlantı oluşturarak hücre büyümesini ve mitotik aktiviteyi bozan alkilleyici bir ajandır. Pemfigusta remisyona devamlılığında oldukça etkili görünmektedir.<sup>1,2</sup> Tek bir randomize kontrollü çalışma olup tek başına prednizon ve prednizonun siklofosfamid veya siklosporin ile birlikte kullanımı arasında kısmi remisyona için gerekli olan tedavi süresinde veya relaps oranında anlamlı bir fark olmadığı, hatta kombinasyon tedavisiyle yan etkilerin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.<sup>6</sup>

Yüksek doz glukokortikoid pulse tedavisi ile birlikte 1-3 mg/kg/gün (50-200 mg/gün) dozunda oral olarak kullanılır. Nononkolojik dozlardaki siklofosfamidin günlük uygulananından sonra nötropeni, alopesi, gastrointestinal sistem bozukluğu, transaminaz yükseklikleri, sekonder infertilite, hemorajik sistit ve uzun süreli kullanımından sonra malignite riskini arttırması istenmeyen etkileridir.<sup>1,10,13</sup> Bu nedenle pulse siklofosfamid düşük oranda yan etkilerle birlikte etkinliği arttırmak amacıyla kombinasyon tedavisi şeklinde kullanılmıştır. Pulse siklofosfamid ve kortikoid kombinasyonu, ayda 1-2 kez olmak üzere 3 gün arda deksametazon (100 mg/gün) veya metilprednizolon (500-1000 mg/gün) ile birlikte tek doz siklofosfamid (500 mg) intravenöz uygulaması şeklindedir.<sup>1,2,6</sup> Aradaki sürede hastalar her gün 50 mg oral siklofosfamid kullanır ve genellikle kortikosteroid almamaktadır. Remisyona sağlamak için ortalama kaç pulse uygulanması gerektiği tam olarak bilinmemektedir. Relaps görülen hastalarda tekrar pulse tedavisi uygulanır. İnfeksiyonlar, amenore, kardiyak aritmi, oral kandidoz, kilo kaybı ve alopesi sık görülen yan etkilerdir. Pulse tedavi ile genellikle hemorajik sistit, sterilite ve avasküler nekroz gibi komplikasyonlar bildirilmemiştir.<sup>1,6,19</sup>

### Metotreksat

Daha önceleri pemfigusta ek tedavi olarak önerilmişse de, haftada 150 mg'a ulaşan yüksek dozlardan sonra miyelosupresyon, hepatotoksisite ve pnömoni gibi şiddetli toksik etkiler oluşturması diğer tedavi yöntemlerinin tercih edilmesine neden olmuştur. Bu nedenle iyi bilinen ek tedavilerin kullanılmayacağı durumlarda alternatif tedavi olabilir. Ancak kortikoidlere ek tedavi olarak kullanılmasından kaçınılmalıdır.<sup>1,2,12</sup> Değişik çalışmalarda metotreksatın mortalitede azalma sağlamadığı ve remisyona oranında değişiklik oluşturmadığı bildirilmiştir.<sup>1,2,19</sup> Yüksek dozda prednizon (>60 mg/gün)<sup>5</sup> ve haftada 20 mg'dan yüksek dozda metotreksat kullanan hastalarda infeksiyon riskinin arttığı ve sepsise eğilim yarattığı bildirilmiştir.<sup>6</sup>

### Siklosporin

Siklosporin pemfigus tedavisinde minör rol oynamaktadır. Genellikle ek tedavi olarak önerilmemekte olup paraneoplastik pemfigusta kullanılabilir. Siklosporinli oral

gargaranın (5 ml, 500 mg siklosporin, 15 dakika boyunca günde 3 kez) oral mukoza tutulumlu hastalarda yararlı olduğu ile ilgili yerel bir bildiri mevcuttur.<sup>1,2,8</sup> Az sayıda randomize kontrollü çalışmada 1 mg/kg/gün prednizolon ile birlikte kullanılan 5 mg/kg/gün dozundaki siklosporin tek başına prednizolon kullanımı ile karşılaştırıldığında remisyonu arttırmadığı, kortikoid dozunu azaltıcı etkisi olmadığı ve komplikasyonların daha fazla görüldüğü bildirilmiştir.<sup>1,2,6,20</sup> Yan etkileri arasında hipertansiyon, renal toksisite, gastrointestinal sistem bozukluğu, hipertrikoz ve hipertrofik gingivitis bulunmaktadır.<sup>2,19</sup>

**Klorambusil:** Steroid ihtiyacını azaltan etkisi bulunan 4 mg/gün'lük klorambusilin kullanımı için çok az veri vardır. Miyelosupresyon oluşturan klorambusil iyi bilinen ek tedavilerin kullanılmayacağı pemfiguslu olgularda düşünülebilir.<sup>1,2,11,19</sup>

Hızlı etkili immunomodulator tedavinin (IVIG, plazmaferez, immunoaferez, ekstrakorporeal fotoferez) oral kortikoidle cevapsız şiddetli pemfigusta tek başına kortikoidlere veya yavaş etkili ek immunosupresif ajanlara göre remisyonu sağlamada ve mortalite oranını azaltmada daha etkili olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte randomize kontrollü çalışmalar gereklidir.<sup>6,13</sup>

### **Plazmaferez, İmmunoaferez ve Fotoferez**

Plazmaferez veya "plasma exchange" pemfigus tedavisinde başarılı olarak kullanılmıştır. Kan plazması izotonik albumin solusyonuna karşı değiştirilmektedir. IgG'nin rebound üretimini önlemek amacıyla genellikle plazmaferezin immunosupresif bir ajanla kombine kullanımı önerilmektedir. Vakit alan bu tedavi yöntemi kısa zaman aralıklarıyla tekrar edilmektedir. Septisemi, serum elektrolit dengesizliği gibi yan etkileri yanında özel ekip gerekliliği ve pahalı olması gibi dezavantajları bulunmaktadır.<sup>1,2,6,13</sup>

Yeni ve daha spesifik bir tedavi yöntemi olan immunoaferez ile hasta plazmasından sadece patojenik IgG'ler yok edilmektedir. IgG autoantikörleri anti-human IgG affiniteli agaroz sütunları üzerinde adsorbe edilir. İmmunoaferez paraneoplastik pemfiguslu hastalarda başarılı olarak kullanılmıştır. IgG autoantikörlerinin yeniden sentezi postaferez intravenöz immunoglobulinler (IVIG) aracılığıyla inhibe edilir ve IVIG'in immunomodulator etkisi de olduğundan dolayı immunoaferezin etkinliğini değerlendirmek güçtür. Ayrıca immunoaferez plazmafereze göre daha pahalıdır.<sup>1,2,13</sup>

Fotoferez lökositlerin vücut dışında psoralen varlığında UVA ışınları ile irradasyonundan ibarettir. Lökositler içinde IgG autoantikörleri üreten B hücre klonları inhibe edilmektedir. 2-4 haftada bir 2 gün uygulanan bu tedavi yönteminin dirençli ve konvansiyonel tedavilere yanıtız olgularda kullanılabileceği düşünülmektedir. Ancak

hipovolemi bulgularının görülebilmesi, özel ekip ve UV koruyucu gözlük gerekliliği ile pahalı olması kullanımını sınırlamaktadır.<sup>2,11,13</sup>

### **İnsan İntravenöz İmmunoglobulinler (IVIG)**

Yüksek doz intravenöz immunoglobulinlerin dirençli autoimmun bulloz hastalıkların tedavisinde kullanımıyla ilgili umut verici sonuçlar bildirilmiştir. Ek tedavilerden plazmaferez ve pulse kortikoid ile yanıt alınmazsa IVIG tedavisi denenebilir. Hızlı etki başlangıcı nedeniyle şiddetli olgularda, etkileri yavaş başlayanlar yerine kontrol döneminde kullanılabilir. Konvansiyonel tedavilere dirençli olgularda, diğer tedavilere cevap olmadığında idamede ek tedavi olarak uygulanabilir. IVIG tedavisi kontrol döneminde prednizolon ile birlikte, idamede prednizolon ve azatiyoprin ile birlikte kombinasyon şeklinde adjuvan tedavi olarak ayda bir 3-5 ardışık gün boyunca 400 mg/kg/gün (1.2-2 gr/kg) şeklinde uygulanır. Oldukça pahalı olan IVIG tedavisinin düşük dozlarının (40 mg/kg/gün) dirençli pemfigus foliaceus olgularında da etkili görüldüğü bildirilmiştir. IVIG infüzyonu esnasında taşikardi, hipertansiyon, kas ağrıları, pireksi, bulantı, baş ağrısı ve anafilaksi gibi yan etkiler görülebilir.<sup>1,12</sup> 1 tedavi siklusuna yanıt vermeyen hastalarda 2. veya 3. siklusta yanıt alınabilir. Yanıtız olan aktif dermatozlu olgularda deri lezyonlarının bakteriyel, fungal (kandidal) veya viral (herpes simplex) organizmalarla süperinfeksiyonu mutlaka dışlanmalıdır.<sup>1,5</sup>

Hafif şiddetli pemfigusta antiinflamatorik tedavi ajanlarının (altın, tetrasiklin/nikotinamid, dapson) tek başına veya kortikoidlerle kullanıldığında remisyon oluşturmada etkili olabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte bu ajanların kullanımının önerilebilmesi için geniş prospektif kontrollü çalışmalara gerek duyulmaktadır.<sup>6,11,19</sup>

### **Altın**

Randomize kontrollü çalışma olmamakla birlikte hafif veya orta şiddetli pemfiguslu hastalarda altın bileşiklerinin bazen tek başına kullanıldığında bile etkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>1,2,6</sup> Etki mekanizması henüz net olarak bilinmemektedir. Etkisinin geç başlaması nedeniyle hastalığın başlangıç kontrolü için sıklıkla oral glukokortikoidlere de ihtiyaç duyulmaktadır. 10 mg test dozundan sonra tedavi genellikle haftada 1 olmak üzere 50 mg İM aurotiyoglukoz ile başlanır. Kümülatif doz 1 gr olunca uygulama sıklığı aylık injeksiyonlar şeklinde düzenlenir. Nadir görülen yan etkileri arasında nefrotik sendrom, mielosupresyon, hipersensitivite sendromları ve toksidermi olup tedavi sırasında proteinüri ve eozinofili açısından izlenmelidir.<sup>2,19</sup>

Dapson/sulfonamidler: Steroid ihtiyacını azaltan etkisi nedeniyle hafif şiddetli pemfigus tedavisinde alternatif bir ajan olan dapsonun etkinliği hakkında çok az kanıt bulunmaktadır ve kullanımının önerilmesi zordur. Genel-

likle 200-300 mg/gün dozunda kullanılan dapsonun yan etkileri arasında hemolitik anemi, methemoglobinemi ve hipersensitivite reaksiyonları bulunmaktadır.<sup>1,6,19</sup>

### Tetrasiklinler ve Nikotinamid

Hafif şiddetli pemfigusu olan olgularda ilk olarak 4 haftalık bir peryod boyunca nikotinamid (1500 mg/gün) ve tetrasiklin (2 gr/gün) kombinasyonu denenebilir. Hafif oral tutulumlu olgularda günde 5 kez tetrasiklin süspanسیونu içeren gargaralar tercih edilebilir.<sup>1,2</sup> Pemfigus vulgarisli olgularda ek tedavi olarak tetrasiklin ile azatiyoprin karşılaştırıldığında tetrasiklinin azatiyoprine göre bir çok yönden üstünlüğü olduğu bildirilmiştir.<sup>21</sup> Tetrasiklinler nötrofilik ve eozinofilik granulositlerin kemotaksisi üzerinde inhibitör etki oluşturmasının yanında, olasılıkla dermoepidermal tabakanın gücünü de arttırmaktadır. Nikotinamid (niasinamid, B<sub>3</sub> vitamini) muhtemelen adenozin 3.5 siklik-fosfat düzeyini arttırarak mast hücreleri ve lökositler üzerinde stabilize edici etkiye sahiptir.<sup>2,19</sup>

Nikotinamid ve tetrasiklinlerin primer avantajı kortikosteroid ve diğer immunosupresif ajanlara göre daha geniş güvenlik profili bulunması ve toksik etkisinin az olmasıdır.<sup>1,2,6,11,19</sup> Nikotinamid dozunun çok yüksek olduğu durumlarda nadiren flushing, pruritus, baş ağrısı, kusma, hepatotoksisite ve grip benzeri semptomlar görülebilir. Ayrıca antihipertansif ve lipid düşürücü ajanlarla ilaç etkileşimlerine girerek miyopati ve renal yetmezliğe neden olabildiği bildirilmiştir. En sık görülen yan etkileri tetrasiklinle ilişkili olarak fototoksisite, hiperpigmentasyon, dişlerde diskolorasyon ve bulantı, karın ağrısı veya hafif ishal gibi gastrointestinal bozukluklardır.<sup>21</sup> Tetrasiklinin uzun süreli kullanımı (> 1 yıl) nadiren ilaca bağlı lupus eritematozus, autoimmün hepatit, hipersensitivite sendromu veya eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte olan ilaç döküntüsü oluşturabilir.<sup>2,19</sup> Gebelik ve laktasyonda kullanımı kontraindikedir.<sup>21</sup>

Pemfigusta kullanılan tüm tedavilerin öneri derecesi ve kanıt kalitesi Tablo 3'de gösterilmiştir.<sup>1</sup>

Pemfigus tedavisi sırasında özellikle dikkat edilmesi gereken noktalar bulunmaktadır.

a- Tanının klinik, histolojik ve immunolojik bulgularla doğrulanması

b- Steroid veya diğer tedavilerin yan etki risklerini arttırabilecek koşulları dışlamak için uygun temel tıbbi değerlendirme (hemogram, ürogram, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, antinükleer antikor, akciğer grafisi, kemik dansite çalışmaları, oftalmolojik değerlendirme ve tuberkülin deri testleri)

c- Nazal veya özofageal semptomlar varsa kulak burun boğaz ve gastrointestinal sistem bakışı

d- Dökülerin temiz tutulması ve ağrının azaltılması-

**Tablo 3.**

Tedavi	*Öneri derecesi	**Kanıt kalitesi
Sistemik Kortikoidler	A	II-iii
"Pulse" IV Kortikoidler	C	IV
Azatiyoprin	B	II-iii
Mikofenolat mofetil	B	III
Siklofosfamid	B	III
"Pulse" siklofosfamid ve kortikoid	B	II-iii
Metotreksat	C	III
Siklosporin	C	I
Klorambusil	C	IV
Plazmaferez	C	I
Ekstrakorporeal fotoferez	B	III
IV Immunglobulin	B	III
Altın	B/C	III
Tetrasiklin/Nikotinamid	C	IV
Dapson/Sulfonamidler	C	IV

\*Öneri derecesi:

- A: Kullanımını destekleyen güçlü kanıt mevcut.  
 B: Kullanımını destekleyen orta dereceli kanıt mevcut.  
 C: Kullanımını destekleyen zayıf dereceli kanıt mevcut.  
 D: Kullanılmamasını destekleyen orta dereceli kanıt mevcut.  
 E: Kullanılmamasını destekleyen güçlü kanıt mevcut.

\*\* Kanıt kalitesi:

- I: Uygun olarak planlanmış en az bir randomize kontrollü çalışmadan elde edilmiş kanıt  
 II-i: İyi planlanmış randomize olmayan kontrollü çalışmalardan elde edilmiş kanıt.  
 II-ii: Tek merkez veya araştırma grubundan daha çok, iyi planlanmış kohort veya olgu-kontrol analitik çalışmalarından elde edilmiş kanıt.  
 II-iii: Aracılık ile veya aracılık olmaksızın multipl zamanlı serilerden elde edilmiş kanıt.  
 III: Uzman komitelerin klinik deneyimleri, tanımlayıcı çalışmaları veya raporlarına dayanarak ilgili kişilerin görüşleri.  
 IV: Metodoloji sorunları nedeniyle (örnek büyüklüğü, izlemin süresi veya kapsamı ya da kanıttaki çelişkiler) yetersiz kanıt.

na yönelik topikal tedaviler

e- Lokalize dökülerin iyileşmesini hızlandırmak için intralezyonal steroidler

f- Tedaviye bağlı potansiyel yan etkileri azaltmak amacıyla antiasidler, ekzersiz, az tuz ve şeker içeren diyet

g- Dermatöz aktivitesinde ataklara neden olabilecek dış girişimleri, güneş maruziyeti ve radyasyon tedavisinin en aza indirgenmesi.

h- Oral mukoza dökülerine yönelik yumuşak diyet, yumuşak diş fırçaları, yerel anestezikler, oral hijyenin korunması, antiseptik gargaraların kullanılması önerilmektedir.<sup>1,5,8,9</sup>

Pemfigusun dinamik ve değişken bir dermatöz olması nedeniyle hastaların özellikle medikasyon dozu arttırıldığı veya azaltıldığı dönemlerde yakın izlemi çok önem taşımaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003; 149: 926-37.
2. Tóth GG, Jonkman MF. Therapy of pemphigus. *Clin Dermatol* 2001; 19 (6): 761-7.
3. Yeh SW, Ahmed B, Sami N, Ahmed AR. Blistering disorders: diagnosis and treatment. *Dermatol Therapy* 2003; 16: 216-23.
4. Kitajima Y. Current and prospective understanding of clinical classification, pathomechanisms and therapy in pemphigus. *Arch Dermatol Res* 2003;295:17-23.
5. Bystryn JC. How should pemphigus be treated?. *JEADV* 2002; 16: 562-3.
6. Sperber BR, Werth VP. Evidence-based dermatology ...: 643-58.
7. Stanley JR. Understanding of the pathophysiology of pemphigus suggests innovative therapeutic approaches. *Br J Dermatol* 2000; 142 (2):208.
8. Scully C, Challacombe SJ. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(5):397-408.
9. Ruocco E, Aurilia A, Ruocco V. Precautions and suggestions for pemphigus patients. *Dermatology* 2001;203(3):201-7.
10. Mutasim DF. Autoimmune bullous dermatoses in the elderly: diagnosis and management. *Drugs Aging.* 2003; 20(9): 663-81.
11. Fellner MJ, Sapadin AN. Current therapy of pemphigus vulgaris. *Mt Sinai J Med.* 2001;68(4-5):268-78
12. Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34 (4): 645-52.
13. Korman NJ. New immunomodulating drugs in autoimmune blistering diseases. *Dermatol Clin* 2001;19(4):637-48.
14. Lever WF, White H. Treatment of pemphigus with corticosteroids. Results obtained in 46 patients over a period of 11 years. *Arch Dermatol* 1963; 87: 12-25.
15. Block LS, Caldarelli DD, Holinger PH, Pearson RW. Pemphigus of the air and food passages. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977; 86: 584-7.
16. Lever WF, Schaumburg LG. Immunosuppressants and prednisone in pemphigus vulgaris: Therapeutic results obtained in 63 patients between 1961 and 1975. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1236-41.
17. Hirone T. Pemphigus: a survey of 85 patients between 1970 and 1974. *J Dermatol* 1978; 5: 43-7.
18. Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. *Int J Dermatol* 1990; 29: 363-7.
19. Bystryn JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol.* 1996 Feb;132(2):203-12.
20. Ioannides D, Chrysomallis F, Bystryn JC. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2000 Jul; 136 (7): 868-72.
21. Chaidemenos G. Tetracycline and niacinamide in the treatment of blistering skin diseases. *Clin Dermatol* 2001; 19 (6): 781-7.

---

**Yazışma Adresi:** Dr. Şebnem ÖZKAN  
Dokuzeylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD  
İZMİR

# Tedavide Güçlük Yaratan Hastalıklarda Algoritmik Yaklaşımlar; Behçet Hastalığı

Erkan ALPSOY\*

\*Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANTALYA

Behçet hastalığı (BH) ataklarla birlikte kronik bir seyir gösteren, çok sayıda organı tutabilen ve temel patolojisi vaskülit olan sistemik bir hastalıktır. İlk olarak 1937 yılında bir Türk dermatoloğu olan, Dr. Hulusi Behçet tarafından oral ve genital ülserlerle birlikte hipopyonlu üveitten oluşan üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlanmıştır.<sup>1</sup> Sonraki çalışmalar hastalığın bu üç bölge ile sınırlı kalma-yarak eklemeleri, pulmoner arter başta olmak üzere büyük damarları, gastrointestinal, ürogenital, kardiyak, ve santral sinir sistemlerini tutabileceğini ortaya çıkarmıştır.<sup>2,3</sup>

BH'nda genel anlamda hiçbir ilaç hastalığın tüm semptomlarını ortadan kaldırmamaktadır. Bu nedenle tedavi varolan lezyonların özelliğine göre belirlenmektedir. Tedavide temel amaç hastalığın özellikle erken ve aktif dönemindeki geri dönüşümsüz organ hasarını engellemek olmalıdır. Hastalığın tedavisinde çok sayıda ilaç kullanılmaktadır. Ne yazık ki bu alandaki araştırmaların henüz çok azı kontrollü çalışmalar şeklindedir. Birçok çalışmada ise olgu sayısı yetersizdir. Üstelik, hastalığın doğal seyrinin ataklar ve iyilik dönemlerini içermesi bu çalışmalarda tedavi etkinliğinin gerçek anlamda değerlendirilmesini de zorlaştırmaktadır.

BH'nın deri ve mukoza belirtileri hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir döneminde en sık saptanan semptomlardır. Dermatologlar sıklıkla oral ve genital mukozanın ağırlı ve tekrarlayıcı özellikteki ülserleriyle ve eritema nodozum, papülopüstüler lezyonlar, yüzeysel tromboflebit ve ekstrapenital ülser gibi deri belirtileri ile karşılaşır.<sup>2</sup>

Son yıllardaki çalışmalar<sup>5</sup> özellikle merkezi sinir sistemi ve büyük damarların tutulumu ve barsak perforasyonu nedeniyle hastalığın artmış bir ölüm hızına sahip olduğunu göstermektedir. Hastaların çoğunda, deri ve mukoza belirtileri ciddi organ tutulumundan önce ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle hızlı tanı ve uygun bir tedavi ile belkide gelişebilecek ciddi komplikasyonların önlenmesi olasıdır.<sup>4</sup>

## I. Mukokutanöz Lezyonların Tedavisi

Mukokutanöz lezyonların tedavisini temelde topikal ve sistemik tedavi yaklaşımları olarak ikiye ayırmak mümkündür.

### A) Topikal tedavi

#### 1. Kortikosteroidler

Birçok çalışmada hem oral hem de genital ülser için özellikle erken dönemde kullanıldığında etkili bulunmuştur. Oral ülserler için plastibaz içerisinde triamsinolon sık tercih edilen bir seçenektir. Yine triamsinolon'un nasal spreyleri 4 kez/gün kullanılabilir. Prednizolon'un 5 mg lık tabletleri 20 ml su içerisinde çözülerek günde 4 kez gargara şeklinde uygulanabilir. Triamsinolon süspansiyonunun intralezyoner uygulanımı özellikle büyük ülserlerde (5-10 mg/ml) kullanılabilir. Uygulama ülser alanına komşu alandan ülser tabanına doğru olmalıdır. Ağrıyı azaltmak için önce topikal anestezipler uygulanabilir.<sup>6,7</sup> Potent topikal kortikosteroidli kremler genital ülserlerde etkilidir. Ayrıca kortikosteroid ve antibiyotik kombinasyonları genital ülser ataklarının şiddetini azaltmada etkili olabilir.<sup>8</sup>

#### 2. Sükralfat

Peptik ulkus yanında, rezidüvan aftöz stomatit (RAS) ve kemoterapi sonucu ortaya çıkan oral mukozit de etkinliği gösterilmiş bir preparattır.<sup>9-11</sup> İlaç ülsere dokuya bağlanarak bir bariyer oluşturur, ayrıca yara iyileşmesini hızlandırır.<sup>12</sup> Kliniğimizde yapılan kontrollü çalışma da<sup>12</sup> BH'nın oral ve genital ülserlerinde kullanılmıştır. Üç aylık tedavi süresince hasta gruplarına günde 4 kez sükralfat süspansiyon (1g/5 ml) ya da plasebo verildi. Oral ülser için, hastalar o an ülser olsun olmasın 3 ay boyunca öğünler sonrası rutin ağız temizliğini takiben ve gece yatmadan önce 2 dakika süreyle oral gargara şeklinde tedavilerini uyguladılar. Genital ülser için pamuk uçu aplikatörler kullanıldı. Sükralfat tedavisi oral ülserlerin sıklık, iyileşme süresi ve ağrı yakınımalarını, genital ülserlerin ise iyileşme süresi ve

ağrı yakınımalarını tedavi öncesi dönemle karşılaştırdığında belirgin derecede azaltdı. Sükralfat' ın etkinliği tedavi sonrası takip döneminde giderek azalma gösterdi.

## 2. Antimikrobiaj ajanlar

### 2.1. Antibiotikler

**2.1.1. Tetrasiklin:** İlacın 250 mg' lık kapsülü 5 ml su ya da gliserin içerisinde çözülüp 1-2 dk ağız içerisinde tutulduktan sonra yutulur. Günde 4 kez uygulanabilir. İlaç şurup içerisinde de hazırlanabilir. Tetrasiklin antibakteriyel, antimikoplazmal ve antiviral etkilerinin yanında kemotaksisi de baskılamaktadır.<sup>4,7</sup>

**2.1.2. Sefaleksın (Cephalexin):** İlacın 250 mg' lık preparatları 30 ml su içerisinde çözülüp tetrasikline benzer şekilde kullanılabilir.<sup>7</sup>

### 2.2. Antiseptikler (hexetidine, chlorhexidine, listerine)

Genel olarak oral ülserlerin ağrı yakınımına etkilidirler. İyileşme süresine olan etkileri ise tartışmalıdır. Şu ana kadar RAS için topik antiseptik kullanımı ile ilgili 4 kontrollü çalışma yapılmıştır.<sup>13-16</sup> Bunlardan ikisinde (chlorhexidine<sup>14</sup> ve listerine<sup>13</sup>) oral ülserlerin süre ve ağrı yakınımında etkinlik saptanmıştır.

## 3. Anti-inflamatuvar preparatlar (Benzydamine)

Genelde geçici bir analjezi sağlayarak oral ülserlerin ağrı yakınımını giderir. Duyarlılığa yol açabileceği unutulmamalıdır.<sup>6</sup>

Topikal olarak eritema nodozum (EN) benzeri lezyonlar klasik EN gibi tedavi edilir. Islak pansumanlar uygulanabilir. Benzer uygulama yüzeysel tromboflebitte de etkilidir. Papülopüstüler lezyonlar ve ekstragenital ülser için ise antibakteriyel ilaçlar tek başına ya da kortikosteroitli kremlerle kombine edilerek kullanılmaktadır.

## B) Sistemik Tedavi

Şiddetli ya da tedaviye dirençli mukokutanöz lezyonlarda ek olarak sistemik tedaviye ihtiyaç duyulur:

### 1. Kolşisin

Tedavide en yaygın olarak kullanılan ilaçlardan birisidir ve nötrofillerdeki artmış kemotaksis aktivitesini inhibe ederek etkinlik sağladığı düşünülür.<sup>17</sup> Kolşisin ile yapılan ilk kontrollü çalışmada<sup>18</sup> sadece eritema nodosum ve artralji üzerine etkili bulunmuştur. Yurdakul S ve ark.<sup>19</sup> yaptıkları son kontrollü çalışmada kolşisinin kadın hastalarda genital ülser, eritema nodosum ve artrit sıklığını azalttığını göstermiştir. Erkek hastalarda ise sadece artrit üzerine etkili bulunmuştur.

Çalgüneri ve ark.<sup>20</sup> 1.2 MÜ benzatin penisilin/3 hf ve kolşisin kullanımını tek başına kolşisin kullanımına göre daha etkili bulmuşlardır. Bu kombinasyon tek başına kolşisin kullanımına göre oral ülser ve eritema nodosum

sıklık ve süresi üzerine ve genital ülser sıklığı üzerine daha etkilidir.

## 2. Levamisol

Bir antihelmintik olan ve immunomodülatör etkisi nedeniyle kullanılan levamisol'den özellikle oral ülser, genital ülser, eritema nodozum ve akneiform lezyonlarda olumlu sonuç alınmıştır. Turanlı ve ark.<sup>21</sup> 2 haftada 1 kez, ardışık 3 gün, 3x40 mg levamisolu 12 ay süreyle kullanmışlar ve oral ve genital ülser ve akneiform lezyonlar üzerine etkili bulmuşlardır. Övül ve ark.<sup>22</sup> ilacı benzer dozda ancak haftada 1 kez ve toplam 6-12 ay süreyle kullanmışlar, özellikle oral ülser ve genital ülserde etkili, eritema nodosumda yararlı bulmuşlardır.

## 3. Kortikosteroitler

Hemen hemen tüm deri ve mukoza belirtilerinde etkili olabilen bir seçenektir. Özellikle orta etki süreli kortikosteroitler tercih edilmektedir. Ancak sistemik kortikosteroitlerin bilinen yan etkileri nedeniyle uzun süreli ve yüksek dozda kullanımları sakıncalı olmakta, üstelik hastalığın nüks ve gelişecek sekellerini önlemede etkisiz kalmaktadır. İlacın başlangıç dozu 20-60 mg/g arasında değişir ve en az 4 hafta süreyle tek başına ya da kolşisin ile kombine edilerek verilebilir.<sup>4</sup>

## 4. İnterferon

Antiviral ve immünomodülatör etkileri, hastalardaki azalmış doğal öldürücü hücre aktivitesini arttırması ile BH'da etkili olduğu düşünülen bir ilaçtır. Literatürde ülkemizden de değerli çalışmaların yer aldığı çok sayıda çalışma ve olgu sunumu vardır.<sup>23-26</sup> İlacın haftada 3 kez, 3-9 MU arasında değişen dozları, 2-6 ay süre ile kullanılmaktadır. Grubumuzun yaptığı kontrollü çalışmada<sup>26</sup> 6 MU./3x hafta/ 3 aylık interferon- $\alpha$  2a tedavisi özellikle mukokutanöz lezyonlarda etkili bulunmuştur. Bu etki tedavinin kesilmesiyle yavaşça ortadan kalkmıştır. Tedavi süresince oral ülser süre ve ağrı yakınımında, genital ülser ve papülopüstüler lezyonların sıklığında belirgin bir azalma gözlenmiş, ilaç ayrıca eritema nodozum benzeri lezyonlar, ve tromboflebit de yararlı bulunmuştur.

## 5. Azatioprin

Yazıcı ve ark. nın plasebo kontrollü çalışmalarında,<sup>27</sup> Azatiopürinin göz belirtileri ve artrit yanında oral ülser, genital ülser ve tromboflebit tedavisinde de etkili bir seçenek olduğu gösterilmiştir. İlaç yeni göz yakınımalarının gelişimini önlediği için mukokutanöz belirtilerle başlayan genç erkek hastalarda uygun bir seçenek olarak kullanılabilir.

## 6. Siklosporin A

Mukokutanöz belirtilerde belirgin bir iyileşmeye yol açar. Ancak ciddi olabilen yan etkileri nedeniyle dikkatle ve özellikle de göz tutulumunun önplanda olduğu hastalar-

da tercih edilmelidir.<sup>4</sup>

Thalidomide,<sup>28</sup> Methotrexate<sup>29</sup> ve Anti-tümör nekrozu faktörü-alfa<sup>30</sup> bu alanda etkinliği bildirilmiş diğer ilaçlardır.

## II. Göz Tutulumunda Tedavi

Hastalığın en ciddi belirtilerinden birisi olan ve körlükle sonuçlanabilen göz tutulumu, erkeklerde ve hastalığın ilk yıllarında daha sıktır. Hastaların yaklaşık %50' sinde görülen göz tutulumu hastaların neredeyse %25'nde değişik derecelerde görme kaybıyla sonuçlanmaktadır.<sup>26</sup>

**Kortikosteroidler;** ön üveit ataklarında topikal kortikosteroidli damlalar sıkça kullanılır (x3-6/g). Yine topik midriyatikler veya sikloplejik ajanlar irisin arkaya yapışmasını önlemek ve ağrıyı gidermek için 2 kez/g verilir. Akut ataklarda 5-40 mg/g KS kullanılır. Yine subtenon KS enjeksiyonu (dexametazon 1-1,5 mg), sistemik kortikosteroidler ile birlikte posterior üveitli hastalarda kullanılabilir. Ancak tek başına kortikosteroid kullanımının kısa dönemde üveitte geçici bir düzelmeye yol açsada uzun süreli takiplerde prognoza etkili olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle günümüzde üveit tedavisinde temel ilaç olarak tercih edilmez.<sup>31</sup>

**Siklosporin A;** 2-5 mg/kg/g göz ataklarının sayısı ve şiddetini azaltır, görmeyi düzeltir. Etkisi son derece hızlı başlar. Ancak tedavi kesildiğinde hastalık sıklıkla tekrarlar. Günümüzde üveitte kullanılan en etkili seçeneklerden birisidir. İlaç spesifik olarak T lenfosit inhibisyonu yapar. Masuda ve ark.<sup>32</sup> kontrollü bir çalışma ile siklosporin ile kolşisin tedavisini karşılaştırmışlar ve üveit ataklarını siklosporinin istatistiksel olarak anlamlı derecede baskıladığını göstermişlerdir.

**Tacrolimus;** (0,05-0,20 mg/kg/g) gözün arka bölümünün inflamasyonunda kullanılan bir diğer önemli seçenektir ve etkisi siklosporine benzer. Özellikle siklosporine dirençli olgularda ya da siklosporinin yan etkileri nedeniyle kullanılmadığı hastalarda tercih edilir.<sup>33</sup>

**Azatiopürin;** göz hastalığının ilerlemesini engellediği kontrollü çalışma ile gösterilmiş tek sitotoksik ilaçtır. Yazıcı ve ark. nın çalışmalarında,<sup>27</sup> ilacın özellikle göz belirtilerinde etkili olduğu gösterilmiştir. İlaç yeni göz yakınımlarının gelişimini de önlemiştir.

**İnterferon;** göz tutulumunda kullanılabilecek bir diğer alternatiftir. Grubumuzun yaptığı kontrollü çalışmada<sup>26</sup> interferon-α 2a tedavisinin göz tutulum şiddeti ve atak sayısını azalttığı saptanmıştır. Diğer açık bir çalışmada Kotter ve ark.<sup>34</sup> diğer tedavilere dirençli ve görmeyi tehdit eden göz tutulumlu 50 hastaya interferon tedavisi uygulamışlardır. Başlangıçta 6 MU/gün ile tedaviye başlanmış daha sonra doz yavaşça azaltılmış. Tüm hastalarda retinal

infiltratlar 2-3 hafta içerisinde azalmış ve hastaların tümünde 24. hf da remisyona sağlanmıştır. Tutulan gözlerin %97'sinde görmede düzelme ya da hastalığın ilerlememesi saptanmıştır. Takipte hastaların %40'ı 30 ay hastaliksız bir dönem geçirmiştir.

## III. Eklem Tutulumunda Tedavi

Hastaların yaklaşık %60'ında gözlenen eklem tutulumu ilk kez hastalık tanımlandıktan bir yıl sonra yine Dr. Hulusi Behçet tarafından bildirilmiştir. Sıklıkla tekrarlayıcı ve noneroziv özellikte, seronegatif bir artritir. Tutulum genellikle asimetrik ve oligoartiküler tipte olup en sık diz eklemi, daha düşük oranda ise ayak bileği, el bileği ve dirsek tutulumu gözlenir. Kolşisin, steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlar ve sulfasalazin eklem tutulumunda kullanılacak ilk seçeneklerdir. Aşırı bir effüzyon ile giden tek eklem (monoartrit) tutulumunda intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu tedavi seçenekleri arasında yer alır.<sup>35</sup>

Düşük doz kortikosteroid ve azatiopürin yukarıdaki seçeneklere dirençli olgularda kullanılabilir. İnterferon alfa 2b bu alanda kullanılabilecek diğer bir alternatiftir. Hamuryudan ve ark. nın çalışmasında<sup>36</sup> ilaç, artrit ataklarının sayısını ve süresini anlamlı derecede azaltmıştır.

## IV. Nörolojik Tutulumunda Tedavi

Hastalığın prognozunu önemli ölçüde etkileyen nörolojik tutulum hastaların %5'inden daha azında görülür. Hastaların %81'inde tutulum; parankimal tutulum şeklindedir (%51 beyin sapı tutulumu, %15 hemisferik tutulum, %14 medulla spinalis tutulumu, %19 izole pramidal bulgular).<sup>37</sup>

Akut dönemde yüksek doz kortikosteroid (100 mg/g) ya da pulse kortikosteroid (metil prednizolon 1 gr/g, ardışık 3 gün) tek başına ya da siklofosfamid, azatiopürin, klorambusil ve metotreksat gibi sitostatiklerle kombine olarak kullanılır. Erken dönemlerde aseptik akut menenjit ya da meningoensefalit tedaviye oldukça iyi yanıt verir. Kronik ilerleyici MSS tutulumu ise genellikle mevcut tedavilere dirençlidir.<sup>31,38</sup>

## V. Damar Tutulumunda Tedavi

Behçet hastalığında vasküler tutulum oranı %7.7-60 arasında değişir.<sup>39</sup> Tromboflebit en sık görülen tutulum şekli olup tedavisinde temel seçenekler ise KS ve/veya AZA gibi sistemik immünsüpresiflerdir. Aspirin gibi antiplateletler sık olarak tedaviye eklenir, ancak antikoagülanlar genellikle tercih edilmez. Büyük arterlerin tutulumunda kortikosteroid ve sitotoksik ajanlar kombine edilerek verilir. Antikoagülan ve antiplatelet ajanlar, kısa süreli ve orta doz kortikosteroidlerle birlikte büyük damarlardaki arterite eşlik eden tromboz için kullanılabilir.

Antikoagulanlar pulmoner arter tutulumu olanlarda hemoptizi riski nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır. Oral (2 mg/kg/g) ya da İV (1 gr/ay) siklofosfamid kortikosteroidlerle (1 mg/kg/g) birlikte verilebilir. Yine yüksek doz pulse kortikosteroid tedavisi (1 gr/g, birbirini takip eden 3 gün), pulse siklofosfamid ile birlikte hemoptizisi olan olgularda kullanılabilir.<sup>31,38</sup>

Hemoptizili hastaların ne yazıkki yarısı 3 yıl içerisinde kaybedilir.<sup>40</sup> Tedavilere yanıtız büyük damar tutulumlarında cerrahi düşünülebilir.

## VI. Gastrointestinal Sistem Tutulumunda Tedavi

Ülkemiz Behçet hastalarında nadir görülen bir tutulumdur. Özellikle Japon hastalarda sık görülmektedir. Lezyonlar en çok terminal ileum ve çekumda lokalize olur. Barsak perforasyonları BH'ında ölüm sebeplerindedir. Bu alanda kullanılan temel seçenekler sulfasalazin (2-4 gr/gün) ve kortikosteroidlerdir. Cerrahi girişim barsak perforasyonu ya da inatçı kanamalarda tercih edilmektedir.<sup>41</sup>

### KAYNAKLAR

- Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 2003;37(2):92-9.
- Alpsoy E, Donmez L, Bacanlı A, Apaydin C, Butun B. Review of the clinical manifestations' chronology in 60 patients with Behçet's disease. *Dermatology* 2003;117:354-6.
- Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behçet syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:38-42.
- Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich CE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Medical Journal*. In print.
- Yazici H, Basaran G, Hamuryudan V, et al. The ten-year mortality in Behçet's syndrome. *Br J Rheumatol* 1996;35:139-41.
- Conklin RJ, Blasberg B. Common inflammatory diseases of the mouth. *Int J Dermatol* 1991;30(5):323-35.
- Bang D. Treatment of Behçet's disease. *Yonsei Med J*. 1997;38(6):401-10.
- Yazici H, Barnes CG. Practical treatment recommendations for pharmacotherapy of Behçet's syndrome. *Drugs* 1991;42(5):796-804.
- Rattan J, Schneider M, Arber N, et al. Sucralfate suspension as a treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Internal Medicine* 1994;236:341-3.
- Pfeiffer P, Madsen EI, Hansen O, et al. Effect of prophylactic sucralfate suspension stomatitis induced by cancer chemotherapy. *Acta Oncol* 1990;29:171-3.
- Lentz SS, Barrett RJ, Homesley HD. Topical sucralfate in the treatment of vaginal ulceration. *Obstet Gynecol* 1993;81(5):869-71.
- Alpsoy E, Er H, Durusoy C, et al. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulcerations of Behçet's disease: A randomised, placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 1999;135:529-32.
- Meiller TF, Kutcher MJ, Overholser CD, et al. Effect of an antimicrobial mouthrinse on recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:425-9.
- Addy M, Carpenter R, Roberts WR. Management of recurrent aphthous ulceration. A trial of chlorhexidine gel. *Br Dent J* 1976; 141:118-20.
- Chadwick B, Addy M, Walker DM. Hexitidine mouthrinse in the management of minor aphthous ulceration and as an adjunct to oral hygiene. *Br Dent J* 1991;171:83-6.
- Hunter L, Addy M. Chlorhexidine gluconate mouthwash in the management of minor aphthous ulceration. A double-blind, placebo controlled cross-over trial. *Br Dent J* 1987;162:106-10.
- Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:48-59.
- Aktulga E, Altac M, Muftuoglu A, et al. A double blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica* 1980;65(3):399-402.
- Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44(11):2686-92.
- Calguneri M, Ertenli I, Kiraz S, et al. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology* 1996;192(2):125-8.
- Turanlı AY, Mengü K, Cantürk T, ve ark. Behçet hastalığında levamisol ve kolşisin tedavisiyle elde edilen sonuçlar. *Deri Hast Frengi Arş* 1991;25:103-11.
- Övül C, Azizlerli G, Özarmağan T. II. Behçet günü kitabı 1978:111-1823. Alpsoy E, Yılmaz E, Basaran E. Interferon therapy for Behçet's disease. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1994;31:617-9.
- Azizlerli G, Sarica R, Kose A, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet's disease. *Dermatology* 1996;192:239-41.
- Boyvat A, Sisman-Solak C, Gurler A. Long-term effects of interferon alpha 2a treatment in Behçet's disease. *Dermatology* 2000;201:40-3.
- Alpsoy E, Durusoy C, Yılmaz E, et al. Interferon alpha-2a in the treatment of Behçet disease: A randomized, placebo-controlled and double blind study. *Archives of Dermatology* 2002;138:467-71.27. Yazici H, Pazarlı H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:281-5.
- Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:443-50.
- Jorizzo JL, White WL, Wise CM, et al. Low-dose weekly methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions: cutaneous polyarteritis nodosa and Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:973-8.
- Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Etanercept is beneficial in controlling the mucocutaneous lesions of Behçet's syndrome at short term but does not suppress the pathergy reaction and the cutaneous response to intradermally injected monosodium urate crystals: a double blind placebo controlled trial. 10<sup>th</sup> International Conference on Behçet's Disease; Berlin-Germany, 27-29 June 2002.
- Evereklioglu C. Managing the symptoms of Behçet's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(2):317-28.
- Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 1989 20;1(8647):1093-6.
- Sloper CM, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus (FK506) in the treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine. *Ophthalmology* 1999;106(4):723-8.
- Kotter I, Vonthein R, Zierhut M, et al. Differential efficacy of human recombinant interferon-alpha2a on ocular and extraocular manifestations of Behçet disease: results of an open 4-center trial. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33(5):311-9.
- Benamour S, Zeroual B, Alaoui FZ. Joint manifestations in Behçet's disease. A review of 340 cases. *Rev Rhum Engl Ed* 1998;65(5):299-307.
- Hamuryudan V, Moral F, Yurdakul S, et al. Systemic interferon alpha 2b treatment in Behçet's syndrome. *J Rheumatol* 1994;21:1098-100.
- Akman-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroglu P, Gurvit H, Yurdakul S, Yazici H, et al. Seven-year follow-up of neurologic involvement in Behçet syndrome. *Arch Neurol* 1996;53(7):691-4.
- Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. The management of Behçet's syndrome: how are we doing? *Clin Exp Rheumatol* 1999;17(2):145-7.
- Koc Y, Gullu I, Akpek G, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992;19(3):402-10.
- Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, et al. Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol* 1994;33:48-51.
- Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamani PG. Behçet's Disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:197-217.

**Yazışma Adresi:** Dr. Erkan ALPSOY  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD, ANTALYA



# Alopesi Areatada Tedavisinde Algoritmik Yaklaşım

Zafer KURUMLU\*, Engin SEZER\*\*

\* Prof.Dr., GATA Dermatoloji AD,

\*\*Uz.Dr., GATA Dermatoloji AD, ANKARA

Alopesi areata, saç folikülleri ve kimi zaman tırnak tutuluyula birlikte seyreden, skarsız saç kaybı ile karakterize, kronik inflamatuvar bir hastalıktır.<sup>1,2</sup> Kıl foliküllerine yönelen T-lenfositlerle ilişkili organa özgü bir otoimmün hastalık olduğu düşünülmektedir. Çevresel faktörlerin ve genetik predizpozisyonun hastalığı başlattığı yönünde görüşler olmasına rağmen, etiyopatogenez hala bilinmemektedir. Alopesi areatanın, tip 1 diabetes mellitus, tirodit, perniyöz anemi gibi otoimmün hastalıklarla birlikteliği otoimmünitenin etiyopatogenezde rol alabileceğini düşündürmektedir.<sup>3-5</sup>

Alopesi areata ırk, cins ve yaş ayırımı yapmadan herkeste görülebilmekle birlikte, hastaların çoğunu genç erişkinler oluşturur. Normal popülasyonda %0.1 oranında gözlenirken, dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların yaklaşık %1-2'sinde görülür. Olguların %80'inde 1 yıl içinde spontan regresyon gözlenirken, %14-25'inde alopesi totalis ve %10'un altında ise alopesi üniversalise ilerleme gösterir. Çocukluk çağında erken başlangıç ve saçlı deride periferik tutulumla seyreden ofiazis başlıca kötü prognostik faktörleri oluşturur.<sup>6-8</sup>

## Alopesi Areatada Klinik Bulgular

Hastalar çoğunlukla ani saç kaybı yakınması ile hekimlere başvurur. Alopesi areatada saçlı deri veya vücutta kıl folikülü bulunan herhangi bir alanda sınırları belirgin, yuvarlak veya oval, yama tarzında alopesik lezyonlar saptanır. Kıvrık ve kısa kıl şaftlarıyla karakterize 'ünlem işareti bulgusu' lezyon sınırlarında sıklıkla göze çarpar. Saç kaybı çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte, hafif ve orta şiddetli kaşıntı, hassasiyet, yanma hissi, veya ağrıyla seyreden parestezi olguların bir kısmında görülebilir.

Alopesi areata, tutulum şekline göre alt gruplara ayrılmaktadır. En sık rastlanılan yama tarzı alopesi areatada yuvarlak veya oval saç kaybı gözlenir. Ofiazis tipi, parieto-temporo-okspital bölgede, saç çizgisi ile derinin birleşim yerinde görülen formudur. Ofiazis inversus tipi ise fronto-parieto-temporal bölgeyi tutan band tipi dökülmenin olduğu nadir görülen formudur. Retiküler alopesi areata,

retiküler şeklinde saç dökülmesi görülür. Diffüz tipte, tüm saçlı deride saç yoğunluğunda yaygın azalma vardır.<sup>2,6-8</sup>

İkeda ve ark. Japonyada yaklaşık 2000 alopesi areata olgusunun öykülerini dikkate alarak alopesi areatanın 4 değişik tipi olduğunu bildirmiştir:

**\*Tip 1;** en sık görülen, karakteristik plaklar halinde olan, iyi prognoze sahip, aile hikayesi olmayan tiptir. %83 oranında görülür. Alopesi totalise dönüşme riski %6'dan azdır. Başlıca 20-40 yaş arasında görülür.

**\*Tip 2;** atopi ile ilişkilidir. Olgularda, astım, allerjik rinit ve atopik dermatit hikayesi vardır. Hastalık daha uzun sürer ve mevsimsel özellik gösterebilir. Yuvarlak veya retiküler tarzda dökülme vardır. Başlangıç çoğunlukla çocukluk çağında olur ve olguların yaklaşık %75'inde alopesi totalis gelişebilir. %10 oranında görülür.

**\*Tip 3;** (prehipertansif tip) olguların hastalığı devamlılık arzeder ve retiküler tüpte saç dökülmesi vardır. Ailesinde %95 oranında hipertansiyon hikayesi vardır. Alopesi totalis olguların %39'unda görülür. Sıklığı %4'dür.

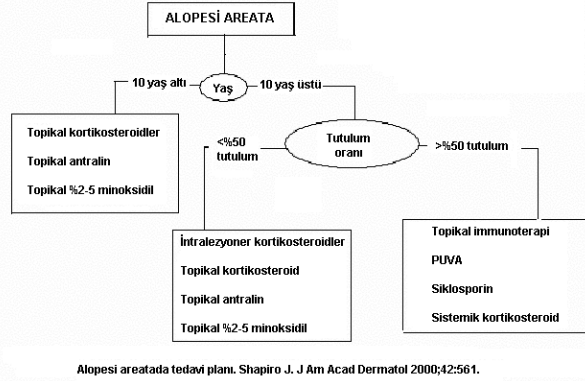
**\*Tip 4;** kombine tip olarak kabul edilir. Olgularda bazı endokrinolojik distorsiyonlar da bulunur. %3 oranında görülür. Lezyonlar, yuvarlak, retiküler ya da ofiazisi şeklinde olabilir. 40 yaş üzerinde ve uzun süreli olarak gözlenir. %10 oranında alopesi totalise ilerleyebilir.

## Alopesi Areatada Tedavisinde Algoritmik Yaklaşım

Alopesi areatada standart bir tedavi yaklaşımı olmaması ve klinik yanıt oranlarında çalışmalar arasında farklılıklar görülmesine rağmen, hastanın yaşı, tutulum oranı, prognostik faktörler ve mevcut hastalık öyküsü (hipertansiyon, diabetes mellitus vb.) tedavinin belirlenmesinde rol oynamaktadır (Tablo 1).

### Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler alopesi areata tedavisinde sıklıkla kullanılmakla birlikte etkinlikleri tartışmalıdır. Yazarların çoğu monoterapi olarak topikal kortikosteroid-

**Tablo 1.** Alopesi areata tedavisinde algoritmik yaklaşım

lerin anlamlı etkilerinin olmadığı görüşündedir. 70 hastalık bir seride yapılan randomize kontrollü çalışmada, %0.25 desoximetason krem formuyla, yama tarzında alopesi areatada plaseboya göre anlamlı sonuç alınmadığı bildirilmektedir.<sup>9</sup> Bununla birlikte Mancuso ve ark. çalışmasında, betametazon valerat köpük formülasyonu ile 3 aylık tedavi sonrasında, yama tarzında alopesi areatada bulunan olgularda %61 oranında klinik yanıt bildirmekte ve hafif-orta düzeyde alopesi areatalı olgularda ilk seçenek tedavi olarak görmektedir.<sup>10</sup> Pascher ve Leyden çalışmalarında topikal kortikosteroidlerin alopesi totalis ve universalis tedavisinde etkili olmadığını bildirmişlerdir.<sup>11</sup> En sık görülen yan etkiler folikülit ve uzun dönem kullanımda gözlenen yerel atrofidir.

Intralezyonel triamcinolone acetonide gibi depo etkili kortikosteroid enjeksiyonları ile olguların bir kısmında iyi klinik sonuçlar elde edilmektedir. Porter ve ark çalışmasında alopesi areatalı 17 olguda intralezyonel triamcinolone acetonide enjeksiyonu yapılan alanlarda, %64 oranında klinik yanıt sağlayarak, etkinliğin 9 ay süreyle devam ettiğini bildirmiştir.<sup>11</sup> Bir diğer çalışmada 3 cm.den küçük 5 veya daha az sayıda yama tarzında lezyonu bulunan olgularda, aylık triamcinolone enjeksiyonları ile yaygın tutulum saptanan olgulara oranla daha yüksek yanıt oranı bildirilmektedir.<sup>12</sup> Bu tedavi yöntemi daha çok sınırlı tutulum gösteren yama tarzında alopesi areata ve kaşlar gibi kozmetik olarak önem kazanan lokalizasyonların tedavisinde önerilir. İğne içermeyen jet enjeksiyonlar da alopesi areata tedavisinde yer almaktadır. Yapılan çalışmada Porto Jet cihazı ile 1 ay arayla yapılan 3 enjeksiyon sonrasında olguların %62'sinde düzleşme saptanmıştır.<sup>11</sup> Saç büyümesi genellikle tedavinin ilk 3 ayında gözlenir, eğer 6 ayın sonunda kozmetik iyileşme sağlanmazsa tedavinin sonlandırılır. Enjeksiyon tekniğine de bağlı olarak yerel atrofi gelişirse de çoğunlukla birkaç ay içinde regresyon gösterir. Göze yakın enjeksiyonlarda katarakt ve glokom riski yö-

nünden dikkatli olunmalıdır. İntralezyoner kortikosteroid enjeksiyonları, hızla gelişen progresif alopesi ve yaygın tutulumda uygun bir tedavi seçeneği değildir.

Sistemik kortikosteroidler, hızla gelişen ve saçlı derinin %50'sinden fazla tutulum gösteren olgularda tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Primer olarak immunosupresif mekanizmayla tedavide yer alsa da, saç folikülleri üzerinde direkt etkisi olduğu da düşünülmektedir. 40 mg oral prednizolon ile başlanarak 6 haftada azalan dozlarda tedavi uygulanan hasta grubunda %30-47 oranlarında klinik yanıt gözlenmiştir.<sup>13</sup> Perriard ve ark. şiddetli alopesi areatalı olgularda pulse doz metilprednizolone ile yaptığı çalışmada, 3 gün süreyle 2X250 mg/gün intravenöz metilprednizolon tedavisi sonrası 6 aylık takipte olguların %66'sında kozmetik olarak kabul edilir düzeyde klinik yanıt elde etmiştir.<sup>14</sup> Majör komplikasyon gelişmeksizin tedaviyi iyi tolere eden hastalarda, 1 yılın üzerinde stabil kontrol sağlanmamıştır. 4 hafta ara ile oral 300 mg/gün dozunda prednizolon ile pulse tedavi uygulanan bir diğer çalışmada ise 9 aylık tedavi sonrasında 9 aylık takipte %42 oranında başarı elde edilmiştir.<sup>15</sup>

Uzun dönemde potansiyel yan etkileri hipertansiyon, katarakt, diabetes mellitus ve kilo alımıdır. Tedavi öncesi ve sonrası kan basıncı, kilo ölçümü ve oftalmik fonksiyonların takibi önem kazanmaktadır. Sonuçların sürekliliği için gerekli dozun genellikle yüksek olması ve potansiyel yan etkileri nedeniyle olguların çoğunda oral prednizolonun sürekli kullanımı uygun bir tedavi seçeneği değildir.

### Topikal İmmunoterapi

Topikal sensitize edici ajanlar ilk kez 1976'da, yaygın alopesi areatalı 2 hastada difensipron tedavisi ile başarılı sonuçların alınması ile kullanılmaya başlanılmıştır.<sup>11,16</sup> Özellikle tedaviye dirençli ve yaygın alopesi areata olgularında difensipron (DPCP), skuarik asit dibütilester (SADBE) ve dinitroklorobenzen (DNCP) ile yapılan çalışmalar mevcuttur. DNCP ilk kullanılan topikal sensitizan ajan olmakla birlikte *Salmonella typhimurium* suşlarında mutajenik etkisinin saptanması nedeniyle pratik uygulamadan kaldırılmıştır.<sup>16</sup>

Topikal immunoterapi ajanlarının etki mekanizmasıyla ilgili yapılan histopatolojik çalışmalarda tedavi sonrası alopesi areata etiopatogenezinde rol alan yoğun T-lenfosit infiltrasyonunun peribulber bölgeden interfoliküler alana kaydırıldığı gösterilmiştir.<sup>2</sup> Antijenik yarışma teorisine göre topikal immunoterapi ile sağlanan nonspesifik T-hücre infiltrasyonu, saçla-ilişkili antijene karşı gelişen otoimmün reaksiyonu inhibe ederek etkinlik sağlamaktadır. Yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda peribulber CD4/CD8 lenfosit oranında azalma gözlenmiştir.<sup>17</sup> Tedavi sonrası klinik yanıt gözlenen olgularda minyatür görünümdeki kıl foliküllerinin normal boyuta ulaştığı saptanmıştır.

### Difensipron (DPCP)

Difensipronun 1972'den beri potent kontakt alerjen özelliği bilinmektedir. Difensipron 1983'de ilk kez Happle ve ark. tarafından yaygın alopesi areatalı olgularda %67 klinik yanıt oranıyla tedavide kullanılmıştır (Tablo 2).<sup>18</sup> Mutajenik özelliği olmayan kimyasal ajanın, günümüze dek bilinen çapraz reaksiyonu bulunmamaktadır. Toz formunda temin edilen difensipron, aseton içinde hazırlandığında raf ömrü minimum 6 aydır.

#### Tedavi tekniği

Sensitizasyon için aseton içerisinde %2 solüsyon formu ile hazırlanan difensipron, tercihan önkol, sırt ve saçlı deride 10-16 cm<sup>2</sup> lik alana pamuk uçlu aplikatör ile uygulanır. Sensitizasyon sonrası 2. hafta sonunda saçlı deride tek taraflı olmak üzere artan titrasyonlarda topikal tedaviye başlanır. (Sırasıyla %0.001, %0.01, %0.25, %0.1, %1 ve %2 konsantrasyonlarında). Uygulama sonrası 48. saatte vezikül gelişimi olmadan tolere edilebilir eritem ve skuamın gelişmesi sağlanmalıdır. Difensipron 48 saat saçlı deride bırakılmalıdır. Bu dönemde hastalara saçlarını yıkamaları ve güneş ışığı ile etkinlikte azalma nedeniyle şapka veya peruk kullanılmaları önerilir. Uykuyu bölecek düzeyde kaşıntı ve retroaurikuler lenf nodüllerinde genişleme tedavinin etkinliği için gereklidir ve hastalara gerekli açıklamalar yapılmalıdır.<sup>19</sup> Birer hafta aralarla artan konsantrasyonlarda tedaviye devam edilir. Vezikül, bül ve ödeme neden olan şiddetli ekzematize yanıtın geliştiği durumlarda tedaviye 1 hafta ara verilir ve bir önceki konsantrasyondaki dozla devam edilir. Tedavinin uygulandığı alanda saç uzaması elde edildiğinde diğer alanda da uygulamaya başlanır. Kozmetik olarak kabul edilir saç uzaması sağlanana kadar tedaviye devam edilir ve maksimum yanıt ulaşıldığında uygulama sıklığı azaltılır. İlk sonuçlar 8-12 haftada gözlenir ve yanıt alınan olgularda ortalama 6-12 ayda kozmetik olarak kabul edilebilir saç büyümesi sağlanır.<sup>2</sup>

Tedaviye dirençli alanlarda aylık intralezyoner 5-10 mg/ml triamcinolone asetonide enjeksiyonlarıyla sinerjistik etki elde edilebilmektedir.<sup>2</sup> Difensiprona tolerans gelişmesi, %2'lik konsantrasyonlarda uygulamaya rağmen yeterli dermatitin gelişmemesi durumudur. Yapılan çalışmalarda tedavi sırasında %5.8-12.5 oranlarında tolerans gelişimi bildirilmektedir.<sup>20</sup> 1 ay süreyle 1gr/gün dozunda simetidin tedavisiyle sensitizasyonun tekrar kazanabileceğiyle ilgili çalışmalar bulunsun da, yakın zamanda yapılan çalışmalarda mevcut tedaviye yanıt alınmadığı bildirilmektedir.<sup>21,22</sup>

Difensipronun güneş ışığı ile kolay degradasyonu nedeniyle koyu renkli cam şişede ve buzdolabında muhafaza edilmelidir. Pamuk uçlu aplikatörle uygulama yalnızca doktor ve hastane personeline yapılmalı ve kontakt dermatit riski nedeniyle işlem sırasında sağlık personeli eldiven giymelidir. Gebelerde difensipron ile topikal

**Tablo 2.** DPCP tedavisi klinik yanıt oranları

Araştırmacı	Hasta Sayısı	Kozmetik Kabul Edilebilir Saç Büyümesi Oranı
Wiseman (2001)	148	%77.9
Van der Steen (1991)	139	%50.4
Weise (1996)	105	%48
Schuttelaar (1996)	26 (çocuk hasta)	%32
MacDonald Hull (1991)	12 (çocuk hasta)	%33
Ochsendorf (1988)	27	%37
Happle (1983)	27	%68

**Tablo 3.** DPCP tedavisinde nüks oranları

Araştırmacı	Hasta Sayısı	Takip Süresi	Nüks Oranı
MacDonald-Hull (1991)	12	6 ay	%13 tam saç kaybı %50 kısmi saç kaybı
Hatzis (1986)	35	6-24 ay	%55 saç kaybı
Schuttelaar (1996)	26	6 ay	%50 saç kaybı
Shapiro (1993)	15	12 ay	%65 total saç kaybı

immunoterapi kontrendikedir ve gebelik çağlarındaki kadınlarda uygun kontrasepsiyon sağlanmalıdır.

#### Tedavi sonuçları

Kozmetik olarak kabul edilebilir saç büyümesinde %32-78 arasında başarı oranları bildirilmektedir.<sup>18,22,23</sup> Çocuklarda ise bu oran daha düşüktür ve %32-33 oranlarında seyretmektedir.<sup>24,25</sup>

Gordon ve ark.'nın 48 hastada topikal difensipron tedavisi sonrası 3 yıllık takiplerinde olguların %75'inde %90 ve üzerinde; %25'inde ise %40-90 oranında saç kaybı tanımlamıştır.<sup>26</sup> Bu çalışma tedaviye dirençli ve yaygın alopesi areata olgularında topikal immunoterapi ile iyi sonuçlar alınmakla birlikte, tedavinin kesilmesiyle uzun dönemde nüks oranının yüksekliğini ortaya koymaktadır (Tablo 3).

Topikal difensipron immunoterapisi ve %5 topikal minoksidil kombinasyonunun sinerjistik etkisinin olmadığı gözlenmiştir.<sup>27</sup>

#### Yan etkiler

Şiddetli ve inatçı kontakt dermatit, bül, otosensitizasyon sık görülen yan etkiler olmakla birlikte topikal ve sistemik sistemik kortikosteroidler ve oral antihistaminiklerle yeterli yanıt alınabilmektedir. Daha az sıklıkla postenflamatuvar hiperpigmentasyon ve yama tarzı hipopigmentasyon (konfeti diskromi) gelişebilmekle birlik-

te çoğunlukla tedavi sonrası 1 yıl süresince spontan regresyon gözlenir.

Ürtiker, vitiligo, eritema multiforme-benzeri lezyonlar, ateş ve artralji ile seyreden sistemik semptomlar bildirilen ender yan etkilerdendir. 20 yıl süreli takiplerde bildirilen uzun dönemli yan etki bulunmamaktadır.<sup>16,28,29</sup>

### Skuarik asit dibütilester (SADBE)

Doğal çevrede bulunmayan, diğer kimyasallerle reaksiyon göstermeyen SADBE, kuvvetli topikal sensitizasyon özelliğiyle ideal immünojen yapıda olmasına rağmen difensipron gibi asetonda stabil değildir ve daha pahalıdır. Yapılan testlerde mutajenik özelliği bulunmadığı gösterilmiştir.<sup>30-32</sup>

### Tedavi tekniği

Aseton içindeki %3 SADBE solüsyonu kol bölgesinde 1 cm<sup>2</sup>'lik alana uygulanarak sensitizasyon sağlanır. 2 hafta sonra %0.0003 ile %0.3 konsantrasyonları arasında patch test yapılarak ekzematöz reaksiyon sağlanan minimal konsantrasyon belirlenir. Sonrasında 1 hafta aralarla artan konsantrasyonlarda uygulamalar yapılır (%0.0003, %0.003, %0.03, %0.3, %3).

Uygulamada difensipron tedavisine benzer şekilde 2-3 gün süreyle şiddetli iritasyona neden olmayacak düzeyde eritem, skuam ve kaşıntı oluşumu sağlanır.

Tedaviye 3 aylık periyotta stabil saç uzaması sağlanana kadar devam edilir. Sonrasında 3 ay süreyle 2 hafta aralarla ve 6 ay süreyle aylık uygulamalarla tedaviye devam edilmesi önerilir.

### Tedavi sonuçları

SADBE topikal immunoterapisi ile %29-87 oranında başarı sonuçları bildirilmektedir (Tablo 4).<sup>31,33,34</sup>

### Yan etkiler

Bül, lenfadenopati, uygulama sonrası geçici perioral yanma, otosensitizasyon, primer sensitizasyon bölgesinde inatçı kontakt dermatit (nadir), generalize pruritus, lökoderma, kserozis, lokal ödem, saçlı deride folikülit, ateş ve artralji gibi sistemik semptomlar bildirilen yan etkilerdendir.<sup>31,35</sup>

### Topikal immunoterapide prognostik faktörler

Geniş hasta gruplarında yapılan istatistiksel çalışmalarda başlangıç yaşı, başlangıç süresi, tırnak değişikliği ve alopesi areata klinik tipi topikal immunoterapiye verilen yanıtın belirlenmesinde önem kazanmaktadır.<sup>36</sup>

Weise ve ark. çalışmasında tırnak değişikliği olmayan olgularda %86 oranında yanıt alınırken, tırnak değişikliği olanlarda bu oran %52 olarak bildirilmiştir. Tedaviye yanıt alınan olgularda ortalama hastalık süresi 4 yıl iken, alınmayan olgularda 11 yıl olarak belirlenmiştir. Tedaviye yanıt alınan grupta ortalama başlangıç yaşı 25.3 iken, alı-

**Tablo 4.** SADBE tedavisi klinik yanıt oranları

Araştırmacı	Hasta Sayısı	Kozmetik Kabul Edilebilir Saç Büyümesi Oranı
Micali (1996)	137	%64
Hapzka (1980)	53	%87
Orecchia (1994)	28	%54
Valsecchi (1986)	45	%55
Caserio (1987)	18	%29

namayan grupta 19.3 olduğu bildirilmektedir. Alopesi areata klinik tipi de tedaviye cevabın belirlenmesinde önem kazanmaktadır. Topikal immunoterapiye yanıt alınmayan grupta %49 oranında alopesi universalis, %24 oranında alopesi totalis ve %27 oranında alopesi areata lokalis bildirilirken yanıt alınan grupta oranlar sırasıyla %26, %18 ve %56 olarak belirlenmiştir.<sup>37</sup>

### Topikal Minoksidil

Antihipertansif ajan olarak da kullanılan minoksidil, saç büyümesini indükleyici özelliği bulunan biyolojik yanıt düzenleyicidir.<sup>2,38</sup> İn vitro olarak minoksidilin kültüre edilen epidermal hücrelerinde proliferasyonu stimüle ettiği bilinmektedir. Minoksidilin alopesi areata'daki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, direkt foliküler etkisi olduğu düşünülmektedir. İn vitro olarak kültüre edilen fare saç foliküllerinde, DNA ve protein sentezini stimüle ettiği gösterilmiştir.<sup>39</sup> Khoury ve ark. çalışmasında topikal minoksidilin perifoliküler inflamatuvar infiltrat içeriğinde değişikliğe neden olmadığı ve immunomodülatuar etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir.<sup>40</sup> %1-5 solüsyonlarında kullanılan kullanılan topikal solüsyon formu ile %20-80 arasında klinik yanıt oranları bildirilmektedir. Tedaviye alınan yanıtın süresi çalışmaların çoğunda 8-12 hafta arasında değişmektedir.<sup>41-43</sup>

Weiss ve ark. çalışmasında %1 topikal solüsyon ile olguların %38'inden yanıt alınırken, %5'lik formda bu oranın %81'lere kadar çıktığı bildirilmektedir.<sup>44</sup> Alopesi areatanın yaygınlığı da topikal minoksidil tedavisinin başarı oranında rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda alopesi totalis ve alopesi universalis tedavisinde etkisiz olduğu bildirilmiştir.<sup>2</sup> Bununla birlikte Price ve ark. çalışmasında %50'nin üzerinde saç tutulumu olan alopesi areatalı olgularda 1 yıl süreyle %3 topikal minoksidil oklüzyon tedavisi ile kozmetik olarak kabul edilebilir saç büyümesi oranında plaseboya göre anlamlı sonuçlar bildirmektedir.<sup>42</sup> 3 yıl süreli uzun dönem çalışmalarda, etkinliğin idamesi için tedaviye devam edilmesi gerektiği, tedaviye ara verildiğinde 4 hafta kadar kısa bir sürede saç kaybının gelişebileceği bildirilmektedir.<sup>45</sup>

Çocuk hastalarda bile güvenle kullanılan topikal minoksidilin geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalarda kan basıncı, kardiovasküler sistem, tam kan sayımı ve elektrolitler üzerinde etkisi olmadığı bildirilmiştir.<sup>46</sup> Lokal iritasyona neden olan kontakt dermatit tablosu ender olarak tedavinin sonlandırılmasına neden olmaktadır. Yüzde anormal kıl gelişimi, tanımlanan diğer bir yan etki olup, parmaklarla yada yastık kılıfı ile saçlı deriden yüze bulaş nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ancak tedaviye devam edilmesiyle birlikte bu etkinin azalarak kaybolduğu gözlemlenmiştir.<sup>45</sup>

### Fotokemoterapi (PUVA)

İlk kez 1974'de Rollier ve ark. alopesi areatalı bir olguda, 8-MOP ve doğal güneş ışığı ile saç büyümesinin indüklendiğini gözlemlenmiştir. 1978 yılında 5 hastada olumlu sonuçların gözlemlenmesiyle birlikte alopesia areatada PUVA tedavisi ile ilgili çalışmalara hız verilmiştir.<sup>46</sup>

PUVA tedavisinin alopesi areatada primer iritan etkisinden çok fotoimmünolojik etkisi olduğu düşünülmektedir. PUVA'nın dolaşımında ve ciltte yardımcı T-lenfosit redüksiyonuna neden olduğu bilinmektedir. Alopesi areatada primer immünolojik mekanizmanın peribulber mononükleer hücre infiltrasyonu olması nedeniyle, T-hücre fonksiyonunu baskılayarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Bunun yanında saç foliküllerindeki Langerhans hücrelerinde supresyon etkisinin bulunduğu gösterilmiştir.<sup>47</sup>

Sistemik ve topikal tedavi modaliteleriyle erken dönemde iyi sonuçlar elde edilse de geniş hasta gruplarında, uzun dönemli takiplerde hastalık seyrinde önemli etkisinin olmadığı bildirilmektedir.<sup>47,49</sup> Dolaşımdaki T-lenfositlerinde de supresyon sağlaması nedeniyle sistemik PUVA tedavisinin, lokal uygulamaya göre daha etkili olduğu bilinmektedir.<sup>50</sup>

Yapılan çalışmalarda kozmetik olarak kabul edilebilir yanıt oranları %20-53 arasında değişmektedir (Tablo 5).<sup>47,48,50</sup>

Haftada 2-3 seans olmak üzere tedaviye alınan hastalarda ilk klinik yanıtlar, 20-40 seans arasında alınır ve maksimum etkinlik ortalama 1 yılda sağlanır. Taylor ve ark. çalışmasında PUVA tedavisi sonrası uzun süreli takipte, olguların yalnızca %15'inde etkinliğin devam ettiğini bildirmiştir.<sup>51</sup> Topikal PUVA tedavisinde; 8-MOP'in %0.1-1 alkol solüsyonunun boya tarzında saçlı deriye tatbikinden sonra 1-1.5 J/cm<sup>2</sup> UVA dozuyla uygulamaya başlanır ve hasta toleransına göre 2-6 seansta bir 0.5 J/cm<sup>2</sup> doz artımı yapılır. Fototoksisteden kaçınmak için tedavi sonrası hastalara, saçlı derinin yıkanması ve ultraviyole ışından korunmaları önerilir. Yakın zamanda geliştirilen PUVA-türban tekniğinde ise 8-MOP'in 37 °C suda %0.0001'lik konsantrasyonu ile ıslatılan havlu saçlı deriye uygulanarak, hasta 20 dakika sonra UVA tedavisine alınır. Mevcut teda-

**Tablo 5.** PUVA tedavisi klinik yanıt oranları

Araştırmacı	Hasta Sayısı	Saç Büyüme Oranı	Klinik Yanıt Oranı
Healy (1993)	102	>%90	%53
Lassus (1984)	76	>%60	%43
Larko (1983)	40	%100	%20
Claudy (1983)	23	>%90	%48
Mitchell (1985)	22	>75	%36

vi yönteminin, düşük 8-MOP konsantrasyonu nedeniyle daha az fototoksitete neden olduğu ve %67'lere varan klinik yanıt oranıyla etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.<sup>52</sup> Konvansiyonel tedavilere yanıt alınmayan 30 seans PUVA tedavisi ile vellus kıllarının gözlenmediği olgularda siklosporin, sistemik steroid ve antralin ile kombine tedavi seçeneklerine başvurulabilir. Furanochromone grubunda fotosensitizan özellikte olan ve psoralen kimyasal yapısına benzerlik gösteren 'Khellin' ve UVA tedavisiyle, psöriazis ve vitiligo tedavisinde olduğu gibi alopesi areatada da %50'ye varan başarı oranları bildirilmektedir. %2 khellin solüsyonunun topikal uygulaması sonrası UVA tedavisine alınan olgularda bugüne kadar fotosensitivite gözlenmemiştir.<sup>53</sup>

Sonuç olarak uzun dönemde yüksek relaps oranları, fotoyaşlanma, pigmenter değişiklikler ve muhtemel fototoksik etkileri nedeniyle PUVA, alopesi areatada çok tercih edilen bir tedavi seçeneği olarak görülmemektedir.

### Siklosporin A

Siklosporin A'nın alopesi areata gibi T-hücre-yönlenimli cilt hastalıklarında etki mekanizması, T-hücre aktivasyonunun spesifik inhibisyonuna dayalıdır. T-hücrelerindeki immünofilinlere bağlanarak, interleukin-2 (IL-2) transkripsiyonunda önemli rol oynayan calcineurin enziminin inhibisyonuna neden olur. Dolayısıyla siklosporin T-hücre büyüme faktörü olarak da bilinen IL-2 ve interferon gamma üretimiyle birlikte primer yardımcı T-lenfosit aktivasyonunu inhibe eder. Yine yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda siklosporin tedavi sonrası, saç foliküllerinde interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ekspresyonunun azaldığı ve T-hücre infiltrasyonunun önlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir.<sup>54,55</sup> Siklosporin, konvansiyonel tedaviye dirençli ve kötü prognostik faktör saptanan hastalarda uygun bir tedavi seçeneği olabilir.

İlk kez Gupta ve ark. şiddetli alopesi areatalı olgularda 6 mg/kg/gün dozunda siklosporin ile 3 ay süreyle yaptığı çalışmada, %50 oranında klinik yanıt sağlamıştır ancak tedavinin bırakılmasından 3 ay sonra olguların tümünde nüks gözlenmiştir.<sup>56</sup> 6-12 ay süreyle 5 mg/kg/gün dozunda

oral siklosporin ile yapılan bir diğer çalışmada olgularda %70 oranında klinik yanıt sağlanmıştır.<sup>57</sup>

Oğuz ve ark. çalışmasında, oral siklosporin ve sistemik kortikosteroid kombine tedavisiyle olguların %29'unda kozmetik olarak kabul edilebilir saç büyümesi gözlenmiştir, ancak yalnızca siklosporin A tedavisi alan hasta grubuna göre atak sıklığı bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.<sup>58</sup> Shapiro ve ark. çalışmasında 24 hafta süreyle 2.5 mg/kg/gün dozunda siklosporin A ve 5 mg/gün dozunda sistemik kortikosteroid ile kombine çalışmada, tedavinin bırakılmasından sonra 6 ay süreyle yanıt alınan olguların hiçbirinde nüks gözlenmemiştir.<sup>59</sup>

Topikal siklosporin ile yapılan çalışmalarda klinik yanıt alınamaması, mevcut formun yetersiz cilt penetrasyonuna bağlanmaktadır. Siklosporinin dermal penetrasyonunu sağlamak amacıyla oligoarginine taşıyıcısı ile yapılan faz II çalışmalara devam edilmekte olup, yakın gelecekte klinik çalışmalara başlanacaktır.

Siklosporin A tedavisi ile ilgili yan etkiler hipertrikoz, hipertansiyon, nefropati, gingival hiperplazi, flushing, diare, miyalji ve başağrısıdır.<sup>55</sup>

### Antralin

Antralin'in alopesi areatadaki etkinliği yeterince bilinmemekle birlikte immunomodülatuar özellikte olduğu düşünülmektedir. Kısa-kontakt tedavisi olarak da bilinen yöntemde, %0.5-1 konsantrasyonlarında antralin krem formu 20-60 dakika süreyle saçlı deride bırakılarak, tercihan çinko prythion içeren şampuanla yıkanır. Kozmetik olarak kabul edilir düzeyde klinik yanıt alınması için en az 6 ay süreyle tedaviye devam edilmesi gerekmektedir.<sup>60</sup>

Antralin tedavisiyle ilgili kontrollü çalışmaların bulunmaması, etkinliğin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Yapılan çalışmalarda klinik yanıt oranı %18-25 arasındadır.<sup>61,62</sup>

Yan etkiler ciltte iritasyon, skuam, folikülit ve bölgesel lenfadenopatidir. Bununla birlikte daha küçük miktarda ilaç tatbik edilerek veya daha kısa temas süreli ilaç kullanımı ile iritasyon etkisi minimize edilebilir. Hastalar antralinin göze temas etmemesi, güneşten korunulması, deri ve elbiselerde leke oluşturmaya yönünden uyarılmalıdır. Topikal antralin tedavisi çocuk hastalar için ve sınırlı tutulum gösteren yama tarzında alopesi areatada uygun bir tedavi seçeneğini oluşturur.

### Kombine Tedaviler

Monoterapiyle tedaviye yanıt alınamayan olgularda ve sinerjistik yanıt sağlanabilmesi için kombine tedavi yöntemlerine başvurulabilir.

Saçlı deride %50'den az tutulumu olan olgularda yapılan bir başka çalışmada, 20 mg/gün dozunda oral

prednizolonun aylık intralezyoner triamcinolone acetonide enjeksiyonu veya topikal %5 minoksidil kombinasyonlarının, yalnızca oral kortikosteroid tedavisinden daha etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>63</sup>

Çocuk hasta grubunda yapılan bir çalışmada, topikal %0.025 clobetasol propionate, 100 mg/gün zinc aspartate ve 20 mg/gün biotin kombinasyonu ile topikal ve sistemik yan etki oluşmaksızın yüksek başarı oranları bildirilmektedir.<sup>64</sup>

Topikal minoksidil tedavisinin, topikal antralin ile sinerjistik etkisi olduğu gösterilmiştir. Fiedler ve ark. çalışmasında %5 topikal minoksidil ve %0.5 antralin tedavisine ayrı ayrı yanıt vermeyen olgularda 24 haftalık kombine tedavi rejimiyle %76'lere varan başarı oranları bildirilmektedir.<sup>65</sup>

Antralin ve UVB kombine tedavisi de alopesi areatada sinerjistik etkilerini gözlemlediğimiz bir tedavi yöntemidir. Morita ve ark. tarafından topikal SADBE tedavisine yanıt alınamayan alopesi areatalı 14 olguda, kuru buz kriyoterapisi, alkaloid derivesi cepharantin, parasempatomimetik ajan carporium klorid ve SADBE topikal immunoterapisi kombinasyonu ile %43 oranında başarılı klinik yanıt bildirilmektedir.<sup>66</sup>

### Alopesi Areata Tedavisinde Psikiyatrik Yaklaşım

Alopesi areata etiopatogenezinde mental stresin rolü uzun zamandır bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda alopesi areatalı olgularda major depresyon, sosyal fobi ve generalize anksiyete bozukluklarını içeren psikopatoloji prevalansının, topluma oranla yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>67</sup> Anamnez bulguları ve psikiyatrik konsültasyonlarla, psikiyatrik patoloji tespit edilen hastalarda, antidepresan ve/veya benzodiazepin tedavisi ile olumlu sonuçlar elde edilebilmektedir. Alopesi areata ve psikiyatrik komorbidite saptanan olgularda, SSRI grubu antidepresanlardan fluoksetin, citalopram ve paroksetin ile yapılan çalışmalarda saç kaybıyla gerilemeyle birlikte, psikiyatrik semptomlarda da iyileşme gözlenmiştir.<sup>68,69</sup>

### Kriyoterapi

Kriyoterapi, lokalize ve uzun süreli öykü vermeyen hastalarda, kullanımı kolay ve güvenli bir tedavi yöntemidir.

Aksakal ve ark. çalışmasında, açık sprey yöntemiyle 5-10 saniye süreyle, çift donma- erime siklusu tekniği uygulanarak olguların %75'inde klinik yanıt bildirilmektedir. Başlangıç süresi 6 ayın altındaki olgularda bu oran %84 olarak belirlenmiştir.<sup>70</sup> Akyol ve ark.; 2-3 saniye süreli çift donma-erime siklusu içeren uygulamaları sonrasında %77 oranında tam ve kısmi iyileşme sağlamıştır.<sup>71</sup> 123 hastada ağrı ve bül oluşumuna yol açacak kadar şiddetli sprey metodu uygulamasında %51 oranında klinik yanıt elde edilmiştir.<sup>72</sup>

### Sülfasalazin

Sülfasalazin; sülfonamid ve salisilattan derivate edilen antiinflamatuvar bir ajandır. İmmunosupresif ve immuno-modulatuar etkisini, inflamatuvar hücre kemotaksisi, sitokin ve antikor üretimi inhibisyonuyla gösterir.

Siklosporinin etki mekanizmasına benzer şekilde IL-2 üretimini inhibe ettiği gösterilse de klinik çalışmalarda, 3 gr/gün dozuyla olguların yalnızca %23'ünde başarılı sonuç elde edilmiştir.<sup>73</sup>

### Dapson

Yapılan bir çalışmada 100 mg/gün dapson tedavisiyle 6 aylık tedavi sonunda hastalarda %50 oranında klinik yanıt elde edilmiştir, ancak yan etkileri nedeniyle %54 oranında tedaviye son verilmiştir.<sup>74</sup>

### Topikal Nitrojen Mustard

Topikal nitrojen mustard; mikozis fungoides, histiositosis X ve multisentrik retikülohistiozis gibi dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan alkile edici ajandır. Arrazola ve ark. çalışmasında, topikal nitrojen mustard ile yama tarzı alopesi areatada %100 ve alopesi totaliste %33 oranında klinik yanıt bildirmektedir.<sup>75</sup> Potansiyel karsinojenik etkisi nedeniyle pratikte sık kullanılan bir tedavi seçeneğini oluşturmamaktadır.

### Lineer Polarize İnfrared Işık Tedavisi

600-1600 nm dalga boyu arasında subkutan dokuya penetrasyon gösteren infrared ışık tedavisi, ortopedi ve anesteziyolojide artralji ve nöralji tedavilerinde kullanılmaktadır. Kronik kutanöz ülser sağaltımında da kullanılan yöntemle, 15 olguda %46 oranında klinik başarı oranı bildirilmektedir. Tedavi sonrası 1 olguda gözlenen yerel sıcaklık hissi haricinde yan etki gözlenmemiştir.<sup>76</sup>

### Takrolimus, Pimekrolimus

IL-2 üretimini ve aktive T-hücre salınımını inhibe ederek immunosupresif etki gösteren takrolimus ve pimekrolimus ile, atopik dermatit gibi dermal ünitenin yüzeysel inflamatuvar hastalıklarında başarılı sonuçlar alınmaktadır. Alopesi areatada olgularda topikal formlarla yeterli sonuçların elde edilememesinin, derin yerleşimli inflamatuvar infiltrata penetrasyon gücüne bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>77</sup>

### KAYNAKLAR

1. Freyschmidt-Paul P, Happle R, McElwee KJ et al. Alopecia areata: treatment of today and tomorrow. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003;8(1):12-7.
2. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(4):549-66.
3. Seghal VN, Jain S. Alopecia areata: clinical perspective and an insight into pathogenesis. *J Dermatol* 2003;30(4):271-89.
4. Tan E, Tay YK, Goh CL et al. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore--a study of 219 Asians. *Int J Dermatol* 2002; 41(11):748-53.

5. Nanda A, Alsaleh QA, Al-Hasawi F et al. Thyroid function, autoantibodies, and HLA tissue typing in children with alopecia areata. *Pediatr Dermatol* 2002;19(6):486-91.
6. Dawber RPR, Berker da D. Disorders of hair. *Rook's Textbook of Dermatology*'de. Ed Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJJ ve ark. 6. baskı. Oxford. Blackwell scientific publications, 1998:2869-973.
7. Olsen EA. Hair disorders. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*'de. Ed. Freedberg IK, Eisen AZ, Wolff K ve ark. 5. baskı. Newyork, McGrawHill-Co, 1999:729-31.
8. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH. *Diseases of the hair. Dermatology*'de. 4. baskı. Berlin, Springer Verlag, 2000:1099-140.
9. Charuwichitratana S, Wattanakrai P, Tanrattanakorn S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0.25% desoximetasone cream. *Arch Dermatol* 2000;136(10):1276-7.
10. Mancuso G, Balducci A, Casadio C et al. Efficacy of betamethasone valerate foam formulation in comparison with betamethasone dipropionate lotion in the treatment of mild-to-moderate alopecia areata: a multicenter, prospective, randomized, controlled, investigator-blinded trial. *Int J Dermatol* 2003; 42(7):572-5.
11. MacDonald Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE et al. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003; 149(4):692-9.
12. Kubeyinje EP: Intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata amongst 62 Saudi Arabs. *East Afr Med J* 1994; 71(10):674-5.
13. Olsen Ea, Carson SC, Turney EA et al. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1992;128(11):1467-73.
14. Periard-Wolfensberger J, Pasche-Ko F, Mainetti C et al. Pulse of methylprednisolone in alopecia areata. *Dermatology* 1993; 187(4):282-5.
15. Sharma VK. Pulsed administration of corticosteroids in the treatment of alopecia areata. *Int J Dermatol* 1996;35(2):133-6.
16. Rokhsar CK, Shupavek JL, Vafai JJ. Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:751-61.
17. Happle R, Klein H, Macher E. Topical immunotherapy changes the composition of the peribulbar infiltrate in alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1986;278(3):214-8.
18. Happle R, Hausen BM, Wiesner-Menzel L. Diphencyprone in the treatment of alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1983;63(1):49-52.
19. Cotellessa C, Peris K, Caracciolo E et al. The use of topical diphenylcyclopropenone for the treatment of extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(1):73-6.
20. van der Steen P, Happle R. Topical immunotherapy of alopecia areata. *Dermatol Clin* 1993;11(3):619-22.
21. Orecchia G, Rabbiosi G. Treatment of alopecia areata with diphenylcyclopropenone. *Dermatologica* 1985;171(3):193-6.
22. van der Steen PH, van Baar HMJ, Perret CM et al. Treatment of alopecia areata with diphenylcyclopropenone. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:253-7.
23. Wiseman MC, Shapiro J, MacDonald N. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphenylcyclopropenone. *Arch Dermatol* 2001;137(8):1063-8.
24. Schuttelaar ML, Hamstra JJ, Plinck EP et al. Alopecia areata in children: treatment with diphenylcyclopropenone. *Br J Dermatol* 1996; 135(4):581-5.
25. Hull SM, Pepall L, Cunliffe WJ: Alopecia areata in children: response to treatment with diphenylcyclopropenone. *Br J Dermatol* 1991; 125(2):164-8.
26. Gordon PM, Aldridge RD, McVittie E et al. Topical diphenylcyclopropenone for alopecia areata: evaluation of 48 cases after 30 months' follow-up. *Br J Dermatol* 1996;134(5):869-71.
27. Shapiro J, Tan J, Ho V et al. Treatment of chronic severe alopecia areata with topical diphenylcyclopropenone and 5% minoxidil: a clinical and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1993;29(5 Pt 1):729-35.
28. Francomano M, Seidenari S. Urticaria after topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone. *Contact Dermatitis* 2002;47(5): 310-1.

29. Pericin M, Trueb RM. Topical immunotherapy of severe alopecia areata with diphenylcyclopropenone: evaluation of 68 cases. *Dermatology* 1998;196(4):418-21.
30. Morita K, Nakamuro M, Nagamachi M et al. Seventeen cases of alopecia areata: combination of SADBE topical immunotherapy with other therapies. *J Dermatol* 2002;29(10):661-4.
31. Caserio RJ. Treatment of alopecia areata with squaric acid dibutylester. *Arch Dermatol* 1987;123(8):1036-41.
32. Pardasani AG, Turner E, McMichael AJ. Squaric acid dibutylester: indications for use and efficacy in alopecia areata. *Arch Dermatol* 2001;137(7):970-2.
33. Micali G, Cicero RL, Nasca MR et al. Treatment of alopecia areata with squaric acid dibutylester. *Int J Dermatol* 1996; 35(1):52-6.
34. Valsecchi R, Cainelli T, Tornaghi A et al. Squaric acid dibutylester treatment of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 1985;10(3):233-8.
35. Tosti A, Guidetti MS, Bardazzi F et al. Long-term results of topical immunotherapy in children with alopecia totalis or alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35(2 Pt 1):199-201.
36. van der Steen PH, van Baar HM, Happel R et al. Prognostic factors in the treatment of alopecia areata with diphenylcyclopropenone. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(2 Pt 1):227-30.
37. Weise K, Kretzschmar L, John SM et al: Topical immunotherapy in alopecia areata: anamnestic and clinical criteria of prognostic significance. *Dermatology* 1996;192(2):129-33.
38. Fransway AF, Muller SA. 3 percent topical minoxidil compared with placebo for the treatment of chronic severe alopecia areata. *Cutis* 1988;41(6):431-5.
39. Buhl AE. Minoxidil's action in hair follicles. *J Invest Dermatol* 1991;96(5):73-4.
40. Koury EL, Price VH, Abdel-Salam MM et al. Topical minoxidil in alopecia areata: no effect on the perifollicular lymphoid infiltration. *J Invest Dermatol* 1992;99(1):40-7.
41. Shapiro J, Price VH. Hair regrowth. Therapeutic agents. *Dermatol Clin* 1998;16(2):341-56.
42. Price VH. Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987;16(3 Pt 2):730-6.
43. Vestey JP, Savin JA. A trial of 1% minoxidil used topically for severe alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1986;66(2):179-80.
44. Weiss VC, West DP, Fu TS et al. Alopecia areata treated with topical minoxidil. *Arch Dermatol* 1984;120(4):457-63.
45. Price VH. Topical minoxidil (3%) in extensive alopecia areata, including long-term efficacy. *J Am Acad Dermatol* 1987;16(3 Pt 2):737-44.
46. Clissold SP, Heel RC. Topical minoxidil. A preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in alopecia areata and alopecia androgenetica. *Drugs* 1987; 33(2):107-22.
47. Healy E, Rogers S. PUVA treatment for alopecia areata—does it work? A retrospective review of 102 cases. *Br J Dermatol* 1993; 129(1):42-4.
48. Mitchell AJ, Douglass MJ. Topical photochemotherapy for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1985;12(4):644-9.
49. Alabdulkareem AS, Abahusseini AA, Okoro A. Minimal benefit from photochemotherapy for alopecia areata. *Int J Dermatol* 1996;35(12):890-1.
50. Claudy AL, Cagnaire D. PUVA treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1983;119(12):975-8.
51. Taylor CR, Hawk JJ. PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: audit of 10 years' experience at St John's Institute of Dermatology. *Br J Dermatol* 1995;133(6):914-8.
52. Behrens-Williams SC, Leiter U, Schiener R et al. The PUVA-turban as a new option of applying a dilute psoralen solution selectively to the scalp of patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(2):248-52.
53. Trirungstasna O, Jerasutus S, Suvanprakorn P. Treatment of alopecia areata with khellin and UVA. *Int J Dermatol* 1993; 32(9):690.
54. Watanabe S, Mochizuki A, Wagatsuma K et al. Hair growth on nude mice due to cyclosporin A. *J Dermatol* 1991;18(12):714-9.
55. Gupta AK, Ellis CN, Cooper KD et al. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. A clinical and immunohistochemical analysis. *J Am Acad Dermatol* 1990;22(2 Pt 1):242-50.
56. Gupta AK, Ellis CN, Tellner DC et al. Cyclosporine A in the treatment of severe alopecia areata. *Transplant Proc* 1988;20(3 Suppl 4):105-8.
57. Ferrando J, Grimalt R. Partial response of severe alopecia areata to cyclosporine A. *Dermatology* 1999;199(1):67-9.
58. Oğuz O, Serdaroglu S, Kutlubay Z, Küçüköğlü S. Alopesi areatada siklosporinin yeri: Ne zaman ve nasıl? *Türkderm* 2000; 34(1):41-4.
59. Shapiro J, Lui H, Tron V et al. Systemic cyclosporine and low-dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: a clinical and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(1):114-7.
60. Tang L, Sundberg JP, Lui H et al. Old wine in new bottles: reviving old therapies for alopecia areata using rodent models. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003;8(2):212-6.
61. Fiedler-Weiss VC, Buys CM. Evaluation of anthralin in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1987;123(11):1491-3.
62. Nelson DA, Spielvogel RL. Anthralin therapy for alopecia areata. *Int J Dermatol* 1985;24(9):606-7.
63. Olsen EA, Carson SC, Turney EA. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1992;128(11):1467-73.
64. Camacho FM, Garcia-Hernandez MJ. Zinc aspartate, biotin, and clobetasol propionate in the treatment of alopecia areata in childhood. *Pediatr Dermatol* 1999;16(4):336-8.
65. Fiedler VC, Wendrow A, Szpunar GJ et al. Treatment-resistant alopecia areata. Response to combination therapy with minoxidil plus anthralin. *Arch Dermatol* 1990;126(6):756-9.
66. Morita K, Nakamura M, Nagamachi M et al. Seventeen cases of alopecia areata: combination of SADBE topical immunotherapy with other therapies. *J Dermatol* 2002;29(10):661-4.
67. Garcia-Hernandez MJ, Ruiz-Doblado S, Rodriguez-Pichardo A et al. Alopecia areata, stress and psychiatric disorders: a review. *J Dermatol* 1999;26(10):625-32.
68. Ruiz-Doblado S, Carrizosa A, Garcia-Hernandez MJ et al. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) and alopecia areata. *Int J Dermatol* 1999;38(10):798-9.
69. Cipriani R, Perini GI, Ramgini S. Paroxetine in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2001;40(9):600-1.
70. Aksakal AB, Akar A, Erbil H, Kurumlu Z. Kriyoterapi alopesi areata tedavisinde ilk seçenek tedavilerden birisi olabilir mi? *T Klin J Dermatol* 2000;10:184-7.
71. Akyol A, Alpsoy E, Yılmaz E, Başaran E. Alopesi areatada kriyoterapi ile elde edilen sonuçlar. XII. Prof. A. Lütü Tat Simpozyumu Serbest Bildiriler Kitabı. Ankara, 1995:123-9.
72. Lei Y, Nie Y, Zhang J et al. Effect of superficial hypothermic cryotherapy with liquid nitrogen on alopecia areata. *Arch Dermatol* 1991;127:1851-52.
73. Ellis CN, Brown MF, Voorhees JJ. Sulfasalazine for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(4):541-4.
74. Friedmann PS. Unsuccessful treatment of alopecia areata with dapsone. *Br J Dermatol* 1981;104(5):597-8.
75. Arrazola JM, Sendagorta E, Harto A et al. Treatment of alopecia areata with topical nitrogen mustard. *Int J Dermatol* 1985; 24(9):608-10.
76. Yamazaki M, Miura Y, Tsuboi R et al. Linear polarized infrared irradiation using Super Lizer is an effective treatment for multiple-type alopecia areata. *Int J Dermatol* 2003;42(9):738-40.
77. Thiers BJ. Topical tacrolimus: treatment failure in a patient with alopecia areata. *Arch Dermatol* 2000;136(1):124.

---

**Yazışma Adresi:** Dr. Zafer KURUMLU  
GATA Dermatoloji AD  
ANKARA



# Bacak Ülseri Tedavisine Algoritmik Yaklaşım

Serap UTAŞ\*

\*Prof.Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, KAYSERİ

Diz altı ve ayak üzerinde kalan bölgeye yerleşmiş, altı hafta ve/veya daha uzun süredir devam eden deri defekti bacak ülseri olarak adlandırılır. Epidemiyolojik çalışmalarda yaşam boyu bacak ülseri gelişme riski %1 olarak bildirilmektedir. Yaş ilerledikçe prevalans artmaktadır. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmekle beraber, 40 yaş ve 65-70 yaşlar arasında kadınlarda biraz daha sık görülmektedir. Hastalığın seyri çoğu olguda kronik ve tekrarlayıcıdır.

Birçok faktör bacak ülserine neden olabilir. Tüm bacak ülserlerinin %70-80'ini venöz ülserler, %10-15'ini arteriyel ülserler, %5'ini diyabetik ülserler, %2'sini vaskülitik ülserler, %2'sini travmatik ülserler ve %1'ni de diğer nedenler oluşturmaktadır. Vasküler çalışmalar venöz hastalığı olanların %23-26'sında aslında arteriyel hastalığın da bulunduğunu göstermiştir.

Bacak ülserine yol açan nedenler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bacak ülserinin tedavisi iki temele dayanmaktadır: Altta yatan hastalığın tedavisi ve lokal yara bakımı. Bunlardan sadece birinin tedavi edilmeye çalışılması ve diğerinin göz ardı edilmesi tedavinin başarısız olmasına neden olacaktır. Tedavi planı oluşturulmadan önce bacak ülserinin nedeni kesin olarak belirlenmelidir. Doğru tanı ve tedaviye rağmen bacak ülserlerinin %30'u tekrarlar. Venöz ülserlerde rekürrens daha sık görülmektedir. Bacak ülseri tedavisinde karşılaşılan başlıca zorluklar; bacak ülserinin birçok nedene bağlı olarak gelişebilmesi, toplum yaşlandıkça prevalansın artması, hastalığın sosyoekonomik ve psikolojik sorunlara neden olması, iyileşmeyi sağlamak ve morbiditeyi azaltmak için multidisipliner yaklaşım gerektirmesidir.

Bacak ülseri olan bir hastada ülserin birçok nedene bağlı olabileceği daima göz önünde tutulmalıdır. Eksiksiz bir öykü alınmalı, ülser lokalizasyonunun ülser nedenini işaret edebileceğine dikkat edilmeli, duyu muayenesi yapılmalıdır. İskemik hastalığı ekarte etmek için nabızlar palpe edilmeli, gerekirse ABPI (Ankle Brachial Pressure

Index) ölçülmelidir. ABPI normalde supin pozisyonunda 0.8-1.1 arasındadır. Uygun laboratuvar incelemelerle altta yatan sistemik hastalıklar araştırılmalıdır. İyileşmeyen ülserlerde kültür ve histopatolojik inceleme için biyopsi alınmalıdır.

Bacak ülseri olan bir hastanın anamnezinde ülserin başlangıcı, lokalizasyonu ve seyri, ödem, ağrı, bacakta yorgunluk gibi eşlik eden semptomlar, ülseri artıran ve azaltan faktörler mutlaka sorgulanmalıdır. Özgeçmişinde gebelik sayısı, diyabet, variköz venler, derin ven trombozu, kollajen doku hastalığı, anemi, sigara, hipertansiyon, obezite, malnütrisyon, cerrahi ve travma öyküsü olup olmadığı öğrenilmelidir. Ayrıca hastanın şu andaki sigara, alkol ve diyet alışkanlıkları sorulmalı, kortikosteroid ve sitostatikler gibi halen kullanmakta olduğu ilaçlar ve allerjileri öğrenilmelidir.

Hastada venöz hastalık düşünülüyorsa; özellikle aile öyküsü, variköz venler, flebit, derin ven trombozu, cerrahi veya bacakta kırık, göğüs ağrısı epizotları, hemoptizi veya pulmoner emboli öyküsü araştırılmalıdır. Venöz hastalık dışında bir neden düşünülüyorsa aile öyküsü, kalp hastalığı, inme, geçici iskemik atak, diyabet, periferik damar hastalığı, aralıklı topallama, sigara kullanımı, romatoid artrit varlığı ve iskemik göğüs ağrısı sorgulanmalıdır.

Bu hastaların fizik muayenesinde kilo, kan basıncı ve ateş gibi vital bulgular belirlenmeli, ülser lokalizasyonu, morfolojisi ve yara çevresinin durumu değerlendirilmelidir. Periferik nabızlar palpe edilmeli, kapiller dolum zamanı ölçülmelidir. Duyu muayenesi yapılmalı, derin tendon reflekslerine bakılmalıdır. Gerekirse ABPI ölçülmelidir. Muayene hem yatarken hem de ayakta yapılmalıdır. Yara etrafında egzama varsa veya etraf deri masere ise ek tedaviler gerekebileceği için bunlara da dikkat edilmelidir.

Venöz ülserler, bacak alt 1/3'üne yerleşen, yüzeysel, düzensiz kenarlı ve nemli ülserlerdir. Bacakta ödem, egzama, ülser çevresinde kızarıklık, lipodermosklerozis, hipo veya hiperpigmentasyon ve atrofi blanş eşlik edebilir. Aynı bacakta variköz venler bulunabilir.

Arteriyel ülserler genellikle ayak distali, parmaklar ve topuk gibi vasküler perfüzyonun azaldığı yerlerde sıkır. Ülser zımba ile delinmiş görünümde, taban kanlanması az, soluk ve kurudur. Ülser çevresindeki deri parlak ve gergindir. O bölgedeki kıllar dökülmüştür. Aralıklı topallama ve sırtüstü yatariken nokturnal ağrı eşlik eder. Ağrı ayağı sarkıtınca azalır. Ayak ve bacaklar soğuktur. Gangren eklenebilir. Küçük ülserlerde bile ağrı şiddetli olabilir.

Diyabetik ülserler ise genellikle ayaktaki kemik çıkıntılar gibi basınç bölgelerine yerleşir. Duyu azalmıştır, ancak rengi ve nabızları iyidir. Nöropatik ayak ılıktır. Kallus, kötü koku ve sulantı görülebilir, ayak şekli genellikle bozuktur. Kemikte demineralizasyon ve rezorbsiyon görülebilir.

Bacak ülserli bir hastada altta yatan hastalığı belirlemek amacıyla bazı laboratuvar incelemeler yapılmalıdır. Tam kan sayımı, kan hastalığını göstermek ve ekarte etmek için ilk olarak istenecek tetkiklerin başında gelmektedir. Sedimentasyon ise vaskülit, osteomyelit ve kollajen doku hastalığından şüpheleniliyorsa yardımcı olabilir. Diyabet açısından açlık kan şekeri, özellikle yaşlı hastalarda nutrisyonel eksiklik olup olmadığını belirlemek için albumin ve transferrin düzeyleri bakılmalıdır. ANA, RF, lupus antikoagulan, protein C ve S, antitrombin 3, kriyoglobülinler, kriyofibrinojen, faktör V Leiden, hepatit antikorları araştırılmalıdır.

Aktif protein C rezistansı en sık görülen koagülasyon defektidir. Venöz ülserli hastaların %25-50'sinde aktif protein C rezistansı bulunmaktadır. Ayrıca yara kültürleri yapılmalı, iyileşmeyen ülserlerde kültür ve histopatolojik inceleme için biyopsi alınmalıdır.

Vasküler çalışmalar ve radyolojik incelemeler de tanımda yardımcı olabilir.

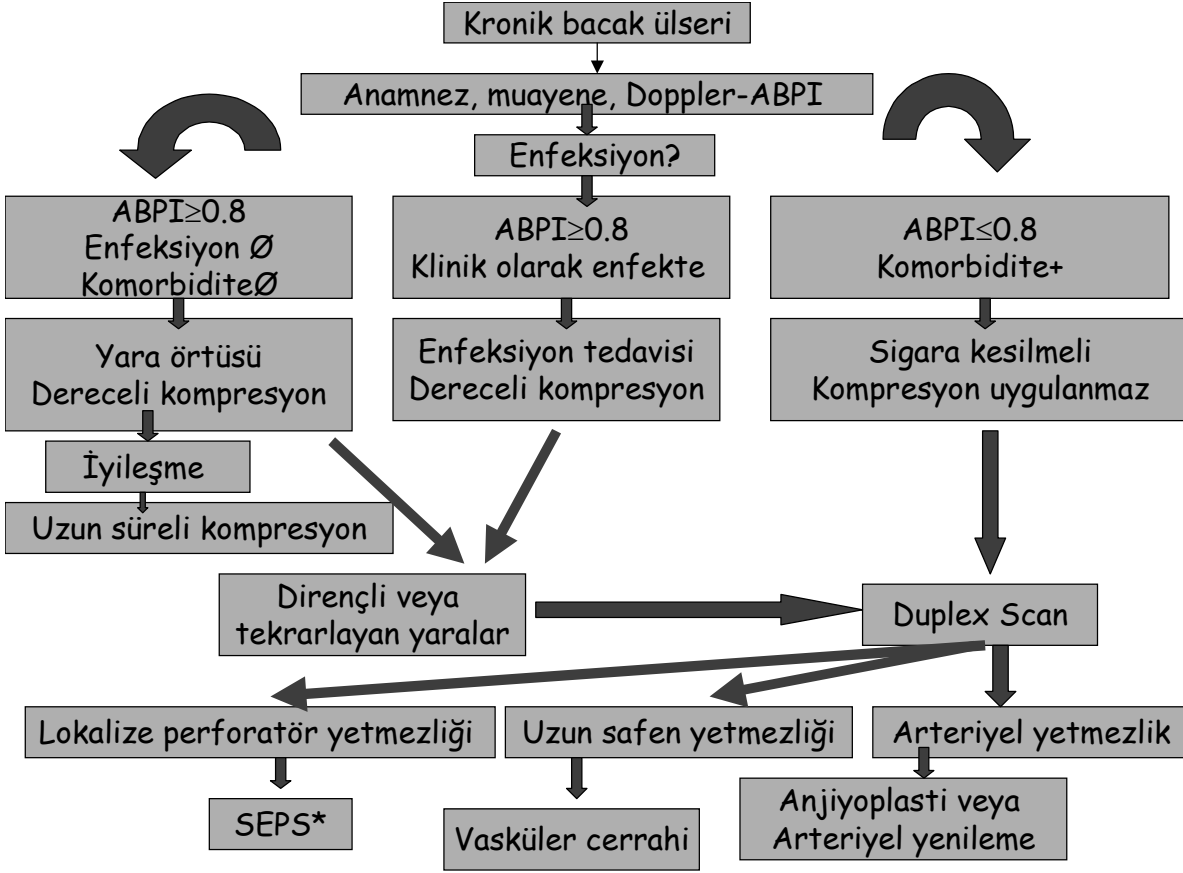
## Tedavi

### Venöz Ülser

Tedavide amaç venöz hipertansiyonun etkilerini tersine çevirmektir. Özellikle yaşlı hastalarda protein malnütrisyonu varsa replasman tedavisi uygulanmalıdır. Nemli yara bakımı ve kompresyon tedavisi ile venöz ülserlerin yarısı iyileşmektedir. Yaranın serum fizyolojik ile temizlenmesi ve potansiyel toksik ürünlerden kaçınılması gerekir. Debritleme ve yara örtüleri gerekirse uygulanabilir. Allerjik veya irritan kontakt dermatit varsa tedavi edilmelidir. Kompresyon venöz ülser tedavisinin temelini oluşturur. Kompresyon amacıyla elastik ve elastik olmayan bantlar, ortotik kompresyon aygıtları, dereceli kompresyon çorapları ve kompresyon pompaları kullanılabilir. Kompresyondaki amaç; yüzeysel venlerdeki basıncı azaltıp, derin venlerdeki akım hızını artırmak ve kalbe venöz dönüşü artırmaktır. Böylece kapillerler ve doku arasındaki basınç farkı azaltılınca ödem de azaltılmış olur. ABPI'nin 0.8-1.2

**Tablo 1.** Bacak ülseri nedenleri

<b>1. Vasküler</b>	
<b>Arteriyel</b>	Arteriyoskleroz Tromboanjitis obliterans Arteriyovenöz malformasyonlar Kolesterol embolisi
<b>Lenfatik</b>	Lenfödem
<b>Vaskülitler</b>	
<b>Küçük damar</b>	Hipersensitivite vaskülit Romatoid Artrit SLE Skleroderma Sjögren sendromu Behçet hastalığı Atrofi blanş
<b>Orta ve büyük damar</b>	PAN Nodüler vaskülit Wegener granülomatozisi
<b>Venöz</b>	
<b>2. Nöropatik</b>	Diyabet Tabes dorsalis Siringomiyeli
<b>3. Metabolik</b>	Diyabet Gut Prolidaz eksikliği Gaucher hastalığı
<b>4. Hematolojik hastalıklar</b>	Disproteinemiler Krioglobulinemi, soğuk aglutinin hastalığı, makroglobulinemi Eritrosit hastalıkları Orak hücreli anemi, herediter sferositoz, talassemi, polistemia vera Lökosit hastalıkları Lösemi
<b>5. Travma</b>	Basınç Soğuk hasarı Yanık Artefakt Radyasyon
<b>6. Neoplastik</b>	Skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom Lenfoproliferatif lenfoma Kutanöz T hücreli lenfoma Metastatik tümörler Sarkoma
<b>7. Pannikülitler</b>	Weber-Christian hastalığı Pankreatik yağ nekrozu Nekrobiyozis lipoidika
<b>8. Pyoderma gangrenozum</b>	
<b>9. Nekrobiyozis lipoidika diyabetikum</b>	
<b>10. Sarkoidoz</b>	
<b>11. Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>	
<b>Bakteriyel</b>	Furonkül, ektima, ektima gangrenozum, septik emboli, gram negatif enfeksiyonlar, mikobakteriyel, spiroketal
<b>Fungal</b>	Derin mantar enfeksiyonları, Majocchi granülomu Böcek sokmaları Protozoal Leishmania

**Tablo 2.** Bacak ülserli hastaya yaklaşım

\*SEPS: Subfascial endoscopic perforator surgery

arasında olması uygundur. ABPI, 0.7-0.8 aralıdaysa orta derecede kompresyon bandajı uygulanabilir. 0.5 ve altında ise kesinlikle kompresyon uygulanmaz, cerrahi müdahale gerekir.

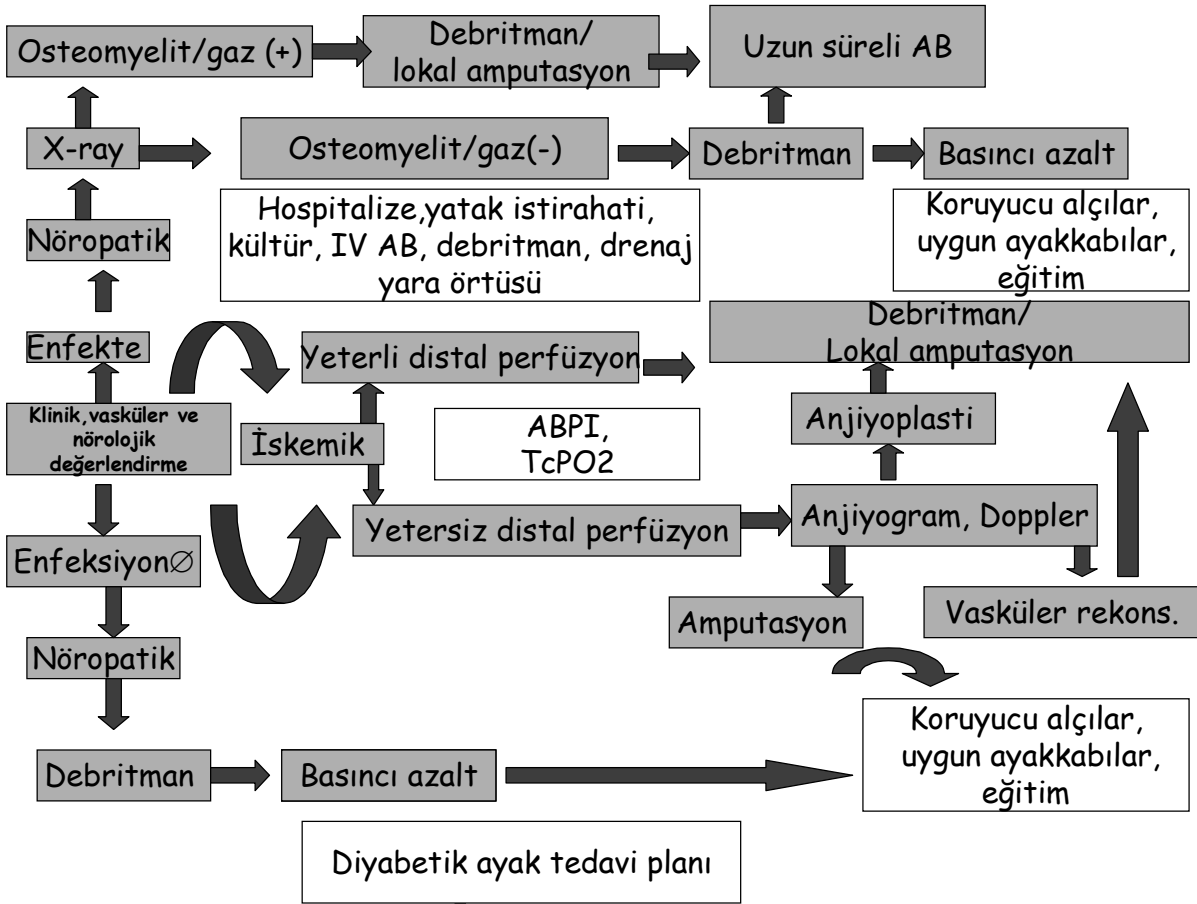
Venöz ülserli hastalara her gün en az 30 dakikalık yürüyüş yapmaları, otururken ayak ve bacak egzersizleri yapmaları, otururken bacağı bel seviyesinden yukarı kaldırmaları ve uzun süre ayakta kalmaktan sakınmaları gerektiği de anlatılmalıdır.

Venöz ülser tedavisinde farmakolojik ajanlar da yer almaktadır. Pentoksifilin 3x800 mg/gün, Aspirin 300 mg/gün, Stanazolol 2-8 mg/gün ve Daflon 1000 mg/gün kullanılabilir. Ülser kenarı dışına taşan enfeksiyon varsa, ülser tabanı kemiğe kadar uzanıyorsa ve hastada sepsis bulguları varsa mutlaka sistemik antibiyotik kullanılmalıdır. Cerrahi tedaviler, biyolojik deri yerine geçen ürünler, büyüme faktörü ve gen tedavisi de tercih edilebilecek

tedavi yöntemlerindedir. Yaygın olarak kullanılmasa da diğer tedavi seçenekleri içinde; ultrasound, elektriksel uyarı, hiperbarik oksijen tedavisi ve alternatif tıp yöntemleri bulunmaktadır. Kronik bacak ülseri olan bir hastaya tedavi açısından algoritmik yaklaşım Tablo 2'de gösterilmiştir.

#### Arteriyel Ülser

Sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabet etyolojide sorumlu tutulan faktörlerdir. İlk olarak sigara bırakılmalı ve bunlara yönelik tedaviler uygulanmalıdır. Kollateral dolaşımın gelişimini sağlamak amacıyla orta derecede egzersiz önerilmelidir. Ekstremiteler ılık tutulmalıdır. Kompresyon tedavisi arteriyel ülserlerde kontrendikedir. Cerrahi tedavi ile yeterli vasküler akımın sağlanması gerekir. Revaskülarizasyondan önce debritleme yapılmalıdır. Revaskülarizasyondan sonra yara mutlaka nemli tutulmalıdır. Hastada aralıklı topallama şikayeti

**Tablo 3.** Diyabetik ayak tedavi planı

varsa Pentoksifilin 3x400 mg/gün ve tip III fosfodiesteraz inhibitörü olan Cilostazol 2x100 mg/gün tedaviye eklenebilir. Tablo 2’de arteriyel ülseri olan bir hastada algoritmik tedavi yaklaşımı görülmektedir.

#### **Diyabetik Nöropatik Ülser**

Diyabetik ülser alanı debride edilmeli, basınçtan koruyup nemli ortam sağlanmalıdır. Ancak yeni oluşan granülasyon dokusuna zarar verebileceği için topikal ajanlardan sakınılmalıdır. Enfeksiyon varsa mutlaka tedavi edilmelidir. Büyüme faktörleri (Topikal rekombinan insan trombosit kökenli büyüme faktörü gibi) ve biyolojik deri eşdeğeri ürünler de kullanılabilir. Diyabetik ülseri olan bir hastada tedavi planı Tablo 3’de gösterilmiştir.

Bacak ülseri olan bir hastanın tedavisinde en önemli iki nokta, altta yatan hastalığın tedavisi ve lokal yara bakımının uygulanmasıdır. Bunlardan biri eksik olur veya uygulanmazsa tedavinin başarısız olacağı kesindir.

#### **KAYNAKLAR**

1. Miller OF, Phillips TJ. Leg ulcers. J Am Acad Dermatol 2000;43:91-5.
2. Bello YM, Phillips TJ. Chronic leg ulcers: Types and treatment. Hospital practice. Available at <http://www.hosppractice.com/issues/2000/02/cebello.htm>
3. Kunimoto BT. Management and prevention of venous leg ulcers: A literature-guided approach. Osteomy/Wound Management 2001;47(6):36-49.
4. Phillips TJ, Machado F, Troude R, Porter J, Olin J, Falanga V, et al. Prognostic indicators in venous ulcers. J Am Acad Dermatol 2000;43:627-30.
5. Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, Eaglstein WH. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. J Am Acad Dermatol 2001;44:401-21.
6. Valencia IC, Kirsner RS, Kerdel FA. Microbiologic evaluation of skin wounds: Alarming trend toward antibiotic resistance in an inpatient dermatology service during a 10-year period. J Am Acad Dermatol 2004;50:845-9.
7. Hafner J, Ramelet AA, Schmeller W, Brunner UV, eds. Management of leg ulcers. Curr Probl Dermatol. Basel, Karger 1999;27:4-7.

8. Wienert V. Epidemiology of leg ulcers. Hafner J, Ramelet AA, Schmeller W, Brunner UV, eds. Management of leg ulcers. Curr Probl Dermatol. Basel, Karger 1999;27:65-9.
9. Phillips T. Successful methods of treating leg ulcers. Postgraduate Medicine Online. Available at [www.postgradmed.com/issues/1999/05\\_01\\_99/phillips.htm](http://www.postgradmed.com/issues/1999/05_01_99/phillips.htm)
10. Banerjee D, Jones V, Harding KG. The overall clinical approach to chronic wounds. Falanga V, ed. Cutaneous wound healing. London, Martin Dunitz, 2001: p.165-85.
11. Rojas AI, Phillips TJ. Venous ulcers and their management. Falanga V, ed. Cutaneous wound healing. London, Martin Dunitz, 2001: p.263-86.
12. Vowden P, Vowden KR. The management of diabetic foot ulcers. Falanga V, ed. Cutaneous wound healing. London, Martin Dunitz, 2001: p.319-41.

---

**Yazışma Adresi:** Dr.Serap UTAŞ  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD  
KAYSERİ  
sutas@erciyes.edu.tr

# Mikozis Fungoides Tedavisine Algoritmik Yaklaşım

Sibel ALPER\*

\*Prof.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, İZMİR

MF tedavisinin planlanmasında

\*Hastalığın evresi

\*Klinik bulgular

\*Hastanın yaşı ve genel durumu önemlidir. Başlangıç semptomları ve histolojik olarak tanının koyulması uzun bir süre alabilir ve genellikle tekrarlayan biyopsiler gereklidir.

Tedavide amacımız, tümör yükünün azaltılması, semptomlarda gerileme sağlanması, yaşam kalitesinin yükseltilmesidir. Bazı olgularda hedef tam iyileşme olabilir. Evre IA'da %30-50, evre IB-IIA arasında %5-10 oranında 10 yıllık relaps olmayan dönemler bildirilmektedir. Diğer agresif tümörlere kıyasla MF'de tam iyileşme elde edilemese bile hastalığı kontrol altında tutmak, enfeksiyona engel olmak, sistemik tedavi yan etkilerini önlemek iyi prognoz olarak değerlendirilebilir.

MF olgularının değerlendirilmesinde üç tutuluş önemlidir. Bunlar:

-Deri

-Lenf nodu

-Periferik kandır.

Her biri tutuluş için göz önüne alınması gerekenler ise:

-Tümör yükü

-Atipi

-Bağışıklık sisteminin durumudur.

Hastanın değerlendirilmesinde tutulan organa göre yapılacaklar aşağıdaki gibi özetlenebilir. Deri tutulumunda:

-Etkilenen vücut yüzeyi

-Rutin histoloji

-İmmunfenotipleme

-T-hc reseptörleri için PCR

Periferik kan için:

-Tam kan sayımı

-Periferik yayma

-İmmunfenotipleme

Lenf nodu tutulumu için:

-Palpasyon

-BT (IA-IB dışında)

-Biyopsi

## MF'de TNM klasifikasyonu

<b>T</b>	<b>Deri</b>
T1	Vücudun %10'dan azını tutan yama, papül veya plak
T2	Vücudun %10'dan fazlasını tutan yama, papül veya plak
T3	Tümör
T4	Generalize eritrodermi
<b>N</b>	<b>Lenf nodları</b>
No	Klinik olarak anormal lenf nodu yok, lenf nodu biyopsisi negatif
N1	Klinik olarak anormal lenf nodu, lenf nodu biyopsisi negatif
N2	Klinik olarak anormal lenf nodu yok, lenf nodu biyopsisi pozitif
N3	Klinik olarak anormal lenf nodu, lenf nodu biyopsisi olumlu
<b>B</b>	<b>Kan</b>
B0	Periferik kanda dolaşan atipik hücre yok (%5'den az)
B1	Periferik kanda dolaşan atipik hücre var (%5'den fazla)
<b>M</b>	<b>Visseral organlar</b>
M0	Visseral tutulum yok
M1	Visseral tutulum var

## MF'de evreleme (Burn ve Lanmberg)

<b>EVRE</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
IA	1	0	0
IB	2	0	0
IIA	1,2	1	0
IIB	3	0,1	0
III	4	0,1	0
4A	1-4	2,3	0
4B	1-4	0-3	1

MF'de prognoz ise, hastanın yaşı (60 yaş üstünde daha kötü), periferik kanda T hücre klonlarının varlığı ve hastalığın evresi ile ilişkilidir. 5 yıllık yaşam evreye göre, IB, IIA'da %73-86, IIB'de %40-65, III'de %45-57, IVB'de %15-40'dır. Tedavi metodları değerlendirilirken kısmi düzelme (PR) = %50-99, tam düzelme (CR) = %100 olarak kabul edilmektedir.

MF'de prognoz:

\*Deri tutuluşuna göre değerlendirildiğinde:

- T1: beklenen yaşam süresinde değişiklik yok
- T2: beklenen yaşam süresinin % 67.4'ü
- T3: beklenen yaşam süresinin % 39.2'si
- T4: beklenen yaşam süresinin % 41.0'üdür.

\*Evreye göre ise: IA ⇒ ortalama yaşam farksız

IB-IIA ⇒ ortalama yaşam 12 yıl

IIB,III,IVA ⇒ ortalama yaşam 5 yıl

IVB ⇒ ortalama yaşam 2.5 yıl

MF'li olgularda:

- \*Detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır,
- \*Tüm tanı alanlarda histolojik, immünofenotipik ve moleküler çalışmalar için yeterli biyopsi alınmalıdır,
- \*Palpable lenf nodu için BT ve eksizyonel biyopsi gereklidir,
- \*Evre IIA-B-III-IV olgulardan göğüs, abdomen, pelvik BT istenmelidir,
- \*Evre IA-IB veya lenfomatoid papulozisli olgularda BT gereksizdir,
- \*Kemik iliği aspirasyon biyopsisi evre IIB-III-IV'de uygulanır.

MF olgularının değerlendirilmesinde:

\*Laboratuvar incelemeler:

- Tam kan sayımı, periferik yayma, sedimantasyon, KCFT, BFT, LDH düzeyleri, Sézary hücresi, lenfosit subtipleri, CD4/CD8 oranı, HTLV1 serolojisi, TCR gen analizleri (PCR ile)

\*Hastalardan tekrarlayan doku biyopsileri alınmalıdır.

\*Doku biyopsilerinin histolojik incelenmelerinde

- epidermotrofizmin varlığı veya yokluğu
- infiltrasyonun derinliği
- atipik hücrelerin morfolojisi, büyük hücre transformasyonunun, folikulotropizm, syringotropizm, granülom oluşumu, anjiosentrisite ve subkutan infiltrasyonun varlığı belirtilmelidir.

MF Tedavisinde:

\*MF ideal tedavisinin düzenlenmesi için dermatolog, radyasyon onkoloğu ve medikal onkolog arasında yakın iletişim gerekmektedir.

\*Dermatolog tanıyı koyar, klasifikasyonu ve evrelemeyi yapar, sistemik etkili iyi tolere edilebilir tedavilerin yanı sıra direkt deriye yönelik topikal tedavileri düzenler .

\*Tedavinin planlanmasında ve prognozun belirlenmesinde en önemli faktör hastalığın evrelendirilmesidir.

EVRE IA - IIA MF TEDAVİSİ:

\*Olguların büyük çoğunluğunu erken evre hastaları oluşturmaktadır.

\*Erken dönem MF lezyonlarında lenfosit proliferasyonundan çok lenfosit birikimi olmaktadır.

\*Agresif yaklaşım yaşam süresini etkilememektedir.

\*Bu nedenle deri lezyonlarını hedefleyen tedaviler erken dönem MF olgularında lezyonları silmekte ve tedavi edici olmaktadır.

EVRE IA VE IIA MF TEDAVİSİ:

\*Multipl deri lezyonlarına uygulanacak birinci basamak tedaviler topikal veya intralezyonel KS'ler ve fototerapidir.

\*UVB sadece yama dönemi hastalarda etkilidir.

\*Yama ve plak evresinde PUVA, lokalize infiltrate plakların olduğu hastalarda ise radyoterapi etkili olmaktadır.

\*2. basamak tedaviler ise

- Topikal kemoteropötik olarak uygulanan mekloroetamin (nitrogen mustard) veya karmustin
- Topikal tedavilere yanıtız hastalarda retinoidlerdir (kemoterapiden önce kullanımları önerilmektedir).

Deriye yönelik tedaviler

- Topikal kortikosteroid
- Fototerapi-fotokemoterapi
  - PUVA, UVA-1
  - Dar bant UVB, geniş bant UVB
- Topikal kemoterapi
  - Topikal mekloreteamin
  - Topikal karmustin (nitrosurea)
- Radyoterapi
- Topikal retinoik asit
- Fotodinamik tedavi yöntemleridir.

#### Topikal kortikosteroidler

\*Erken evre (özellikle yama dönemi) MF topikal kortikosteroidler ile tedavi edilebilir. Betametazon dipropionate % 0,05 veya mometazon furoate %0,1 gibi potent kortikosteroidler MF lezyonlarında objektif bir gerileme sağlamaktadır. Evre I olgularda tam iyileşme (biyopsi ile doğrulanan) %60-65, parsiyel cevap ise %30

'dur. Evre II olgularda ise tam iyileşme % 25, PR % 57'dir. IL kortikosteroid kalın plak veya tümör tedavisinde tercih edilir.

#### **Topikal mekloretamin hidroklorid**

\*Alkilleyici bir ajandır, 50 yıldır MF tedavisinde kullanılmaktadır. Solüsyon veya merhem olarak kullanılabilir (10 mg NM 50 ml suda). Merhem formu daha iritan veya alerjiktir. Solüsyon ve merhem etkinlik farkı yok, merhem +4 derecede 80 gün kalır, solüsyon 4 günden sonra degrade olur. Eldiven giyilerek haftada 1-2 kez tüm vücuda uygulanmalıdır. En sık yan etkisi hipersensitivite reaksiyonudur, ve gebelerde kullanılmamalıdır. Lezyonlar yaygın olduğunda sekonder epidermal kanser riski vardır, uygulama alanlarında hipo-hiperpigmentasyon oluşabilmektedir.

#### **Topikal karmustin (nitrosurea)**

\*Mekloreteaminle benzer klinik etkinliğe sahiptir, Evre IA %86 , evre IB'de %47 ve evre IIA'da %55 oranında klinik cevap rapor edilmiştir. 10 mg BCNU, %95'lik 60 ml alkolde veya %20-40 BCNU pom. günlük veya alterne gün olarak kullanılabilir. Hipersensitivite reaksiyonu (%5) nitrojen mustard'tan daha az gözlenmektedir. Topikal olarak BCNU ile tedavi edilen tüm hastalar tam kan sayımı ile izlenmelidir, idame tedavi kontrendikedir. Alkol ile hazırlanan formu buzdolabında 3 ay stabil kalmaktadır

#### **Topikal retinoik asit (Bexarotene)**

\*Sentetik bir retinoid veya rexinoiddir, yurt dışında Targretin jel olarak bulunmaktadır. Hücre differansiasyonu, proliferasyonunu düzenlerler ve nükleer reseptörlere bağlanarak hücre ölümünü etkilerler. Bexarotene histolojik olarak T hücre infiltrasyonunu azaltır. Tedaviye dirençli evre IA,IB ve IIA olgularda faz III çalışmada %1'lik jel her gün uygulanmış ve tedaviye yanıt %44 olmuştur (%8 CR, %36 PR). Gebelikte kullanılmaz, hafif iritasyon dışında yan etki yoktur, ilaç kullanılırken güneşten kaçınılmalıdır.

#### **Tazarotene**

\*Psoriasis ve akne için geliştirilmiştir ancak Evre IA ve lokalize IB olgularda günde bir kez uygulanmış, 10 olguda %40 silinme bildirilmiştir. Henüz araştırma aşamasındadır, topikal KS ve bexarotene'e alternatif olabilir denmektedir.

#### **Fotodinamik tedavi**

\*10 plak, 2 tm dönemi olan 12 olguda %20'lik 5-aminolevulinic (5-ALA) uygulanmış alana 630 nm kırmızı ışık verilmiştir. 10 plak dönemi olgunun 7'si silinmiş, tümöral dönem ise tedaviye yanıt vermemiştir, bir olgu sunumunda ise 70 yaşında tümörlü olguda olumlu yanıt bildirilmiştir.

#### **PUVA**

\*Fotokemoterapinin (PUVA) etkinliği 20 yıl önce gösterilmiştir. MF'de semptomları kontrol altına almada PUVA [methoxpsarolen (8-MOP)+ UVA (320-400 nm)] ile yapılan çalışmalar çoktur. PUVA tedavisi temel olarak papiller dermisi ve epidermisi etkilemektedir, lenf nodlarına ve /veya organlara etkisi yoktur. PUVA tedavisi mitozu inhibe etmekte, özellikle mitokondrilerde hasara yol açmaktadır. PUVA, topikal tedaviye yanıtız evre I ve IIA olgularda kullanılmaktadır. Tedaviye yanıt , evre IA 'da % 79-88, evre IB'de %52-59 bulunmuştur. Remisyon süresi ortalama 44 ay olarak rapor edilmiştir. Fleksural bölgeleri az etkilemektedir. İdame tedavi nadiren relapsı önler (haftada 1 kez). İdame tedavi uygulanmadan takip edilen olgularda 44 ay sonra relaps görülmüştür. Çoğu olgu için total yüksek kümülatif UVA dozu vardır ve nonmelanoma deri kanser riski bu hastalar için belirgin bir şekilde artmıştır. Bu nedenle total PUVA dozunun 200 seanstan az veya total kümülatif dozun 1200 J /cm2 ile sınırlı olmasına çaba gösterilmelidir. Eritrodermide iyi tolere edilememektedir, akut yan etkileri oral psoralen alınımı sonrası bulantı veya fotosensitivitedir. Uzun dönem yan etkileri ise solar hasarı, melanoma veya SCC gibi derimalignite riskinde artışı ve katarakttır. Son dönemde UVA1 (340-400 nm)'nin evre IA ve IB hastalarda PUVA kadar etkili olduğu rapor edilmiştir. Fotokemoterapiler diğer tedavi seçenekleri ile kombine edilebilmektedir. PUVA, INF-alfa veya asitretin ile kombine edildiğinde sonuçlar başarılıdır, PUVA total deri elektron beam tedavisi sonrası da idame tedavi olarak kullanılmaktadır, banyo PUVA'nın da etkili olduğu görülmüştür.

#### **Dar bant UVB (311 nm)**

\*Dar bant UVB'nin MF'de mekanizması hala bilinmemektedir. Langerhans hücrelerinin antijen sunma kapasitesini azalttığı ve keratinositlerden IL-2 ve IL-6 üretimini arttırdığını gösterilmiştir, UVB sonrası TNF-alfa üretiminin de arttığı saptanmıştır. Evre IA ve IB'de önerilir. Topikal KS ile birlikte etkili bulunmuştur. Geniş bant UVB ile kıyaslandığında daha az iritandır ve daha az eritem meydana getirir, daha az karsinojendir. Dar bant UVB geniş banta göre daha etkili ama remisyon süresi daha kısadır.

#### **Radyoterapi**

\*Kutanöz lenfomalar genellikle yüksek radyosensitiviteye sahiptir. MF tedavisinde tek başına en etkili yöntemdir. Tüm hücreler içinde MF hücreleri en radyosensitif hücrelerdir. Doz ile hastalısız dönem arasında korelasyon vardır. Tek lezyonlu MF'de 20-30 Gy ile 10 yıl hastalısız dönem %85'dir. T1'de CR %80, T4'de CR %20-30 olmuştur. 5 yıllık remisyon T1'de %40-50, T4'de %10'dur. PUVA, UVB, retinoid ve KT ile kombine kullanılabilir, etkinlik artışı az, toksisite artışı çoktur.



### Total electron beam tedavisi

\*Yaygın plak ve/veya tümör evresindeki MF olgularında tedavi seçeneğidir. Remisyonu uzatır ama yaşam süresine etkisi azdır. Relapsların çoğu tedavinin ilk yılında olmaktadır, önemli olan derinin tolere edebileceği radyasyon dozunun ne olduğudur. Rekürren hastalık genellikle 6-12 ayda meydana gelir ve daha agresif diğer sistemik tedavileri gerektirir. Elektronlar sadece üst dermise penetre oldukları için sistemik etkisi yoktur. Sınırlı penetrasyon müköz membranların, Kİ ve GİS'in korunmasını sağlamaktadır. Yan etkileri: yaygın eritem, total alopesi, deri kuruluğu, tırnak distrofileri, tırnak kaybı, periferik ödem, bül ve telenjektazi, epidermal malignite riskidir. Yan etkiler genellikle kalıcı değildir. Kardiyak problemleri olan hastalar TEBT tedavisine uygun değildir. Monoterapi olarak uygulanan 952 olguda (evre IA, IB ve IIA MF) CR %96 olarak belirtilmiştir, ileri evrede önce MTX verilip ardından TEBT yapılabilir. Yaygın veya dirençli MF olgularında radyoterapi diğer tedavi seçenekleri ile (PUVA, UVB, retinoidler, ekstrakorporal fotoforezis, topikal nitrojen mustard ve kemoterapotikler) birlikte kullanılmaktadır. Genelde bu kombinasyonlar etkinliği arttırmaz ancak toksisite riskini artırır. TEBT tedavisini takiben yapılan adjuvan PUVA remisyonunda belirgin bir yarar sağlar.

### Evre IIB-IV Tedavisi

\*İleri evre MF olgularının tedavisi zordur, dermatolog, onkolog ve radyasyon onkoloğunun birlikte çalışmasını gerektirir. Sistemik tedavinin şekli büyük oranda hasta yaşına, genel durumuna ve hastalığın yaygınlığına bağlıdır. Topikal tedavi, uygulanabilir alanlara tedavinin ilk basamağında kullanılır ve sistemik tedavi hızlı ilerleyen veya tedaviye dirençli MF olgularında düşünülmelidir.

Sistemik tedavide:

\*Biyolojik cevap modifikatörleri

-İnterferonlar

-İnterlökinler

-Retinoidler

-Ekstrakorporal fotokemoterapi (ECB)

\*Kemoterapi

\*Kök hücre nakli

\*Kombine tedaviler kullanılır.

### İnterferonlar

\*Doğal hücrel glikoproteinlerdir. Antiviral, antitümör ve immünomodülatör etki gösterirler. Lökositlerden, çeşitli antijenlerin yaptığı uyarı ile üretilirler. CTCL'de en çok alfa, daha az beta ve gama IFN kullanılmıştır, IFN alfa, B lenfositlerden, makrofajlardan, null lenfositlerden üretilir, IFN direkt ve indirekt yolla etki yapar.

### IFN-α

\*Direkt yolda, ornitin dekarboksilazı inhibe eder, esansiyel metabolitleri azaltır. Tümör hücre siklusunu uzatıp, onkojenleri ve sellüler bir enzim olan 25 – oligoadenilat sentetazı modüle eder. İndirekt yolda, makrofajları, sitotoksik T hücre aktivitesini ve doğal öldürücü hücrelerini aktive ederek antitümör sitotoksik T hücre aktivitesini ve sellüler immün cevabı sağlar, antikor üretimini etkiler ve hücre yüzey antijenlerinin ekspresyonunu artırarak antitümör cevaba neden olur.

### IFN-α2a

T hücre fenotipini etkiler IL-4 ve IL-5 üreten Th2 oranını, IFN- gama ve IL-2 üreten Th1 lehine çevirir, bu dönüşüm CTLC tedavisinde önem taşır, Sézary sendromunda IL-4, IL-5 ve IL-10 üreten Th2 hücreleri oranı yüksektir. Tersine erken evre CTLC 'de lezyonlar daha çok IFN- gama ve TNF-alfa içermektedir. Maksimum tolere edilen doz haftada 3 kez 50 milyon ünite/m<sup>2</sup> 'dir (CR %10, PR % 45, ort cevap süresi 5.5 ay). IFN-alfa ile yapılan çalışmalarda tedaviye yanıt oranları %45 ile %74 arasındadır, %10-27'si tam yanıt (6 aylık monoterapi). 3 MU x 3/hafta – 36 MU / gün arasında değişen dozlarda yüksek olumlu yanıt oranları elde edilmiştir. Evre IB/IIA MF'de %88, evre III/IV MF'de %63 olumlu yanıt alınmıştır. IFN-α2a + retinoid kombinasyonu ile IFN-α2a monoterapi arasında fark yoktur. Az olgulu pilot çalışmalarda IL-12 + IFN-δ'nın olumlu klinik yanıt oluşturduğu gösterilmiştir. ECP ve sistemik KT ile de kombine edilmiştir. Erken dönem MF'de IFN-α + PUVA ile PUVA'nın karşılaştırıldığı randomize bir çalışma tedaviye yanıt oranlarının benzer olduğunu iddia etmektedir. Kombine tedavide kümülatif doz daha azdır ve remisyon süresi daha uzundur. PUVA + IFN-α 'nın ile kontrolsüz çalışmalarda %62 komplet yanıt elde edilmiştir. Bu kombinasyon kalın plaklar ve follikütrofik hastalık gibi tedaviye dirençli erken evre hastalarda da kullanılabilir. Her ikisinin tek başına kullanımına oranla kombine tedavi daha yararlı bulunmuştur (EORTC Annual Clinical Meeting, Helsinki June 2003).

Tüm IFN'lar benzer toksisiteye sahiptirler. İlk hafta influenza benzeri belirtiler, ateş, miyalji, halsizlik ortaya çıkar, zamanla bu bulgular yerine kronik bir halsizliğe bırakır. Kronik toksisite ise depresyon, nöropati, demans ve miyelopati, otoimmün fenomen oluşabilir (proteinüri, trombositopeni ve anemi). Tedavi süresince tam kan sayımı, idrar bakısı, yaşam kalite indeksleri izlenmelidir.

### Retinoidler

\*Vitamin A analoglarıdır, isotretinoin, etretinate, acitretine 1980 yılından beri CTCL tedavisinde kullanılmaktadır. En çok acitretine kullanılmıştır, 1 mg/kg monoterapi IFN-α ile benzer etkinliktedir (CR %19, PR % 58, 3-13 ay). Hastalarda tedavi sırasında en sık olarak

hiperlipidemi (%32), hipotroidizm (%29), lökopeni (%17) görülür. Retinoid + IFN-alfa kombinasyonun etkinliği net değildir. Retinoid + PUVA (re-PUVA) sonuçları PUVA monoterapiden farklı değildir. Aynı sonuçlar retinoid+sistemik kemoterapi için geçerlidir.

### **Bexarotene**

\*Bexarotene (Targretin) bir sentetik retinoiddir, oral formu geç evre MF tedavisinde FDA onaylıdır, apoptotik ve antiproliferatif etkilidir. 152 olguluk faz II ve III çalışmalarda tedaviye yanıt oranı %20-67 saptanmıştır (1 ayda), birkaç ayda relaps ortaya çıkar. Tedaviye yanıt daha yüksek dozlarda elde edilmesine rağmen tolere edilebilen en etkili oral doz 300 mg/m<sup>2</sup>/gün. Evre IIA'da ise yanıt % 54 oranındadır.

### **IL-2**

\*Aktive T hc'den salınan glikoprotein yapıda major T hücre büyüme faktördür. T hücrelerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu sağlar. IL-2 bağımlı CD8 pozitif hücreleri üzerinden etki yaptığı düşünülmektedir. CTCL'de IL-4 salgılayan Th2 hc'lerin yaptığı inhibisyon sonucunda IL-2 ve IFN- gama eksikliği mevcuttur. IL-2'nin bu eksikliği düzelterek IFN-gama seviyesini arttırdığı ve IL-4 üreten T hücrelerinin sayısını azalttığı düşünülmektedir. Baccard ve ark. 3 MF, 3 Sézary synd ve 1 nonepidermotropik büyük hücreli kutanöz lenfomalı olguya 20x10<sup>6</sup> IU/m<sup>2</sup>, her gün, 3 kez arka arkaya infüzyon şeklinde, ayda bir 5 kez uygulamışlardır. MF'li 2 hastada, büyük hücreli lenfomalı 1 hastada komplet remisyon ve 2 hastada kısmi remisyon sağlanmıştır (6-33 ay süre ile). Ateş, bulantı-kusma, diyare, kilo alımı, hipotansiyon, anemi, trombositopeni, kreatinin yükselmesine neden olur.

### **IL-12**

\*En son elde edilen ve CTCL tedavisinde denenilen yeni sitokindir, güçlü bir Th1 indükleyicisidir. NK-hücre sitotoksitesini artırır. Sitotoksik (CD8) T hücre proliferasyonunu ve fonksiyonunu artırır. İn vitro çalışmalarda IFN-gama eksikliğini düzelttiği, Sézary sendromunda IL-4'ü inhibe ettiği gösterilmiştir. Faz I çalışmalarda SC ve intralezyonel IL-12 uygulanan hastalarda, SC uygulamada %56 yanıt alınmıştır (%22'si komplet yanıt). İntralezyonel uygulanan 2 hastada tümör regresyonu görülmüştür. Yan etkiler hafif derecede ateş, baş ağrısı ve depresyondur. Daha ileri çalışmalara gerek vardır.

### **DAB 389-IL-2 Toksin (Denileukin Diftitox)**

\*Rekombinant füzyon proteinidir, enzimatik olarak aktif difteri toksini ve CD25'e bağlanan IL-2 kısmından oluşur. IL-2 'nin yüksek seviyelerde sentez edildiği tümör hücrelerinde protein sentezini inhibe eder hücre ölümüne neden olur. 1998 yılında, relaps gösteren CTCL tedavisinde FDA onayı almıştır. Evre IB-IVA MF'li 71

olguda yapılan faz III çalışmalarda tedaviye %30 oranında yanıt (komplet remisyon %10). Ortalama yanıt süresi 6,9 aydır. 18 mikrog /kg/gün İV olarak 5 gün uygulanmış ve her 21 günde bir 8 kez tekrarlanmıştır. Yan etkiler: ateş, miyalji, bulantı, kusma ve KCFT'de ılımlı yükselmedir. Akut hipersensitivite reaksiyonu ilk infüzyon süresince ve 24 saat içinde %60 oranındadır. Hipotansiyon, ödem ve hipoalbuminemi ile karakterize kapiller leak sendromu hastaların %25'inde ilk 14 günde ortaya çıkar. Kİ baskılanması nadirdir.

### **Anti- CD4 monoklonal Ab**

\*Humanize şimerik yapıdaki anti-CD4 monoklonal antikolar CTCL'li 7 olguda kullanılmıştır ve 7 olguda da klinik yanıt alınmış ancak kısa süreli olmuştur.

### **Anti-CD52 (Alemtuzumab)**

\*T hücre malignitelerinde yüksek seviyede anti-CD52 ekspresyonu olduğundan bu malignitelerin tedavisinde önemli bir alternatiftir. Gutierrez ve ark. tarafından 32 yaşında PUVA ve kemoterapiye yanıtız CD30 negatif, CD8 pozitif CTCL 'lı bir olguya uygulanmıştır. İlk ve ikinci infüzyon süresince ılımlı reaksiyonlara rağmen iyi tolere edilmiştir. Tedavi bitiminden sonra geçici, ılımlı bir trombositopeni ve nötropeni oluşmuş, 3 ay tedaviden sonra lezyonlarda hızlı bir azalma ve sonuçta hastada komplet bir iyileşme meydana gelmiş, hasta 9 ay hastalısız bir dönem geçirmiştir.

### **Ekstrakorporal Fotokemoterapi (ECP)**

\*Lökoferez ile ayrıştırılmış lenfositlerin 8-MOP alınımını takiben ekstrakorporal UVA ışınlanması ve fotoaktivasyona uğrayan hücrelerin hastaya reinfüzyonu prensibine dayanır. Ana mekanizmanın apoptozisi indüklemek olduğu iddia edilse de CTCL'de tedavi edici rolü tam olarak anlaşılamamıştır. 8-MOP alınımınıyla, CD8 (+) T hc'in CD4 (+) neoplastik T hücre klonuna karşı geliştirdikleri sitotoksik yanıtı arttıran hücre yüzeyi immünojenik peptit sentezi indüklenir. Bu yanıtın indüklenebilmesi için periferik kanda malign hücrelerin bulunması gerekir. Bu nedenle yaygın plak veya tümöral evre MF'in eritrodermik hastalardan daha az ECP tedavisine yanıt verdiği gösterilmiştir. Wollina ve ark tarafından yapılan prospektif kontrollü bir çalışmada yaşları 38-72 arasında değişen evre IIA-IIB 14 MF olgusuna ayda 2 kez (ardışık günlerde, oral 0,5 mg/kg dozunda psoralen), 6 ay süresince ECP ve haftada 3 kez SC (18x 10 üzeri 6 U) IFN-alfa ile kombine tedavi uygulanmıştır, 6 ay sonra 14 olgunun 4'ünde komplet remisyon, 3'ünde parsiyel remisyon görülmüştür, 7 olgunun durumu ise stabil kalmıştır. Tedaviye yanıt alınan olgularda en iyi yanıt ortalama 4,3 ayda görülmüştür. Evre IIA'da tedaviye yanıt %60 olmasına karşın evre IIB'de %25'dir. FDA onayı var, Avrupa'da onaysızdır.

### Sistemik Kemoterapi

MF kemoterapiye kısmen dirençlidir ve cevaplar genellikle kısa sürelidir. Ortalama 3-22 ay süresince monoterapi uygulanan 526 olguda komplet yanıt %33'tür. Ortalama 5-41 ay süresince kombine kemoterapi ile tedavi edilen 331 olguda komplet yanıt ise %38'dir. Evre IA, IB ve IIA'da önerilmemektedir, Evre IIB ve IVA'da ise kemoterapi uygulanması kesin değildir. Tümör ve periferik lenf nodları yüzeysel radyoterapiye iyi yanıt verir. İlave kemoterapi genel durumu iyi hastalarda önerilebilir. Yüksek dozda ekstrakutan hastalıkta palyatifdir. Siklofosfamid + Doksorubisin + Vinkristin + Prednizon CTCL'de tolere edilebilir, güçlü bir kombinasyondur (CR %30, PR %80), remisyon kısa, relaps sıktır. Klorambusil ve siklofosfamid günlük düşük doz kemoterapi olarak en sık kullanılır (PR %90). Adriamisin tek ajan olarak palyatif etkilidir. MTX 20-60 mg/hf (mukozit, nötrojenik ateş, trombositopeni) kullanılabilir. MTX alanlarda büyük hücreli lenfoma transformasyonu anlamlı yüksek bulunmuştur.

#### Yeni sistemik kemoterapötikler

- \*Lipozomal doksorubisin
- \*Gemcitabine
- \*Temozolomide
- \*Depsipeptide ( FR901228)
- \*2-deoxycoformycin
- \*Fludarabine phosphate
- \*2- chlorodeoxyadenosine

### Kök Hücre Transplantasyonu

Allojenik ve otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu çeşitli hematolojik hastalıklar ve lenfoproliferatif hastalıklar için uygulanan bir tedavi yöntemidir. İleri evre MF konvansiyonel tedavilere

cevapsızdır. Yüksek doz kemoradyoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu olguların küçük bir bölümünde remisyonu sağlar . Kök hücre nakli için seçilecek adayların belirlenmesinde, hastaların 55 yaş altında olması, Eastern Cooperative Oncology Group tarafından belirlenen performans skalasına göre 0/1 olması, majör ve end organ disfonksiyonunun olmaması, HLA uygunluğu gösteren donörünün olması gerekmektedir. Genç olgularda şans verilmelidir. 3 kök hücre nakli yapılan ileri MF olgusu bildirilmiştir. Birinci olgu evre IB 36 yaşında erkek hasta, 3 yıl PUVA, IFN ve kombine tedavi almış, spot radyoterapi uygulanmış, hasta tümöral döneme ilerleyince allojenik Kİ transplantasyonu uygulanmış ve hasta 4,5 yıl remisyonunda seyretmiştir. İkinci olgu 39 yaşında kadın hastadır, evre IVA 'ya ilerlemiş olması nedeniyle allojenik kök nakli uygulanan hasta, 15 aydır devam etmekte olan remisyonla girmiştir. Üçüncü olgu, 27 yaşında kadın hastadır, evre IVA olarak değerlendirilen hastaya kök hücre transplantasyonu uygulanmış, 9 aylık remisyonun ardından rekürrens görülmüş, rekürren lezyonlar topikal nitrojen mustard ile kontrol altına alınmış, 5 yıllık izlemde hasta stabil seyretmiştir.

#### Klinik görünümüne göre tedavi seçenekleri

Yama dönemi	<b>DYT</b>
Plak	<b>DYT, DYT+BCM</b>
Eritrodermik	<b>BCM, DYT+BCM, KT</b>
Tümöral dönem	<b>DYT, DYT+BCM, KT</b>
Lösemik	<b>BCM, KT</b>
Lenf nodu tutulumu	<b>RT, KT</b>
Viseral tutulum	<b>KT</b>

\* DYT: Deriye yönelik tedavi, BCM: Biyolojik cevap modifikatörleri, RT: Radyoterapi, KT: Kemoterapi

### MF tedavi protokolü

EVRE	1.Basamak tedavi	2. Basamak tedavi	Deneyisel tedaviler	Uygun olmayan tedaviler
<b>IA</b>	DYT veya tedavisi	DYT veya tedavisiz	Bexarotene jel	KT
<b>IB</b>	DYT	IFN+PUVA, TEBT	Bexarotene jel, Denileukin diftitox	KT
<b>IIA</b>	DYT	IFN+PUVA, TEBT	Bexarotene jel, Denileukin diftitox	KT
<b>IIB</b>	RT veya TEBT, KT	IFN, Denileukin diftitox, Bexarotene jel	Kök hücre transplantasyonu	Siklosporin
<b>III</b>	PUVA ve/veya IFN, ECP ve/veya IFN, MTX	TEBT, Bexarotene jel, Denileukin diftitox, KT, Alemtuzumab	Kök hücre transplantasyonu	Siklosporin
<b>IVA</b>	RT veya TEBT, KT	TEBT, Bexarotene jel, Denileukin diftitox, KT, Alemtuzumab	Kök hücre transplantasyonu	Siklosporin
<b>IVB</b>	RT, KT	Palyatif	Mini-allograft	

# Psoriasis Tedavisi- Algoritmik Yaklaşım

Kıymet BAZ\*

\*Yrd.Doç.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, MERSİN

Psoriasis, keratinosit hiperproliferasyonu, epidermiste CD8+, dermiste CD4+ hücreler daha yoğun olmak üzere immün hücre infiltrasyonu ve anjiogenezis ile karakterize kronik bir deri hastalığıdır. Hastalığın dünya popülasyonunun yaklaşık %2'sini etkilediği bildirilmektedir.<sup>1-3</sup>

Amerikan Ulusal Psoriasis Vakfı (National Psoriasis Foundation) psoriasisli etkilenen vücut yüzeyi ve disabiliteye göre hafif, orta ve ciddi olarak sınıflamıştır. Buna göre, lezyonlar vücudun %2'sinden daha azını kaplıyorsa hafif, %2-10 arasında ise orta, %10'dan fazlasını kaplıyorsa ciddi psoriasis olarak kabul edilmektedir. Psoriasisli olguların %65'inin orta ve ciddi psoriasis olduğu bildirilmektedir.<sup>4,5</sup> Psoriasis önemli derecede psikososyal morbiditeye neden olmakta ve yaşam kalitesini düşürmektedir. Özellikle orta ve ciddi psoriasisli olgularda fiziksel ve mental fonksiyonlar etkilenmekte ve yaşam kalitesi belirgin olarak bozulmaktadır.<sup>6,7</sup>

Psoriasis genetik ve immünolojik olarak kontrol edilen, epizodik ve kronik bir hastalıktır. Tedavi seçiminde etkinlik, güvenlik ve devamlılık önemlidir. Ayrıca, tedavi hastaya göre özelleştirilmelidir.

Psoriasisde tedavi seçenekleri; topikal tedaviler, fototerapi ve sistemik tedavilerdir. Topikal tedavi ajanları; topikal steroidler, kalsipotriol, topikal retinoidler (tazaroten, %0.05-0.1), katran ve antralin (%0.25, %0.5, %1)'dir.<sup>8-10</sup> Fototerapi ise; Goeckerman (katran+UVB), UVB, darbant (nb)UVB ve PUVA alternatiflerini içerir.<sup>11,12</sup> Sistemik tedaviler içinde methotrexate (Mtx), cyclosporine-A (Cyc-A) ve acitretin en sık kullanılanlardır. Daha az sıklıkta ise mycophenolate mofetil, hidroxyurea, 6-thioguanine, biyolojikler (Alefacept, Efalizumab, Etanercept, Infliximab), sulfasalazine, azathioprine ve tacrolimus (FK506) kullanılmaktadır.<sup>2,4,9,13-15</sup>

Psoriasisde tedavi yöntemleri; monoterapi, kombine tedavi, dönüşümlü tedavi ve aşamalı tedavidir. Tek tedavi ajanıyla remisyon sağlanması ve devam ettirilmesi oldukça güçtür. Bu nedenle tek ajan kullanımından çok, kombine, dönüşümlü ya da aşamalı tedaviler tercih edilmektedir. 22

çalışmanın metaanalizi, monoterapiye tam iyileşme oranı %2-86 arasında iken, kombinasyon tedavisinde bu oran %39-100 olarak verilmiştir.<sup>6</sup>

**Kombinasyon tedavisi:** Sinerjistik veya tamamlayıcı etkileri olan iki ya da daha fazla ajanın daha düşük dozlarda, dolayısıyla daha az yan etki riskiyle birlikte kullanımı sözkonusudur.<sup>4,9,17</sup> Uygun kombinasyonlar; retinoid-UVB veya retinoid-PUVA kalsipotriol-acitretin, kalsipotriol-Cyc-A, kalsipotriol-PUVA, kalsipotriol-topikal kortikosteroid, antralin-UVB, katran-UVB, acitretin-UVB, acitretin-PUVA'dır.<sup>17</sup> En sık kullanılan retinoid-UVB veya retinoid-PUVA kombinasyonlarıdır.<sup>9</sup> Ayrıca, Mtx-UVB, Mtx-PUVA, PUVA-UVB, Mtx-Cyc A ve retinoid-Cyc A kombinasyonları da kullanılabilirle birlikte, dikkatli takip gerektiren ve daha az tercih edilen kombinasyonlardır.<sup>4,17</sup> Kullanımı kontrendike kombinasyonlar ise; katran-PUVA, UVB-CycA, PUVA-CycA, Mtx-acitretin'dir.

Topikal ajanların fototerapi ile kombine kullanımları sırasında, salisilik asitin UVB'yi bloke ettiği, UVA'nın kalsipotriolü inaktive ettiği ve kalsipotriolün UVB'den hemen önce uygulanmasının yanma hissine neden olabileceği unutulmamalıdır. Dolayısıyla kalsipotriol ve salisilik asit, UVA ve UVB'den sonra uygulanmalıdır.<sup>10,15</sup>

**Dönüşümlü (rotasyonel) tedavi:** Kümülatif dozu ve toksisiteyi azaltmak amacıyla birden fazla tedavi ajanının dönüşümlü olarak kullanılması esasına dayanır. İlk olarak Weinstein ve White tarafından önerilen tedavi; UVB-katran (Goeckerman), PUVA, methotrexate ve etretinat şeklinde iken, daha sonra buna Cyc-A gibi ajanlar da eklenmiştir.<sup>4</sup>

**Aşamalı (basamaklı) tedavi:** İlk olarak Koo tarafından önerilen bu tedavi şeklinde amaç, başlangıç etkisini optimize etmek, sonrasında da spesifik kombinasyonlarla güvenli bir idame sağlamaktır. Topikal, sistemik ya da fototerapötik ajanlar kullanılır (Tablo 1-3). Basamaklı tedavi 3 aşamalıdır: 1. Hızlı silinme fazı, 2.Geçiş fazı, 3.İdame fazı.<sup>4</sup>

Temizlenme fazında; Cyc-A gibi güçlü ve hızlı etkili

**Tablo 1.** Kombine, dönüşümlü ve aşamalı tedavide kullanılan primer ve yardımcı tedavi ajanları

Primer	Yardımcı
Acitretin	Antralin-katran
UVB	Kalsipotriol
PUVA	Topikal kortikosteroidler
NbUVB	Tazaroten
Cyclosporine	Hydroxyurea
Methotrexate	6-Thioguanine
	Mycophenolate mofetil
	Tacrolimus

**Tablo 2.** Topikal basamaklı tedavi<sup>13</sup>

Faz 1: Kalsipotriol + KS, 2x1,  
Faz 2: Kalsipotriol hafta içi 2x1, Kalsipotriol + KS hafta sonu 2x1,  
Faz 3: Kalsipotriol, 2x1 → 1x1

**Tablo 3.** Sistemik basamaklı tedavi<sup>4</sup>

Faz 1: CsA → 5 mg/kg/g, 0-1 ay  
Faz 2A: CsA(5mg/kg/g)+ Acitretin (25mg/g→10-25 mg arttırarak max, 2-3. ay  
Faz 2B: CsA 1mg/kg/ay 'dan hızlı olmayacak şekilde azaltılır, Acitretin ile idame, 4-7 ay  
Faz 3A: Acitretin ile idame 7.aydan sonra  
Faz 3B: Acitretin ile idame, gerekirse PUVA / UVB eklenebilir → 7. Aydan sonra

bir ajan maksimum dermatolojik dozda kullanılır. Geçiş fazında; acitretin gibi iyi tolere edilen güvenli bir idame ajanı ilave edilerek ilk fazdaki tedavi ajanı tedricen azaltılır. İdame fazında; önceki fazda başlanan idame ajanı tek başına veya gerekli ise UVB veya PUVA gibi ek tedaviler ile birlikte devam eder.<sup>4,13</sup>

### Tedavi Algoritması

Pasoriasisde tedavi seçiminde; hastalık tipi, yaygınlığı, elde edilebilirlik, olası terapötik indeks, önceki tedaviler, ekonomik faktörler, hasta tercihi ve uyumu ile eşlik eden durumlar gözönünde bulundurulmalıdır.

Topikal tedavi genel olarak hafif psoriasisli olgularda tek başına, orta ya da şiddetli olgularda ise sistemik tedavi ya da fototerapiye ek olarak kullanılır. Sistemik tedavi endikasyonları ise; Psoriatik eritrodermi, Jeneralize püstüller psoriasis, Psoriatik artrit ve Orta-şiddetli plak psoriasis (Topik tedavilere ya da fototerapiye yanıtız-uyumsuz, yaşam kalitesinde %10'dan fazla azalmaya neden olan)'dir.

Ayrıca hasta tercihi olarak sistemik tedavi endikasyonu söz konusu olabilir.<sup>10</sup>

Literatürde mevcut ilk ve tek psoriasis tedavi algoritması aşağıdaki gibidir.<sup>10</sup> Bu algorithmada tercihler sırası ile verilmiştir, bir üst basamakta başarılı olunamaması durumunda bir sonraki basamağa geçilir.

#### A. Plak psoriasisli sağlıklı erişkin (Hafif psoriasis)

1. Topikal tedavi
2. Orta / şiddetli psoriasis tedavisi

#### B. Plak psoriasisli sağlıklı erişkin (Orta/şiddetli psoriasis)

1. Topikal\*
2. UVB veya UVB+ topikal ± acitretin
3. Goeckerman
4. PUVA ± acitretin
5. Mtx / CycA ± acitretin veya biyolojikler

Stabil ise idame tedavi (basamaklı veya dönüşümlü tedavi ile)

6. Kombine tedavi (sistemik+topikal / sistemik + fototerapi / sistemik+ topikal +fototerapi)

\*Topikal tedaviler tekbaşına veya diğer tedavilerle birlikte kullanılabilir.

#### C. 18 yaş altı psoriasisli sağlıklı çocuk (Orta/şiddetli psoriasis)

1. UVB ± katran / kalsipotriol / tazaroten / sistemik\*
2. Goeckerman
3. PUVA\*\* ± düşük doz retinoid (bayanlarda isotretinoin tercih edilmeli)

4. Biyolojikler\*\* / Mtx / CycA

\*Özellikli durumlar gözetilerek

\*\*Tercih edilmez, ancak seçilmiş olgularda

#### D. Psoriasisli doğurganlık çağında kontrasepsiyon uygulayan kadın (Orta/şiddetli psoriasis)

1. UVB + kalsipotriol/ tazaroten \*
2. PUVA + kalsipotriol\*
3. CycA/ biyolojikler
4. Mtx

\*Kısa süreli olarak isotretinoin eklenebilir

Bu hastalarda endikasyonu varsa, acitretin yerine isotretinoin tercih edilmelidir. İsoetretinoin, hamile kalmadan 2 ay önce, mtx ise 3 ay önce kesilmelidir. CsA, hamilelikte C kategorisindedir, prematüre ya da düşük doğum ağırlığına neden olabilir.

#### E. Psoriasisli hamile veya hamile kalmak isteyen kadın (Orta/şiddetli psoriasis)

1. Topikal (Topikal kortikosteroid, kalsipotriol, antralin)
2. UVB + kalsipotriol
3. PUVA\* + kalsipotriol

4. Seçilmiş olgularda CycA / biyolojikler  
\*Sistemik PUVA'nın doğum defektlerini arttırdığı henüz gösterilememiştir

#### F. Guttat Psoriasis

1. UVB/ kısa süreli CycA / Mtx
2. PUVA

\*streptokok infeksiyonu elimine edilmelidir.

#### G. Eritrodermik psoriasis

1. CycA/Mtx + topikal kortikosteroidler (ek olarak ıslak kompresler, banyolar)\*
2. Stabil hale gelince idame tedavisi (acitretin veya plak psoriasis tedavi algoritması takip edilir)  
\*Sistemik semptomlar mevcutsa hospitalizasyon şarttır. Sistemik kortikosteroidlerden ve inflamasyon kontrol altına alınıncaya kadar fototerapiden kaçınılmalıdır.

#### H. Palmoplantar psoriasis (hiperkeratotik / püstüler )

1. Topikal tedavi\*
2. Topikal tedavi + acitretin
3. Topikal tedavi + acitretin + PUVA
4. Mtx / CycA ± acitretin
5. Hydroxyurea / 6-thioguanine ± acitretin
6. Biyolojikler  
\*Güçlü topikal steroidler açık veya oklüzyon ± kalsipotriol / tazaroten

#### I. Jeneralize püstüler psoriasis

1. Acitretin / isotretinoin + topikal (ıslak kompresler, nemlendiriciler, orta potent topikal kortikosteroidler, banyolar)\*
2. CycA ± acitretin / Mtx ± acitretin  
İdame (acitretin / Mtx)  
\*sistemik semptomlar mevcutsa hospitalizasyon şarttır, sepsis elimine edilmelidir ve sistemik KS kullanımından kaçınılmalıdır.

#### J. Alkolizm + psoriasis

1. Topikal tedavi
2. UVB ± acitretin
3. Goeckerman / PUVA\* ± acitretin
4. CycA\* / hydroxyurea\* ± acitretin  
\* Başta karaciğer fonksiyon testleri olmak üzere sık sık kan kontrolleri yapılmalıdır.

#### K. Psoriatik artrit + psoriasis

1. NSAİ, ibuprofen / naproksen
2. Sulfasalazin
3. Etanercept
4. Mtx\*
5. Infliximab / CycA
6. PUVA + acitretin  
\*Mtx renal klirensini etkilemeyen antiinflamatuvarlar;

ketoprofen, piroxicam, flurbiprofen, rofecoxib, celecoxib

#### L. Hepatit C + psoriasis

1. Topikal tedavi
2. UVB ± acitretin
3. Goeckerman / PUVA\* ± acitretin
4. Diğer sistemik tedavi ajanları (Başta gastroenteroloji olmak üzere diğer ilgili dallar ile konsülte edilerek)  
\*Banyo PUVA tercih edilir

#### M. Hepatit (geçirilmiş) + psoriasis

1. UVB ± acitretin\*
2. PUVA ± acitretin
3. CycA / hydroxyurea / biyolojikler
4. Mtx (tedavi öncesi karaciğer biyopsisi)  
\*Acitretin genellikle hepatotoksik olmamakla birlikte bu hastalarda daha sıkı kontrol gerekir.

#### N. HIV (antiviral tedavi alan) + psoriasis

1. Acitretin\* + kalsipotriol / tazaroten
2. UVB + kalsipotriol / tazaroten
3. UVB ± acitretin
4. Goeckerman / hydroxyurea
5. PUVA + kalsipotriol
6. PUVA + tazaroten  
\*CycA ve Mtx kullanımı sakıncalıdır

#### O. Hipertansiyon + psoriasis

1. UVB ± acitretin veya Goeckerman\*
2. PUVA ± acitretin\*
3. Mtx
4. Hydroxyurea / CycA (seçilmiş olgularda hipertansiyon kontrol edilerek)  
\*Birlikte kullanılan antihipertansif ilacın fotosensitiviteyi artırma riski gözönünde bulundurulmalıdır.

#### P. Melanom veya multipl melanom dışı deri kanseri hikayesi + psoriasis

1. Acitretin ± kalsipotriol / tazaroten
2. UVB / Goeckerman gerekli önlemler alınarak yukarıdakilere eklenir
3. Mtx  
\*CsA ve PUVA'dan kaçınılmalıdır

#### R. Tırnak psoriasis

1. İntralezyonel triamcinolon (3-10 mg/mL, 0.05-0.1 mL/ay)
2. Sistemik tedavi  
\*Topikal tedaviler sınırlı yarar sağlar

#### S. Saçlı deri psoriasis

Aşağıda belirtilen multipl tedaviler tek başına veya kombine uygulanabilir.

1. Topikal kortikosteroidler

**Tablo 4.** Sistemik tedavide öncelikli tercihler

---

Kalın plak psoriasis: Acitretin  
 Eritrodermik psoriasis: Mtx veya CycA  
 Palmo-plantar psoriasis: Acitretin  
 Jeneralize püstüler psoriasis: Acitretin

---

2. Tazaroten jel / krem
3. Kalsipotriol solusyon + topikal kortikosteroidler
4. Antralin krem/merhem (kısa temas)
5. İntralezyonel tedavi (sınırlı lezyonlarda)
6. Dirençli olgularda sistemik tedavi (Fototerapinin sınırlı yararı vardır)

---

#### KAYNAKLAR

---

1. Van de Kerkhof PCM. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mancini AJ, Mascaro JM, Salasche SJ, Saurat JH, Stingl G ed. *Dermatology*, 1<sup>st</sup> ed. Mosby, Edinburgh, 2003;1:125-49.
2. Mendonca CO, Burden AD. Current concepts in psoriasis and its treatment. *Pharmacol Ther* 2003 Aug;99(2):133-47.
3. Mehliş SI, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:44-50.
4. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004 Mar;50(3):416-30.
5. National Psoriasis Foundation. About psoriasis: FAQs. Available at: <http://www.psoriasis.org/b500.htm>. Accessed May 8, 2002.
6. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:401-7.
7. Choi J, Koo JY. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003 Aug;49(2 Suppl):57-61.
8. Tremblay JF, Bissonnette R. Topical agents for the treatment of psoriasis, past, present and future. *J Cutan Med Surg* 2002 May-Jun;6(3 Suppl):8-11. Epub 2002 Apr 30.
9. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003 Aug;49(2 Suppl):66-77.
10. Handbook of Psoriasis. Psoriasis Consensus Meeting, Miami Beach, Florida, 2002.
11. Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol* 2003 Aug;49(2 Suppl):78-86.
12. Lui H. Phototherapy of psoriasis: update with practical pearls. *J Cutan Med Surg* 2002 May-Jun;6(3 Suppl):17-21. Epub 2002 Apr 30.
13. Koo JY. Current consensus and update on psoriasis therapy: a perspective from the U.S. *J Dermatol* 1999 Nov;26(11):723-33.
14. Geilen CC, Orfanos CE. Standard and innovative therapy of psoriasis. *Clin Exp Rheumatol* 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):81-7.
15. Lebwohl M. Combining the new biologic agents with our current psoriasis armamentarium. *J Am Acad Dermatol* 2003 Aug;49(2 Suppl):118-24.
16. Al-Suwaidan SN, Feldman SR. Clearance is not a realistic expectation of psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:796-802.
17. Van de Kerkhof PCM. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol* 26:356-61.

---

**Yazışma Adresi:** Dr. Kıymet BAZ  
 Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi  
 Dermatoloji AD, MERSİN

# Akne Vulgaris: Algoritmik Yaklaşım

Fatma ESKİOĞLU\*, S. Pelin KARTAL DURMAZLAR\*

\*Uz.Dr., SSK Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği, ANKARA

Akne vulgaris tedavisinde son 25 yıl boyunca çeşitli topikal ve sistemik ilaçlar üretilmiş ve bu zaman sürecinde de tedavi yaklaşımlarına dair konsensüsler oluşturulmaya çalışılmıştır. Süregelen yeni ilaç üretimleri konsensüs önerilerini günümüze uyarlamak ihtiyacını doğurmaktadır. Bu nedenle 2003 American Academy of Dermatoloji ekinde akne tedavisinde yapılan araştırmalar doğrultusunda yeni konsensüslara yer vermiştir: buna göre:<sup>1</sup>

**Konsensüs: Aknenin patofizyolojisini iyi bilmek tedavi için ilk basamaktır.**

**Akne patofizyolojisinde patofizyolojik faktörler**

1. Sebore ile birlikte sebace bez hiperplazisi
2. Duktal hiperkornifikasyon
3. Propionibakterium Acnes (P. Acnes) kolonizasyonu
4. İnflamasyon ve immün yanıt

**Konsensüs: Tedavi mümkün olduğunca birçok faktörü hedef almalıdır**

Bunlar içinde en önemlileri folliküler büyüme ve farklılaşmadaki değişim ve sebace hiperplazidir çünkü bunlar aknenin primer lezyonu olan mikrokomedon oluşumunu indükler bu da noninflamatuar komedona veya inflame olarak papül, püstül veya nodüle dönüşebilir.

## Topikal Retinoidler

**Konsensüs: Akne tedavisinde çok yönlü etkileri vardır**

- Mikrokomedon oluşumunu önlemek ve sayılarını azaltmak
- Matür komedonları azaltmak
- İnflamatuar lezyonları azaltmak
- Folliküler epitelin normal deskuamasyonunu başlatmak
- Bazıları antienflamatuar olabilir
- Diğer ilaçların penetrasyonunu arttırırlar
- Mikrokomedon oluşumunu inhibe ederek ve yeni lezyonların oluşumunu önleyerek akne remisyonunu uzatırlar.

Şu anki konsensüsa göre komedonal akne yanısıra topikal retinoidler yalnız başına veya kombinasyon içinde hafif şiddetliden orta şiddetliye kadar olan inflamatuar akne tedavisinde ilk tedavi seçeneğidir. Ayrıca idame tedavide de antibiyotik kullanımını minimize etmek amacıyla tercih edilmektedir. Günümüzde kullanılan topikal retinoidler: tretinoin, adapalen, tazaroten ve bazı ülkelerde topikal izotretinoin, motretinide, retinaldehid ve  $\beta$ -retinol glukuroniddir. Bu ajanların değişik kimyasal yapıları bulunmasına rağmen hepsi aknenin primer lezyonu olan mikrokomedonu hedef alır. Antienflamatuar etki ve tolerabiliteleri ise değişiklik gösterir. Tretinoin çalışılan ilk retinoiddir. Anlamli oranda komedon ve inflamatuar lezyonları azalttığı gösterilmiştir. Kutanoz irritasyon yapmasından dolayı yeniden formüle edilmiş ve yan etkilerin azaldığı gözlenmiştir. Adı geçen diğer topikal retinoidlerin etkinlikleri de klinik kontrollü çalışmalarla gösterilmiş yan etkilerinin ise kabul edilebilir boyutlarda olduğu görülmüştür.

**Konsensüs: Topikal retinoidler akne vulgarisin çoğu formu için ilk basamak tedavi olmalıdır**

- İyi sonuç elde etmek için erken uygulanmalıdır
- Tüm etkilenen alana uygulanmalı
- İnflamatuar lezyonların bulunması durumunda antimikrobiyal tedavi ile kombine edilmeli
- İdame tedavisinin temel parçasıdır

Topikal retinoidlerin diğer topikal ajanların emilimini ve dolayısı ile etkisi arttırdığı ayrıca antibiyotik tedavisi esnasında gelişebilecek bakteriyel rezistansdan dolayı kombinasyon tedavisindeki önemi unutulmamalıdır. Ayrıca retinoidler akne lezyonlarının neden olabileceği postinflamatuar hiperpigmentasyonu önler veya tedavi edebilir. Bu yüzden:

**Konsensüs: Antimikrobiyal tedavi + topikal retinoid tedavisi antimikrobiyal tedavinin tek başına kullanımından daha iyidir.**

- Kombinasyon tedavisi ile antibiyotik tedavisine oranla inflamatuar lezyonlarda ve komedonlarda hızlı ve anlamlı bir düzelme görülür



- Kombinasyon tedavileri farklı patofizyolojik faktörleri hedef almaktadır
- Topikal retinoidler antimikrobiyal ajanların penetrasyonunu artırır
- Tedavinin başlangıcında erken dönemde topikal retinoidlerin eklenmesi etkili ve hızlı sonuç alınmasını sağlar
- İdame tedavinin başarısı için topikal retinoidler ile devam edilmelidir

### Antimikrobiyal Tedavi

Antimikrobiyaller 30 yıldan uzun süredir akne tedavisinde kullanılmaktadır. Topikal ve sistemik antibiyotikler arasındaki seçim inflamatuvar lezyonların varlığına, yaygınlığına ve şiddetine göre yapılmaktadır.

#### Konsensus: Antibiyotik tedavisi inflamatuvar lezyonlara primer etkilidir

- Oral veya topikal antibiyotikler tek başına kullanılmamalıdır
  - Antibiyotikler genellikle iyi tolere edilir ancak çok düşük insidansla şiddetli yan etkilerle ilişkilidir (minosiklin)
  - Antibiyotiklerin komedonlar ve inflamatuvar akne lezyonlarında etkinliklerinin artırılması için topikal retinoidler ile kombine edilmelidir
  - Benzoil peroksit anlamlı oranda, tek başına inflamatuvar akne lezyonlarını iyileştirmektedir
  - Topikal benzoil peroksit veya azeleik asit P. acnes'in rezistansını önlemek için antibiyotik tedavisine eklenmelidir.
- Oral Antibiyotikler:** P. Acnes ve Staf epidermis'in sayılarını azaltır. P. Acnes'in aknedeki inflamatuvar yanıtı tetiklediği düşünülmektedir. Antibiyotikler p. Acnesin

büyüme ve/veya metabolizmasına etki ederek antienflamatuvar aktiviteye sahiptir. (Nötrofil kemotaksisini, sitokin yapımını ve makrofaj fonksiyonlarını inhibe eder.) Tetrasiklinler ayrıca prostaglandin yapımını azaltır, NO sentezi inhibe eder ve süperoksit dismutaz enziminin ekspresyonunu artırır. Minosiklin ve doksisisiklin inflamatuvar granülom oluşumunu inhibe ederler.

#### Topikal antibiyotikler

P. acne popülasyonunu azaltırlar ve hafif komedolitik etkileri vardır (benzoil peroksit). Aynı zamanda antienflamatuvar etkileri de vardır. Uzun dönemde bakteriyel rezistans gelişme riski vardır bu yüzden tek başlarına kullanılmamalıdır. Topikal klindamisin ve eritromisin inflamatuvar akne %1-4 konsantrasyonda etkilidirler.

#### Benzoil peroksit

Komedolitik etkisi olan güvenilir ve etkili bir ilaçtır. Güçlü antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Önemli bir avantajı antimikrobiyal rezistans gelişimi ile ilişkili olmamasıdır ve topikal eritromisin veya klindamisin ile beraber kullanımı tek başına kullanımından daha etkili bulunmuştur.

#### Azeleik asit

Etki mekanizması tartışmalıdır. P. Acne kolonizasyonunu azattığı düşünülmektedir. Komedolitik, antienflamatuvar özellikleri vardır. Ayrıca postinflamatuvar hiperpigmentasyonu azaltıcı/tedavi edici özelliği mevcuttur.

#### Oral antibiyotikler ile tedavi optimizasyonu (oral antibiyotik kullanılacak ise)

- Orta ve şiddetli akne, monoterapiden kaçınılarak kullanılmalı
- 2 aydan uzun süre kullanmak gerekiyorsa topikal benzoil peroksit eklenmeli

#### Konsensus: Akne için oral antibiyotikler (White GM. Acne therapy. Adv Dermatol 1999;14:29-57)

Birinci tercih	Doz(ağırlığa göre değişir)	Etki	Avantaj	Dezavantaj
Tetrasiklin	500mg2x/gün	++	ucuz	Yemekle alınırsa düşük absorpsiyon
Doksisisiklin	50-100mg2x/gün	++	Yemekle alınabilir	Fotosensivite
Limesiklin	150-300mg1x/gün	++	Yemekle alınabilir	
Minosiklin	50-100mg2x/gün	+++	Yemekle alınabilir	Baş dönmesi*, nadiren KİBAS*, mavi diş, nadiren hepatit, lupus benzeri send, mukoza pigmentasyonu. Daha pahalı
<b>Alternatifler</b>				
Eritromisin	500mg2x/gün	+	Yemekle alınabilir	GIS rahatsızlığı (uzun dönem değil)
TMT/SMX	800SMX/160TMT	++		İlaç erüpsiyonu, nadiren ciddi allerjik reaksiyon
TMT	300mg2x/gün	++		İlaç erüpsiyonu

\* Bütün tetrasiklinlerde görülebilir ancak minosiklinle daha sık görülür.

•Kimyasal olarak benzer antibiyotikler oral ve topikal olarak aynı anda kullanılmamalı

•Genellikle en az 6-8 hafta kullanılmalı ve 12-18 haftada kesilmelidir (bazı istisnai durumlar sürenin uzamasına sebep olabilir)

•Tedaviye tekrar başlamak gerektiğinde daha önce etkili olduğu bilinen antibiyotik var ise öncelik ona verilmelidir.

•Antibiyotik kürleri arasına 5-7 günlük topikal benzoil peroksit uygulamaları rezistans gelişimini önleyici olacaktır.

•Hastaya tedaviye uyumunun önemi belirtilmelidir

•Hormonal tedavi ile gerekli durumlarda kombine edilebilir.

### Hormonal Tedavi

Androgenlerin akne etyolojisinde yer aldığı düşünüldüğü için hormonal tedavi özellikle oral kontrasepsiyon gereken kadınlarda etkili bir seçenektir. Hormonal tedavi ovarian ve adrenal androjen ürünlerini (östrojen, siproteron asetat, GnRH agonistleri, düşük doz glukokortikoidler) bloke eden antiandrojenleri (siproteron asetat, klornadion asetat, spironolakton, flutamid gibi) içerir.

Akne hastalarının konvansiyonel tedaviye rezistansı varsa endokrin değerlendirme endikasyonu vardır. Ayrıca hızlı başlangıçlı şiddetli akne, hirsutizm ile bağlantılı akne, düzensiz menstrüel period veya hiperandrojenizmin işaretleri varsa: Sebore, Akne, Hirsutizm, Alopesi (SAHA Sendromu) hormonal tedavi uygulanır.

Hiperandrojenizm'i gösteren testler serum DHEAS, total testesteron, serbest testesteron, LH/FSH oranı, prolaktin ve 17 OH Progesterondur.

Aknenin hormonal tedavisinde antiandrojen etkisi olan hormonlar yer alır. Bunlar siproteron asetat ve spironolakton gibi gerçek antiandrojenler ve indirek mekanizma ile antiandrojen etki gösteren östropogesteronlar ve glukokortikosteroidlerdir.

#### Konsensus: Hormonal tedavi

•Jinekolojik nedenlerden ötürü oral kontrasepsiyona ihtiyaç duyanlarda mükemmel bir seçenektir

•Orta veya şiddetli aknesi olan bayanlarda veya SAHA sendromu olanlarda erken dönemde kullanılmalıdır

•Endokrin anomalileri olsun veya olmasın kadınlarda kombinasyon tedavilerinde faydalı bir komponenttir

•Geç başlangıçlı aknesi olan bayanlarda bazen kullanılmaktadır

### Oral Retinoidler

Oral isotretinoin sebace bezlerin boyut ve sekresyonunu azaltan, folliküler keratinizasyonu normale çeviren ve yeni komedonların oluşumunu önleyen ve

indirek olarak p. Acnenin çoğalmasını inhibe ederek antienflamatuar etkilerini gösteren retinoid preparatıdır.

#### Konsensus: Oral isotretinoin şiddetli akne tedavisinin temel taşıdır

•Aknedeki tüm patofizyolojik faktörleri hedef alır

•Şiddetli hastalıkta dramatik sonuçlar elde edilebilmektedir

•Artık daha sıklıkla orta şiddetteki diğer tedavilere cevap vermeyen akne kullanılmaktadır

•Yan etkiler sızdır ancak genellikle üstesinden gelinebilir

•Eğitim şarttır (yan etkiler, teratojenite, psikiyatrik yan etkiler, takip)

•Değişen rekürens oranları söz konusudur; tekrar tedavi gerekebilir.

Oral retinoidler 0.1-2mg/kg arasında ve genellikle 1mg/kg/gün'den fazla olmayacak şekilde kullanılmaktadır. Kümülatif doz 120-150mg/kg'a ulaşılan dek tedaviye devam etmenin relapsları azaltacağı ifade edilmekte ise de bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Mukokutanöz dokularda kuruluk yapma etkisinden ötürü topikal keratolitikler ve kurutucu ajanlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Ancak bunun haricinde uygun topikal veya oral ajanlarla kombine edilebilir.

Oral retinoidlerin teratojen etkisinden dolayı hastalar tedavi süresince ve bitiminden 6 hafta sonrasına kadar hamile kalmamalıdır bazı ülkelerde başlangıçta ve aylık gebelik testleri istenmektedir. Ayrıca tüm hastaların kolesterol, trigliserid seviyesi ve standart karaciğer testleri başlangıçta ve mümkünse 4. ve 8. haftada kontrol edilmelidir. Bu test sonuçları normal ise ve doz arttırılmıyorsa hasta risk faktörlerini bildiği ve korunduğu sürece testlerin tekrarlanmasına gerek yoktur.

Retinoid tedavisinden sonra rekürens nadir değildir. Tekrar oral retinoid ile yada konvansiyonel tedavilerle tekrar tedavi mümkündür.

#### Konsensus: Oral İsoRetretinoin

Endikasyonlar

•Şiddetli nodülokistik akne/şiddetli akne varyantları

•Konvansiyonel tedavi başarısız oldu ise

•Skar ile inflamatuvar akne

•Sıklıkla relaps olan orta-şiddetli akne

•Akne nedeniyle psikolojik sıkıntısı olan hastalar

Klasik dozlar

•0.5-1mg/kg/gün 2'e bölünmüş dozlarda, kümülatif doz: 120-150mg/gün/ tedavi kürü (4-6 ay)

•0.5mg/kg' dan düşük dozlar kullanılabilir ancak yüksek relaps oranı söz konusu olabilir

Hasta eğitimi kritiktir

**Tedavide alternatif yaklaşımlar**

**Çinko:** Kemotaksisi inhibe eder, 5- $\alpha$  redüktaz ve TNF- $\alpha$  'yı inhibe eder ve antienflamatuvar etki gösterir ancak komedona etki etmez. 200mg/gün dozunda verilir. Tetrasiklinlere alternatif olabilir.

**Kortikosteroidler:** Yan etkilerinden dolayı kısıtlı kullanılırlar yine de akne konglabata, akne fulminans gibi şiddetli inflamatuvar akne de kısa süreli kullanımları faydalı olabilir.

**Gebelerde Akne Tedavisi**

Pek çok ülkede hamilelerde benzoil peroksit ve topikal eritromisin gerekli durumlarda reçete edilmektedir. Bazı ülkelerde azeleik asit yasaklanmamıştır. Hernekadar perkutan absorpsiyonun minimal olduğu farmakolojik çalışmalarda gösterilmişse de topikal retinoidler önerilmektedir. Oral retinoidler ve tetrasiklinler kullanılamaz. Gerekli olması durumunda oral eritromisin (0.5 g günde iki defa) en güvenilir oral ajandır. Eğer çok ciddi akne varsa

ilk trimesterden sonra kısa süreli kortikosteroidler verilebilir.

**Aknenin hastalar üzerinde belirgin etkileri vardır**

Davranış ve sosyal fonksiyonlardaki negatif etkileri astım ve epilepsi gibi medikal durumlardan daha fazladır.

Aknenin anksiyete ve depresyon ile ilişkisi işsizlikten daha yüksektir.

Bu yüzden aknenin başarılı tedavisi ile hastanın yaşam kalitesinin dramatik bir şekilde iyileşeceği unutulmamalıdır.

**KAYNAK**

1. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, Shalita AR, Thiboutot D; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol. 2003 Jul;49(1 Suppl): S1-37. Review.

**Yazışma Adresi:** Dr.Fatma ESKİOĞLU  
SSK Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Dermatoloji Kliniği, ANKARA

# Ürtiker Tedavisinde Algoritmik Yaklaşım

Nuran ALLI\*

\*Doç.Dr., Numune Hastanesi Dermatoloji Kliniği, ANKARA

Ürtiker; Hipokrat zamanından beri bilinen, kaşıntı ve bazen yanma ile seyreden, 1-24 saat süren, bazen anjioödem de eşlik ettiği, eritem ve ödemli plaklarla karakterize klinik tablodur. Yapılan çlışmlar tüm popülasyonun %15-25'inin, yaşamları boyunca enaz bir ürtiker atağı geçirdiğini göstermektedir.

6 haftaya kadar devam eden ürtiker akut ürtiker, 6 haftadan daha uzun süre devam eden ürtikerlerse kronik ürtiker olarak tanımlanmaktadır.

Ürtikerde klinik spektrum oldukça geniş olup değişik sınıflamalar vardır ve iki veya daha fazla ürtiker subtipi bir arada görülebilir.<sup>1-3</sup>

Tablo 1'de ürtiker –anjioödem tanı algoritması verilmiştir.<sup>4</sup>

Ürtiker tedavisinde genel tedavi prensipleri:

1. Tetikleyici uyarının ortadan kaldırılması,
2. Mast hücre mediatörlerinin salınımını engellemek,
3. Mast hücre mediatörlerinin hedef dokularının tedavisidir.

## Akut Ürtiker Tedavisi

Yapılan çalışmalara göre; akut ürtiker atopik hastalığı olan bireylerde daha sık görülmektedir. Özellikle çocukluk çağındaki akut ürtikerlerde gıdalar (fındık, yumurta, balık, karides) ve gıda katkıları başlatıcı faktörler arasında çok yüksek oranda tespit edilmesine karşın ,erişkinlerde görülen akut ürtikerlerde gıdayla ilişki saptanmamıştır.

Akut ürtikerde ilaçlar allerjen ve psödoallerjen olarak başlatıcı rol oynayabilirler. Penisilin Ig-E'ye bağlı ürtikerin en iyi bilinen örneğiysen, asetil salisilik asit psodoallerjenlerin en popüler örneğidir.

Son zamanlarda akut ürtikerde ensık nedenin viral enfeksiyonlar, özellikle de üst solunum yolu enfeksiyonları olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle öncelikle hastanın detaylı öyküsünün alınması, ilaç ve gıda alımı, fiziksel tetikleyiciler, enfeksiyonlar, mesleki temas (kontakt ürti-

ker?), böcek sokması açısından sorgulanması ve fizik incelenmesinin yapılması gerekir. Dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile akut ürtikerin nedeni genellikle tespit edilebilir. Muayenede troid büyüklüğü (otoimmün proses veya hormonal bozukluk), lenf nodları (malign hastalık), eklem, deri değişiklikleri (kollagen doku hastalığı), dermografizm varlığı, soğuk, sıcak ve güneş duyarlılığı, ekzersiz ve basıyla ilişkisinin araştırılması etyoloji hakkında ipuçları verebilir. Respiratuvar distres, gastrointestinal yakınmalar, hipotansiyon ve havayolu obstrüksiyonu gibi eşlik eden bulgularda anafaksi riski mutlaka gözönünde bulundurulmalıdır. Ig-E'ye bağlı bir reaksiyon veya kontakt ürtiker düşünülüyorsa radyoallergosorbent test (RAST) veya deri prick test uygulanabilir. Tam kan, sedimantasyon hızı, tam idrar tetkiki, karaciğer fonksiyon testleri ve şüpheli bir ajan varsa spesifik IgE bakılabilir. Akut ürtiker için daha fazla detaylı tetkik yapılması önerilmemektedir.<sup>1-4</sup>

Tablo 2'de akut ürtikerli hastaya genel yaklaşım kısaca özetlenmiştir.<sup>4</sup>

**Antihistaminikler:** Akut ürtikerde standart tedavi antihistaminiklerle yapılmaktadır. Antihistaminiklerin birkaç haftalık periyotta düzenli kullanılması ürtikeryal prosesi baskılayacaktır. Tedavide nonsedatif veya düşük sedatif etkili 2.kuşak antihistaminikler (loratadin, feksofenadin, setirizin gibi) tercih edilmelidir. Ancak antihistaminiklerin ürtikerdeki etkileri doza bağımlı olup cevapsız olgularda öncelikle doz artırılmalıdır. Önerilen dozlar

Setirizin 5-20 mg/gün

Loratadin 5-10 mg/gün

Feksofenadin 180mg /gün veya 2x60mg/gündür. Ancak tedavinin yetersiz kaldığı olgularda:

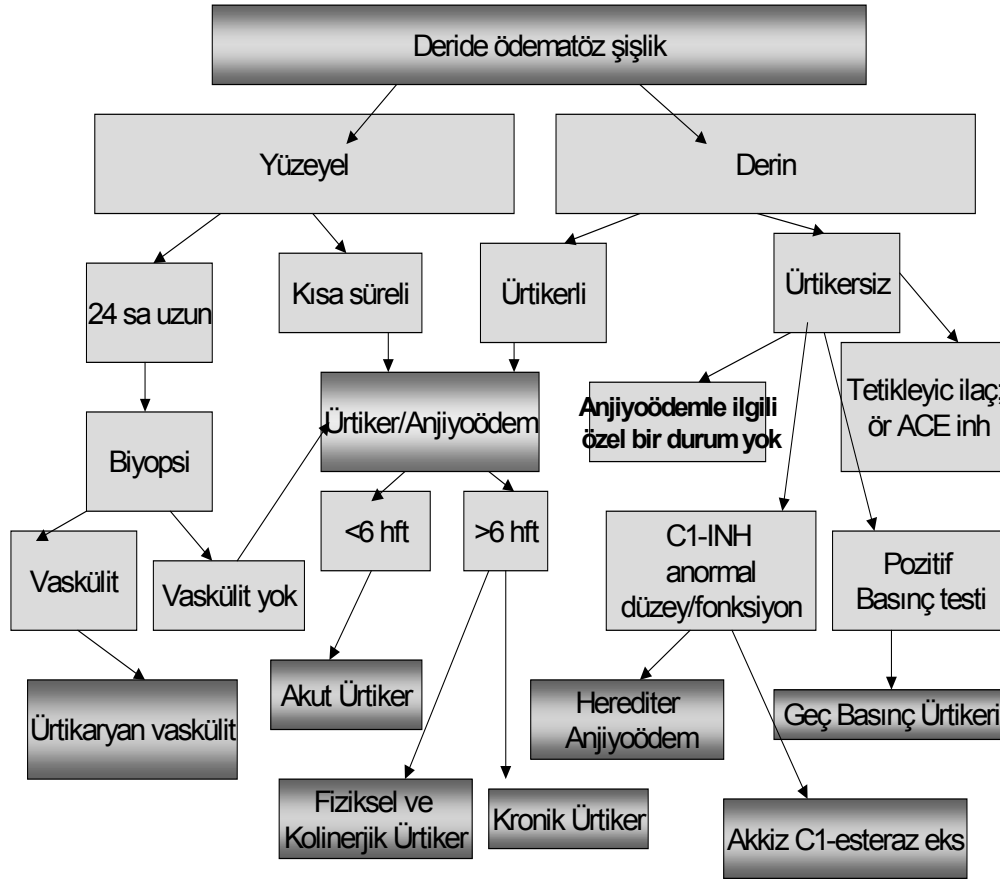
Hidroksizin 10-100mg/gün veya

Difenhidramin 12.5-100mg/gün veya

Doxepin 25-100mg/gün eklenebilir. Güçlü sedasyon etki unutulmamalıdır.

Gebelerde ilk trimesterde hiçbir antihistaminik veril-

Tablo 1.



memelidir. Çok zorunlu durumlarda klorfeniramin önerilebilir.<sup>1,2,4</sup> 12 yaşüstü çocuklarda tüm antihistaminikler rahatlıkla kullanılabilir, setirizin ve loratadin 6 yaş altı çocuklarda 5-10 mg/gün, feksofenadin 2x30mg/gün dozda önerilmelidir.

**Kortikosteroidler:** Akut ürtiker tedavisinde kortikosteroidler nadiren gerekir. Ağır akut ürtikerde veya anjiyoödemle eşlik ettiği olgularda; depo steroidler yerine kısa süreli oral kullanım (prednizolon 50 mg/gün/3 gün) tercih edilmelidir.<sup>2,4</sup>

**Epinefrin:** Şiddetli akut ürtiker/anjiyoödem olgularında anjiyoödem major komponentse epinefrin kullanılabilir.<sup>3</sup> Subkutan enjeksiyon yerine intramusküler enjeksiyon tercih edilmeli ve tercihan uyluk lateralinden yapılmalıdır.<sup>5</sup> Doz erişkinlerde 1/1000 epinefrin 0.3-0.5 ml, 12 yaş üstü 0.3 ml, 6-12 yaş 0.25 ml, 6ay-6yaş 0.12 ml, 6ay altı 0.05 mldir. Kontrol edilemeyen hastalarda doz tekrarı yapılabilir.<sup>1,5</sup>

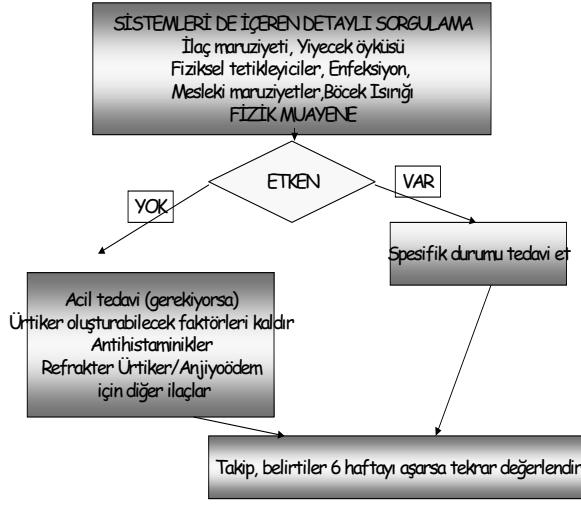
### Kronik Ürtiker Tedavisi

Kronik ürtikerde (KÜ) tedavi küratif olmaktan çok palyatiftir. Yapılan çok dikkatli araştırmalarda dahi %75 olguda neden saptanamaz. Kronik ürtiker hastaları heterojen bir grup olup her hasta için bireysel yaklaşım gerekmektedir. Mükemmel hasta hekim ilişkisi, empati ve hasta eğitimi, tedavi etki ve yan etkilerinin dikkatli monitörizasyonu tedavinin başarılı olmasında önemli faktörlerdir.<sup>1-3,6</sup>

KÜ hastalarının çoğu kronik idiopatik ürtikerdir. Ancak, son yıllarda IgE reseptörünün FcεR1α subünitine karşı IgG yapıda otoantikorlar gösterilmiştir ve otolog serum deri testi %50 hastada pozitifdir. %25 hastada troid otoimmünitesi, antitiroglobulin ve antitiroid peroksidaz antikorlar saptanabilir.<sup>6,7</sup>

Tedavide öncelikle tespit edilebiliyorsa etkenin eliminasyonu, nonspesifik ağrıya edici faktörlerden (sıcak, terleme, alkol, ilaç eliminasyonu) kaçınılması gerekmektedir. Kronik ürtikerin farklı alt gruplarında gıda ve gıda

Tablo 2.



katkılarına bağlı psodoallerjik reaksiyonlar gelişebileceği ve 10-14 günlük eliminasyon diyeti ile semptomlarda azalma olduğu bildirilmektedir.<sup>8</sup> Son görüşler KÜ’de çok fazla ileri tetkik gerekmediği, hastanın tiroid otoantikörleri açısından tetkik edilmesinin yeterli olduğu yönündedir. Ancak Hepatit A ve B gibi viral enfeksiyonlar, bakteriyel enfeksiyonlar, Helicobacter pilori enfeksiyonları ve barsak parazitleri ekarte edilmelidir.<sup>9-12</sup>

### 1. Basamak Tedaviler

**Antihistaminikler:** Kronik idiyopatikürtiker tedavisinde ilk seçenek nonsedatif antihistaminiklerdir.

En az iki farklı grup non sedatif antihistaminikle başlanmalı, yanıtız olgularda öncelikle doz artırılmalıdır.

Yüksek doza yanıtız olgularda 1.kuşak sedatif etkili antihistaminikler (hidroksizin, difenhidramin gibi) eklenmeli veya bunlarla değiştirilmeli, gerekirse sedatif antihistaminik dozu artırılmalıdır.

**H2 reseptör antagonistleri:** Optimal dozda antihistaminige rağmen yeterli kontrol sağlanamıyorsa H2 reseptör antagonisti (ranitidine 2x150 mg ,simetidin 4x300mg) eklenmelidir.

**Doksepin:** H1 ve H2 reseptör antagonisti etkisi olan trisiklik antidepresan doksepin yan etkilerine karşın tedavide kullanılabilir (10-100 mg/gün). Sitokrom p 450 enzim sistemi ile metabolize olduğundan ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olunmalıdır.

**Lökotrien reseptör antagonistleri:** Tedaviye yanıt alınamayan hastalarda alternatif olarak lökotrien reseptör antagonistlerinden yarar gören olgular bildirilmiştir. Lökotrien antagonistlerinin antihistaminiklerle kombine ya

da steroid dozunu azaltmakta kullanımları önerilmektedir (Zafirlucast 2X20-40 mg gün, montelucast 1-2X10 mg gün, zileuton 4X600 mg).<sup>3,10,13</sup>

### 2. Basamak Tedaviler

**Kortikosteroidler:** Ful doz antihistaminige rağmen kontrol edilemeyen kronik ürtiker ataklarında oral kortikosteroidler (KS) başlanabilir.

Kortikosteroidlerin yan etki profilinden dolayı kullanımları sınırlıdır. Sadece şiddetli, refrakter olgularda ya da alevlenmelerde hastalığın hızlı kontrolü için kullanılabilirler.<sup>3,7</sup>

Kısa süreli oral kortikosteroid tedavisi 6 gün (60, 50, 40, 30, 20,10 mg prednizolon) veya 12 gün (60-60, 50-50, 40-40, 30-30,20-20, 10-10 mg prednizolon) verilebilir.

Uzun süreli oral kortikosteroid tedavisinde ise prednizolon 40 mg / gün başlanıp daha sonra gün aşırı doza geçilip 3 ay sonra kesimi veya düşük doz güneşirü tedavi şeklinde kullanımı önerilmektedir.<sup>7,13</sup>

**Epinefrin:** Anjiyödemın eşlik ettiği kronik ürtikerde intramuskuler olarak epinefrin enjeksiyonları nadiren gerekebilir.<sup>7</sup>

### 3. Basamak (İmmünosupresif) Tedaviler

Tedaviye dirençli kronik otoimmün ürtikerlerde kullanılmaktadır. Burada amaç FcεR1α otoantikörlerini uzaklaştırmaktır.

**Plazmaferez** şiddetli olgularda kısa süreli rahatlama sağlayabilir.

**İntravenöz immunglobulin** (2gr/5 gün) tedavilerinden yarar gören olgular vardır.<sup>4,7</sup>

**Siklosporin A:** T helper cevabını down regule eder, B lenfositlerden T hücre aracılıklı antikör formasyonunu engeller. Deri mast hücrelerinden ve insan bazofillerinden anti IgE aracılıklı histamin salınımını invitro olarak engeller. Standart tedaviye yanıt vermeyen, öz veya soy geçmişinde kanser öyküsü olmayan bazı KÜ hastalarında etkili bulunmuştur. 4 mg/kg/gün dozda 20 mg /gün setirizinle kombine edilebilir.<sup>7,13</sup>

**Takrolimus:** T hücre aktivasyonunu engelleyerek sitokin salınımını, doz bağımlı olarak antijen stimülasyonunu takiben görülen histamin ve lökotrien salınımını ve mast hücre degranülasyonunu önler. TNFα ve IL-5 üretimini azaltır. Sitokin üretimi ve kimyasal mediatörlerin salınımını engellemekte steroidlerden daha güçlü olduğu gösterilmiştir. KS bağımlı KÜ olgularında etkili olduğu bildirilmektedir. 0.05 –0.2 mg/kg/gün dozda 2 ye bölünerek kullanımı önerilmektedir. Ancak karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının takibi ve kan düzeyinin izlenmesi toksisitenin önlenmesi için önemlidir. Yan etkisi siklosporinden daha azdır.<sup>13</sup>

**Tiroksin:** Tiroid otoimmunitesi olan hastalarda ise kronik tiroid stimülasyonunun önlenmesi için verilen tiroksin tedavisi sonrası ürtikeryal semptomların baskılandığı ve otoantikör düzeylerinin azaldığı bildirilmektedir.<sup>14</sup>

**Tiroidektomi** sonrası tiroid peroksidaz düzeyininin düştüğü ve tam remisyona giren olgular bildirilmiştir.<sup>15</sup>

### Diğerleri

**Dapson** 50-100 mg/gün ve **pentoksifilin** 2X600 mg/gün;

**Danazol** 400-600 mg /gün ve **stanazolol**;

**Sülfasalazin** 3X500-1000 mg/gün;

**Hidroksiklorokin** 2X200 mg/gün;

**Metotreksat** 5-15 mg/hafta, 4 hafta;

**İnterferon**,

**PUVA, UVB**,

**Relaksasyon teknikleri**,

**Kumarin, varfarin**

**Otohemoterapi** önerilen diğer tedavi yöntemleridir.<sup>2,4,7,13,15</sup>

### Fiziksel Ürtikerler

Fiziksel ürtikerler heterogen ve geniş bir grup hastalık olup etyopatogenezleri halen tam açıklık kazanmamıştır ve tedavileri güçtür. Tedavilerinde en önemli nokta neden olan uyarandan uzaklaşmaktır.

**Dermografik ürtikerde** nonsedatif antihistaminikler ve gerektiğinde doz artımı yeterlidir. Geç basınç ürtikerinde standart tedavi yüksek doz non sedatif antihistaminiklerle yapılır. Alternatif olarak kısa süreli KS'ler lökotrien antagonistleri ve sülfasalazin denenebilir.

**Soğuk ürtikeri** çoğunluk idyopatikdir, ancak enfeksiyonlar, maligniteler ve otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterebileceği unutulmamalı ve bu yönde araştırmalar yapılmalıdır. Standart tedavi H1 antihistaminiklerdir. Alternatif olarak 3X1.200.000 ünite parenteral penisilin 3 hafta süre ile ve ya doksisisiklin 2X100 mg/gün 3 hafta ve lökotrien antagonistleri kullanılabilir. Kazanılmış soğuk ürtikerinin setirizin ve zafirlukastla başarıyla tedavi edildiği bildirilmektedir.<sup>16</sup>

**Solar ürtikerde** standart tedavi fiziksel tolerans indüksiyonudur. Alternatif olarak nonsedatif H1 antihistaminikler kullanılabilir.

**Kolinerjik ürtikerde** standart tedavi non sedatif H1 antihistaminiklerdir, alternatif olarak danazol 400-600 mg/gün verilebilir.

Değişik fiziksel ürtikerli bir grupta hastada **Nimesulid** + **ketotifen** kombinasyonunun başarılı bulunduğu rapor edilmiştir.<sup>17</sup>

### Anjioödemde Tedavi

Anjioödem derinin ve gastrointestinal mukozanın derin tabakalarında oluşan geçici, lokalize, epizodik ödemdir. Olguların çoğu idyopatik olmasına karşın, ilaçlar, allerjenler, fiziksel ajanlar sorumlu olabilir. Nadiren herediter veya akkiz C1 Esteraz inhibitör eksikliğine bağlı olarak ta anjioödem gelişebilir.

Anjioödemde sınıflama:

1. İdyopatik
2. İlaçlara bağlı (NSAİD, ACE inhibitörleri antibiyotikler, narkotikler...)
3. Allerjenlere bağlı (fındık, balık, katkı maddeleri, katkı maddeleri, renk vericiler..)
4. Fiziksel indüklenen (soğuk, bası, vibrasyon, UV..)
5. C1 Esteraz İnhibitör eksikliğine bağlı.

#### A. Herediter anjioödem (HAÖ)

a.Tip 1 herediter anjioödem %80-85

b.Tip 2 herediter anjioödem %10-15

c.Tip 3 herediter anjioödem %?

#### B. Akkiz anjioödem (AAÖ)

a.Tip 1 akkiz anjioödem (özellikle lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkili)

b.Tip 2 akkiz anjioödem (Anti-C1 İNH oto antikörleri)

Anjioödemde derinin derin tabakaları tutulur, lezyonlar gode bırakmaz ve iyi sınırlıdır, kaşıntıdan çok yanma hissi vardır. Birkaç günde spontan gerileme olur. Bazen fiziksel travmalar ve stres tetikleyici rol oynayabilir. Gastrointestinal tutulumla bağlı bulantı, kusma, diyare ve akut karnı taklit eden karın ağrıları olur. Hava yolu obstrüksiyonu ve asfikzi ölümle sonuçlanabilir. Orofarinks etkileyen anjioödemde endoskopik girişimler kontrendikedir.

C1 inhibitör eksikliğine bağlı herediter anjioödem otozomal dominant geçişli olup ilk iki dekatta görülür. İnsanlarda C1 İNH'ün major fonksiyonu C1 otoaktivasyonunun inhibisyonu, koagülasyon faktörleri XIIa, XIIb, XIa inaktivasyonu ve aktive kallikreinin direkt inhibisyonudur. HAÖ atakları esnasında inhibisyon olmaması nedeniyle klasik kompleman yolu aktive olur, anafloksin C3a, C4a, C5a ortaya çıkar, artmış kapiller permeabilite anjioödemle sonuçlanır. Ayrıca aktive kallikreinin inhibe edilememesiyle çeşitli kininlerin salınması vasküler permeabilitede artış, vazodilatasyon ve barsak düz kasında kasılmalarla sonuçlanır.

Tipik olarak ataklar esnasında C4 bazen de C2 düşüktür. C1q normaldir. C1 İNH düzeyi azalmış veya normaldir.

C1İNH eksikliğine bağlı akkiz anjiyoödem (AAÖ) hayatın 4.dekadından sonra görülür. Tip 1 AAÖ KLL, lenfosarkom, multipl myeloma, makroglobulinemi ve essansiyel krioglobulinemi gibi B hücre lenfoproliferatif hastalıklarına eşlik eder. Bulgular hematolojik hastalıktan yıllar önce görülebilir. Ayrıca nadiren rektum ,mide ve meme kanseri, romatoid artrit, SLE, Churg-Straus vaskülit, livedo retikularis, HIV enfeksiyonu, hepatit B ve C enfeksiyonu, H.pilori enfeksiyonunda da AAÖ görülebilir.

Bu hastalarda genetik bozukluk yoktur, tip 1'de C1 İNH'nin hiperkatabolizasyonu söz konusudur. Tip 2 AAÖ'de ise doğrudan C1 İNH molekülüne karşı oluşan İgG ve bazen de İgM yapıda otoantikörler vardır.

AAÖ de C1q, C2 ve C4 düzeyleri belirgin olarak düşüktür. Özellikle C1q düzeyi HAÖ ve AAÖ ayırımında yardımcı testtir.

Akut rekürren anjiyoödem veya izah edilemeyen karın ağrısı olan tüm hastalarda detaylı öykü, fizik inceleme, C4, C1q ölçümleri ve C1 İNH fonksiyonel ve kantitatif assaylar uygulanmalı, tam kan sayımı ve kan biyokimyası değerlendirilmeli, herhangi bir ipucu yoksa 3-4 ay aralarla hasta izlenmelidir.

C1q ve C4 düşük ve C1 İNH fonksiyonu azalmışsa altta yatan malignite açısından detaylı ileri tetkikler yapılmalıdır.

### Anjiyoödem Tedavisi

Anjiyoödem tedavisi tanıya bağlıdır. Herhangi bir neden veya tetkleyici tespit edilmişse etkenin eliminasyonu yeterlidir, ancak HAÖ tanısı konmuşsa hayat boyu tedavi ve gözlem gerekir.

**Androjenler:** Danazol ve stanozolol hem HAA ve hem de AAÖ hastalarında semptomların önlenmesi ve tedavisinde en sık ve başarıyla kullanılan ajanlardır. Serum C1 İNH düzeyini, C2 ve C4 düzeyini artırarak etki gösterirler. AAÖ tip 1 hastalar tedaviden tip 2'den daha çok yararlanırlar.

Erişkin hastalarda stanozolol 4mgX 3/gün, 1-2 ay süreyle verilip semptomatik iyilik sağlayacak en düşük idame dozuna (2-6 mg/gün) geçilir.

Androjen tedavisi gebelik, laktasyon, prostat kanseri ve çocuklukta kontrendikedir.

Uzun süreli androjen tedavisine bağlı hirsutismus, kilo alma, ses kalınlaşması, libido artma veya azalması, menstruel irrregülarite, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, kolestaz, hepatik nekroz ve hepatik neoplazmlar, hipertansiyon ve hepatosellüler adenoma gibi yan etkiler bildirilmiştir.

**C1 İNH Konsantresi:** Ağır ve yaşamı tehdit eden HAÖ olguları intravenöz, prufiye C1 İNH konsantreleri ile tedavi edilmelidir. Bunlar akkiz anjiyoödem ve tip 3 herediter anjiyoödem tedavisinde etkili bulunmamıştır.

**Taze Donmuş Plazma:** HAÖ ve akkiz anjiyoödemde daha önceleri iv taze donmuş plazma kullanılmakta idi. Ancak içerdiği C4 kompleman sisteminin devamlı aktivasyonu için substrat oluşturacağından semptomlarda artışa neden olabilir. Bu nedenle akut atakta kullanılması önerilmemektedir. Cerrahi girişimden 12-24 saat önce 2 ünite verilmesi yeterlidir.

**Diğer Tedaviler:** Yaşamı tehdit eden ataklarda antihistaminikler, kortikosteroidler ve epinefrin sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak yararları tartışılmaktadır.

**Antifibrinolitik ajanlar** (tranekzamik asit ve epsilon amino kaproik asit) anjiyoödem ataklarına karşı profilaktik olarak kullanılabilir. Çocuklarda antifibrinolitik ajanlar androjenlerin yan etkisi nedeniyle tedavide tercih edilmelidir. Ayrıca androjen tedavisine yanıt vermeyen hastalarda da antifibrinolitik tedaviden yarar gören olgular bildirilmiştir.

**Sitotoksik ve immün supresif** tedaviler, tip 2 akkiz anjiyoödemde **plazmaferezle** veya plazmaferezsiz otoantikör üretimini azaltmakta yararlı olarak bulunmuştur.

Herediter ve akkiz anjiyoödemde ACE inhibitörleri, estrogen replasman tedavisi ve oral kontraseptiflerden kaçınılmalıdır.

**Profeksi:** Cerrahi girişimler ve diş çekimleri öncesi asemptomatik hastanın androjen tedavisi ile hazırlanması veya taze donmuş plazma ve C1 İNH konsantreleri atakları önlemek için önerilmektedir.<sup>18</sup>

### KAYNAKLAR

1. Goodman D, Wanderer A. Acute urticaria/angioedema. Ann Allergy Astma Immunol 2000;85:525-31.
2. Grattan C, Powell S, Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. Brit J Dermatol 2001;144:708-14.
3. Krishnaswamy G, Youngberg G. Acute and chronic urticaria: Challenges and considerations for primary care physicians. Postgrad Med 2001;109:107-23.
4. Zuberbier T. Urticaria. Allergy 2003;58:1224-34.
5. Lieberman. Use of epinephrin in the treatment of anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003;3:313-8.
6. Fox RW. Chronic urticaria and/or angioedema. Clin Rev Allergy Immunol 2002;23:143-5.
7. Grattan CE, Sabroe AR, Greaves WM. Chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 2002;46:645-57.
8. Zuberbier T. The role of diet in the chronic urticaria. EADV 2003.
9. Kozel MMA, Boouyt MP, Mekkes JR, Bos JD. Laboratory tests and identified in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. J Am Acad Dermatol 2003;48:409-16.
10. Goodman D, Wanderer A. Chronic urticaria/angioedema. Ann Allergy Astma Immunol 2000;85:532-44.
11. Nettis E, Pannofino A, D'Aprile C, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and aetiologic aspects in urticaria and angio-oedema. Brit J Dermatol 2003;148:501-6.



12. Federman DG, Kirsner SR, Moriarty PJ, Concato J. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:861-4.
  13. Stanaland BE. Treatment of patients with chronic idiopathic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:233-41.
  14. Rottem M. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease: is there a link?. *Autoimm Rev* 2003;2:69-72.
  15. Maurer M. Chronic urticaria- new diagnostic findings and therapeutic implications. *EADV* 2003.
  16. Bonadonna P, Lombardi C, Senna G.T treatment of acquired cold urticaria with cetirizine and zafirlukast in combination. *J Am Acad Dermatol* 2003; Oct 714-715.
  17. Frezzolini A, De Pita O, Cassano N, D'Argento V, Ferranti G, Filotico R, Vena G. Evaluation of inflammatory parameters in physical urticarias and effects of an anti inflammatory / anti allergic treatment. *Int J Dermatol* 2002;41:431-8.
  18. Frigas E, Nzeako UC. Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23:217-31.
- 
- Yazışma Adresi:** Dr.Nuran ALLI  
Numune Hastanesi Dermatoloji Kliniği  
ANKARA

# Atopik Dermatit Tedavisine Algoritmik Yaklaşım

Meltem ÖNDER\*

\*Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Atopik dermatit (AD), genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerinde etkisi ile ortaya çıkan, kronik ve nükseden, kaşıntı ve enflamasyon ile karakterize bir deri hastalığıdır. AD prevalansı %10 olarak bildirilmektedir.<sup>1,2</sup> Günümüzde dermatologların, pediatristlerin ve allergologların en sık karşılaştığı hastalık olan atopik dermatit, 30 yıl öncesine göre 3 kat daha yaygındır. Bu hızlı artış nedeni günlük hayatta daha fazla allerjen maddeye maruz kalmamızdan kaynaklanmaktadır. Hava kirliliği, iklimalar, duvardan duvara halılar, katkılı temizlik malzemeleri ve katkılı gıda maddeleri atopik dermatite neden olabilecek faktörler arasında sayılabilir. Ayrıca çocukların küçük yaşlarda kreşe götürülmeleri, yaşamın ilk yıllarında genel üst solunum yolu enfeksiyonlarının artması hastalığı tetikleyebilir.

Atopik dermatit tedavisi; hastanın yaşı, yerleşim bölgesi, hastalığın yaygınlığı ve derinin kuruluğu ve eklenen süperenfeksiyona göre özellikler göstermektedir.<sup>3</sup> Hastalığı tetikleyecek faktörlerden uzak kalınması ve derinin nemlendirilmesi çok önem taşımaktadır (Tablo 1).<sup>4</sup>

## Banyo ve Nemlendirme

AD'li hastalarda en önemli sorun deri kuruluğudur. Banyo deriyi kurutabileceğinden sabun yerine, sıvı sabun ve banyo yağları kullanılması önerilmelidir. Banyo suyu ılık olmalıdır. Çok sıcak banyo deriyi kurutabilir. Banyodan sonra nemlendirici ürünler kullanılmalıdır. İçinde alkol, parfüm, koruyucular ve renk maddeleri olan krem ve losyonlar tercih edilmemelidir. Giysilerin temizliğinde hafif deterjanlar kullanılmalı ve iyice durulduğundan emin olunmalıdır. Şiddetli dönemlerde derinin günlük olarak nemlendirilmesi, atopi alevlenmelerini engellemektedir. Nemlendirici kremler bariyer tabakaya kaybetmiş olduğu lipidleri vererek tekrar yapılmasında görev alırlar.<sup>5</sup>

## Deriyi ıslatma ve Oklüzyon ve Diğer Koruyucu Önlemler

Geniş oranda deri yüzeyi tutulumu var ise ıslak gazlı bezle nemlendirme kaşıntı hissini azaltabilir. Ayrıca şiddet-

li enflamasyon durumunda topikal steroid ile oklüzyon çok kullanılan yöntemdir. Ancak topikal steroidler ile oklüzyon yapıldığında sistemik absorpsiyon riski, atrofi ve fronkül oluşumu gibi yan etkiler açısından dikkatli olmak gerekmektedir.<sup>3-5</sup>

Hastalara uyku sırasında kaşıntıyı azaltmak ve enfeksiyon oluşumunu engellemek için tırnakların kısa kesilmesi, yatarken pamuklu eldiven ve pamuklu giysiler giydirilmesi koruyucu önlemler arasında yer almaktadır (Tablo 2).

## Antihistaminikler ve Sedatifler

Dirençli kaşıntı durumunda *Hydroksizin* veya *Diphenydramin* gibi sedasyon yapıcı antihistaminikler yeni kuşak antihistaminiklere göre daha etkilidir. Ancak bu tür ilaçların aşırı sedasyon etkisi çocukluk döneminde öğrenme yeteneğine, erişkin dönemde de iş ve araba kullanma üzerine olumsuz etkiler taşımaktadır. İkinci kuşak antihistaminiklerden *Setirizin* etkilidir. Gece artan kaşıntıların kontrolü için *doksepin* 10-50 mg/gün dozunda önerilebilir. Topikal antihistaminiklerin etkisi çok sınırlıdır alerjik dermatit yapma riskleri yüksektir.<sup>3-7</sup>

## Antibiyotikler

Sekonder enfeksiyon gelişen olgularda uygun antibiyotik başlanmalıdır. Olguların çoğunda derideki açık yaralardan özellikle *staph.aereus*'a bağlı oluşan enfeksiyonlarda sefalosporin kullanımı etkili olmaktadır.<sup>8</sup>

## Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler başlangıçta hafif ve orta potent, dirençli olgularda geniş yüzey olmamak kaydı ile potent steroidle kısa süre kullanılmaktadır. Ancak atrofi, hirsutismus ve stria yan etkileri oluşmaktadır. Sistemik kortikosteroidler tedaviye dirençli olgularda tercih edilmektedir. İlacın kesilmesi durumunda alevlenmeler olabilir. Uzun süre kullanımda gelişebilecek adrenal supresyonu, çocukta büyüme gelişme kaybı gibi sistemik yan etkiler unutulmamalıdır.<sup>1-3</sup>

### Katran

Katran preparatları anti-inflamatuvar ve anti-pruritik etkileri ile özellikle likenifikasyon gelişen olgularda kullanımı önerilmektedir. Kötü kokusu, deriyi boyaması kozmetik dezavantaj oluşturmaktadır. Alkollü preparatların irritasyon yapıcı yan etkileri vardır. Saçlı deri tutulumu olan olgularda katranlı şampuanlar verilebilir.<sup>1-3,9</sup>

### Fototerapi

Ultraviyole A (UVA), ultraviyole B (UVB), dar bant UVB, banyo PUVA; AD tedavisinde kullanılan değişik tedavi yöntemleridir. Ultraviyole serbest radikalleri ortaya çıkararak apopitozu engellemekte ve ayrıca lezyonlu derideki Langerhans hücre fonksiyonlarını baskılamaktadır. Erken dönemde tedaviye bağlı eritem, pigmentasyon geç dönemde de deri yaşlanması ve malinite gibi yan etkilere neden olabilir.<sup>10,11</sup>

### Lökotrien İnhibitörleri

Astım tedavisinde kullanılan lökotrien inhibitörleri *zileuton*, *zafirlukast* ve *montelukast* benzer mekanizma ile atopik dermatitte de etkilidir. Ancak 12 yaş altı çocuklara önerilmez.<sup>12</sup>

### Siklosporin

Sistemik olarak günde 3-5 mg/kg dozda önerilen siklosporinin T lenfosit proliferasyonu ve lenfositlerde IL-2 reseptör oluşumu, Langerhans hücrelerinin antijen sunma özelliklerini engelleme özellikleri bulunmaktadır. Nükslerin engellenmesi için düşük doz idame önerilir ancak nefrotoksisite ve hirsutismus yan etkileri açısından takip gereklidir.<sup>13,14</sup>

### Azatiyopurin

T Lenfositler üzerine etkili olan purin analogudur. Et-kisi genellikle 4-6 hafta sonra çıkmaktadır. Kemik iliği üzerine olumsuz etkileri unutulmamalıdır.<sup>15</sup>

### Mikofenalat Mofetil

Lenfosit aktivitesi üzerinde etkili olan bu ilaç ile skorad indeksinde belirgin azalma olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Tedavi dozu 2 g/gün olarak önerilmektedir.<sup>16</sup>

### Interferon

Th2 hücreleri üzerine etkili olan enjektabl kullanılan bu ilacın atopik dermatitte kullanımı sınırlıdır.<sup>17</sup>

### Kalsinorin (Calcineurin) İnhibitörleri

Bu grupta **Tacrolimus (FK-506/Protopic)** ve **Pimecrolimus (ASM 981/Elidel)** isimli iki preparat bulunmaktadır. Deri inflamasyonunda yüksek anti inflamatuvar etkisi olan yeni tedavi yöntemleridir. Mast hücrelerinden degranülasyonu ve sitokin salınımını baskı-

**Tablo 1.** Atopik dermatitte tetikleyici faktörler<sup>3,4</sup>

<b>Gıdalar</b>
İnek sütü
Yumurta
Sıcak yiyecek ve içecekler
Alkol
<b>Mikrobiyal faktörler</b>
Viral enfeksiyonlar
Staph.aureus
Pityosporlar
Candida
Dermatofitler
<b>Kontakt ve aeroallerjenler</b>
Ev tozu akarları
Evcil hayvanlar
Polenler
Mantarlar
İnsan kepeği
<b>Endojen Faktörler</b>
Terleme
Deri Kuruluğu
Emosyonel stres
Kaşıntı
<b>Eksojen Faktörler</b>
Kuru hava
Yünlü giysi
Sabun, Deterjan, Dezenfektanlar

**Tablo 2.** Atopik dermatit tedavisinde koruyucu önlemler

Tırnakların kısa kesilmesi
Ilık su ile tahriş etmeden yıkama
Nemlendirici kullanımı
Kontakt allerjen ve iritanlardan uzak durulması
Özel giysi seçimi(Pamuklu ,Etiketsiz)
Ev tozu akarlarının azaltılması
Diyet
Sekonder enfeksiyonlardan korunma

**Tablo 3.** Alternatif tedaviler

Gama Linoleik asid
Primrose oil(Çuha çiçeği yağı)
Borage oil
Çin Çayları
Biofeedback tedavisi
Hipnoterapi
Akupunktur

layan özellikleri bulunmaktadır. 1 yıl süre ile deriye günde 2 kez uygulama önerilmektedir. Atopik dermatitte uzun süreli kontrol sağlamaları, kaşıntıyı kontrol altına almaları en önemli özellikleridir.

**Tablo 4.** Gebelik ve doğum sonrası koruyucu önlemler

Diyet
Annenin Aeroallerjenlerden korunması
Uzun süreli emzirme
Pre-probiotikler(Lactobacillus prepratları)

Tacrolimus orta ve ciddi derecede atopik dermatitte 2 yaş altı bebeklerde, çocuklarda ve erişkinlerde emniyetle kullanılmaktadır. Uygulama sırasında hafif yanma hissi ve alkol alınımı ile eritem artışı bildirilmektedir. Reitamo ve arkadaşları takrolimusun %0.03 ile %0.1 konsantrasyonunu kortikosteroid ile çok merkezli randomize kontrollü çalıştıklarında tacrolimusun %1 hydrocortison acetat'a daha üstün olduğunu bildirmişlerdir.<sup>18</sup>

Pimecrolimus (%1) ile yapılan çalışmalarda ,çocuk ve erişkinlerde semptomlar üzerine etkili olduğu sistemik absorpsiyonunun düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>14,19</sup>

#### Alternatif Tedaviler

Çuha çiçeği yağı (gama linolenik asit) denenmiş alternatif ilaçlardan biridir. Etkisi tartışmalıdır.Bir çalışmada

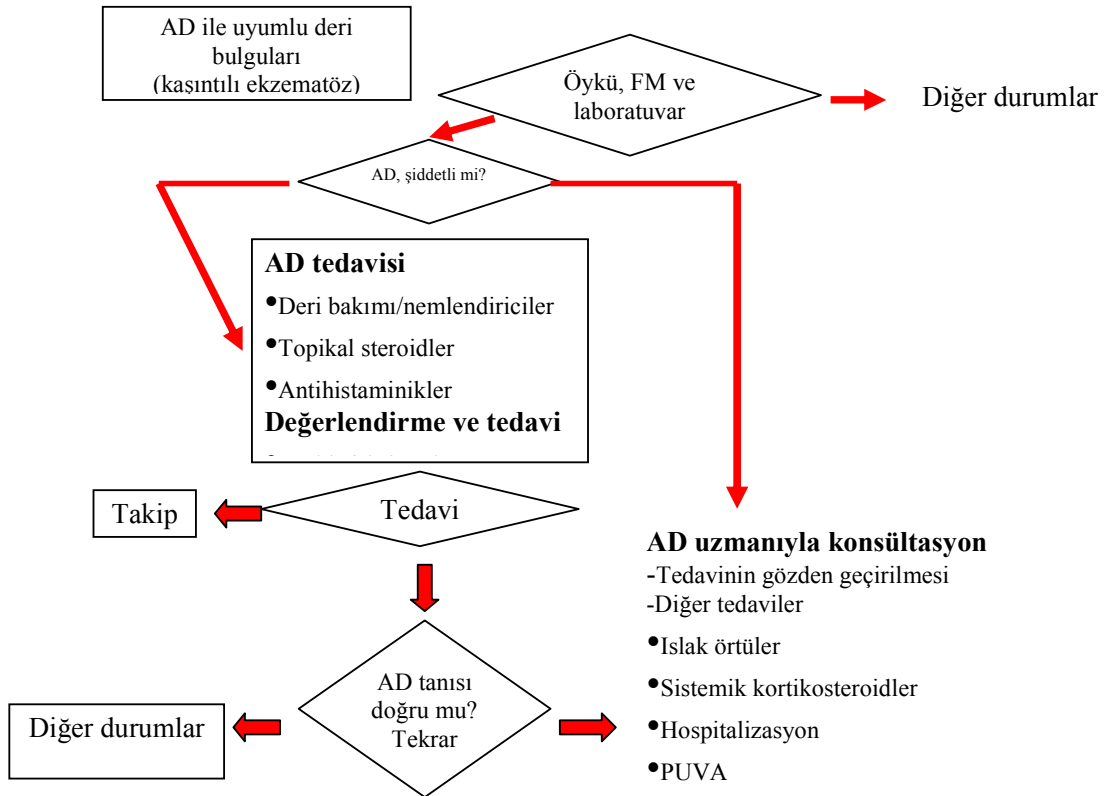
**Tablo 5.** Hastalık şiddetine göre önerilen tedavi

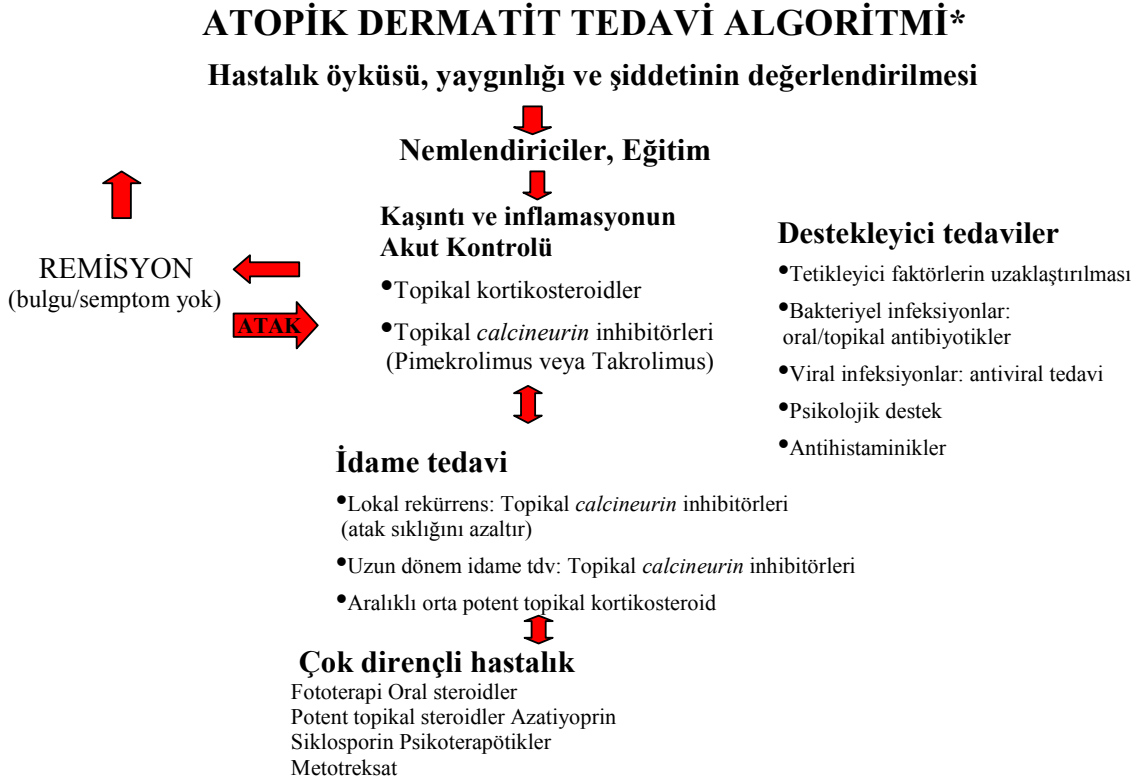
Hastalık Şiddeti	Önerilen Tedavi
Hafif	Nemlendirme,irritandan koruma
Orta	Topikal pimecrolimus,
Orta-Şiddetli	Topikal pimecrolimus, Topikal steroid, Sedatifler
Şiddetli	Sistemik steroid veya siklosporin veya fototerapi

Borage yağının placebo verilen zeytinyağından bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir.Çin bitkileri ile yapılan tedaviler az sayıda vaka üzerinde denenmiş etkileri tam bilinmeyen tedavi yöntemidir.<sup>20,21</sup> Ayrıca biofeedback tedavisi, akupunktur ve masaj tedavileri denenmektedir (Tablo 3).

#### Diyet

Anne sütü ile beslenme önerilmektedir ancak sadece koruma özelliğinde olup tedavi edici özelliği çok azdır. Anne sütü ile besleyen annelerin de allerjenik yiyeceklerden uzak kalması önemlidir. Lever ve arkadaşları tarafından yumurta içermeyen diyet kullanımı özellikle yumurta-ya karşı pozitif RAST gelişen bebeklerde önerilmektedir.<sup>22</sup>

**Tablo 6.** Uluslararası atopik dermatit 1999 yılı tedavi algoritmi

**Tablo 7.** Uluslararası atopik dermatit 2003 yılı tedavi algoritmi<sup>25</sup>

Pridoxine, Vitamin E, multivitaminler veya çinko desteğinin etkisi konusunda delil yoktur.

*Laktobacillus* preparatları adı altında kullanılan *Probiotik*'lerin etkisi emniyeti ve tedavi süresi ile ilgili veriler yetersizdir.<sup>23</sup>

Atopik dermatit tedavisinde hastanın ve ailenin eğitimi çok önemlidir. Hastalığı şiddetlendiren risk faktörlerinin önlenmesi önem taşımaktadır. Atopik dermatit bebekliğin ilk dönemlerinde başlamakta belkide kaynağı gebeliğe kadar uzanabilmektedir. Koruyucu stratejilerin yaşamın ilk yıllarında uygulanması son derece önemlidir (Tablo 4). Hastalık şiddetine göre önerilen tedaviler Tablo 5'de özetlenmiştir. Hafif şiddetli olgularda nemlendirme ve irritasyondan koruma; orta şiddette topikal pimekrolimus, kontrol altına alınamıyor ise topikal steroid ve sedatif eklenmesi önerilmektedir. Şiddetli olgularda sistemik steroid, siklosporin ve foto terapi endikasyonu konulur.

1999 yılında yapılan uluslararası Atopik dermatit ortak kararlarında hazırlanan algoritm (Tablo 6) de görüldüğü gibi üzerinde önemle durulan konu atopinin gerçek bir atopi olup olmadığının aydınlanmasıdır. Bazı olgular "atopiform dermatitis" olabilir, bu olguların dermatologlar tarafından iyi değerlendirilmesi üzerinde durulmaktadır.<sup>24</sup>

**Tablo 8.** Atopik dermatit tedavisinde genel ve spesifik önlemler<sup>26</sup>

<b>Tüm hastalar için;</b>
Korunma
Eğitim
Tetikleyici faktörlerin engellenmesi
Nemlendirme
<b>Sık atak geçiren ve ciddi tutulumu olan hastalar için;</b>
Enfekte olgularda Topikal antibiyotik
Dirençli olgularda Topikal steroidler
Sistemik antihistaminikler
Sistemik steroidler
Sistemik immunomodulatorler
Fototerapi
Hastane bakımı
<b>Yeni tedaviler</b>
Topikal immunomodulatorler
Yeni fototerapi yöntemleri
Bioteknoloji ürünlerinin Sistemik Kullanımı (anti-TNF)

2003 yılında toplanan uluslararası grup, hastalığın yaygınlığına ve şiddetine göre göre yapılması gereken tedavileri daha genişleterek Tablo 7'deki şekle dönüştürmüştür.<sup>25</sup> Kaşıntı ve inflamasyonun akut kontrolünde topikal

kortikosteroidler ve topikal kalsinorin inhibitörleri, idame tedavinin topikal kalsinorin ile yapılması gerektiği düşünülmektedir. Yanısıra destekleyici tedaviler eklenmelidir. Çok dirençli hastalıkta sistemik tedavi önerilmelidir.

2004 yılındaki son algoritmeler yeni tedavi yöntemlerini de içeren şekle dönüşmüştür.<sup>14,26</sup> Burada da vurgulanan can alıcı nokta tetikleyici faktörlerden korunma ve nemiendir. Hastalığın kronik karakteri ve nöksler olabileceği konusunda hastanın eğitilmesi gerekebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Work group on Atopic Dermatitis. Disease management of atopic dermatitis: a practice parameter. *Ann All Immunol* 1997;79:197-211.
2. Lapidus CS, Schwarz DF, Honig PJ. Atopic dermatitis in children: who cares? who pays? *J Am Acad Dermatol* 1993;28(5 pt 1):699-703.
3. Cooper KD. Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and treatment. *J Invest Dermatol* 1994;102:128-37.
4. Tunali Ş. Pediatrik atopik dermatit tedavisi. I. Ulusal Pediatrik Dermatoloji Günleri. Program ve Metin Kitabı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi. Kayseri, 2004:189-97.
5. Linde YW. Dry skin in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl [Stockh]* 1992;177:9-13.
6. Wahlgren CF, Hagermark O, Bergstrom R. The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1990;122:545-51.
7. Hanifin JM. Role of antihistamines in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86(4 pt 2):666-9.
8. Rystedt L, Stranngard IL, Strannegard O. Infections as contributing factors to atopic dermatitis. *Allergy* 1989;44(suppl 9):79-83.
9. Munkvad M. A comparative trial of clinitar versus hydrocortisone cream in the treatment of atopic eczema. *Br J Dermatol* 1989;121:763-6.
10. Krutmann J, Czech W, Diepgen T et al. High dose UVA 1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:225-30.
11. Scheinfeld NS, Tutrone WD, Weinberg JM. Phototherapy of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21:241-8.
12. Carucci JA, Washshenik K, Weinstein A, Shupack J, Cohen DE. The leukotriene antagonist zafirlukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998;134:785-6.
13. Berth-Jones J, Graham-Brown R, Marks R, Camp RD, English JS, Freeman K, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1997;136:76-81.
14. Hanifin JM. Work group: Guidelines of care for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:391-404.
15. Buckley DA, Baldwin P, Rogers S. The use of azathioprine in severe adult atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1998;11:137-40.
16. Grundmann-Kollmann M et al. Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2001;137:870-3.
17. Stevens SR, Hanifin JM, Hamilton T, Tofle SJ, Cooper KD. Long-term effectiveness and safety of recombinant human interferon gamma therapy for atopic dermatitis despite unchanged serum IgE 1998;134:799-804.
18. Reitamo S, Harper J, Bos JD, et al. 0.03% Tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled trial. *Br J Dermatol* 2004 Mar;150(3):554-62.
19. Luger TA, Lahfa M, Folster-Holst R, et al. Long-term safety and tolerability of pimecrolimus cream 1% and topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol Treat* 2004 Jun;15(3):169-78.
20. Sheehan MP, Stevens H, Ostlere LS, et al. Follow-up of adult patients with atopic eczema treated with Chinese herbal therapy for 1 year. *Clin Exp Dermatol* 1995 Mar;20(2):136-40.
21. Sheehan MP, Atherton DJ. One-year follow up of children treated with Chinese medicinal herbs for atopic eczema. *Br J Dermatol* 1994 Apr;130(4):488-93.
22. Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomised controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 1998 Feb;9(1):13-9.
23. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2002 Jan;109(1):119-21.
24. Hanifin JM, Tofte SF et al. Update on therapy for atopic dermatitis. *J All Clin Immunol* 1999;3:123-5.
25. Ellis C, Luger T, Abeck D, Allen R, Graham-Brown RA, De Prost Y, Eichenfield LF, Ferrandiz C, Giannetti A, Hanifin J, Koo JY, Leung D, Lynde C, Ring J, Ruiz-Maldonado R, Saurat JH. ICCAD II Faculty. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol* 2003 May;148 Suppl 63:3-10.
26. Bos JD. "Current treatment of Atopic Dermatitis"; Tacrolimus Ointment Kitabı. Ruzicka T, Reitamo S, ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2004:63-77.

**Yazışma Adresi:** Dr. Meltem ÖNDER  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji AD, ANKARA