

# Pediatric Dermatology New Treatment Modalities

## NEW THERAPY MODALITIES IN PEDIATRIC DERMATOLOGY

Osman KÖSE\*, Ali Rıza GÜR\*\*

\* Yrd.Doç.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Dermatoloji AD,

\*\* Prof.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi Dermatoloji AD, ANKARA

### Özet

Son zamanlarda pediatrik dermatolojide yeni tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları (antiviraller, antifungaller, antibiyotikler ve retinoidler) pediatrik hastalarda özel bir önem göstermektedir. Bu makalede, bu yeni ilaçların pediatrik deri hastalıklarında kullanımı gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Pediatric Dermatology, Antivirals, Antifungals, Antibiotics, Retinoids

T Klin Dermatoloji 2001, 11:105-111

### Summary

Several new therapeutic modalities have been used in pediatric dermatology recently. Some of them (antivirals, antifungals, antibiotics and retinoids) show particular importance in pediatric patients. We reviewed these new drugs' use in pediatric cutaneous disease in this article.

**Key Words:** Pediatric Dermatology, Antifungals, Antivirals, Antibiotics, Retinoids

T Klin J Dermatol 2001, 11:105-111

Son 20 yıl içerisinde pediatrik deri hastalıklarının tanı ve tedavilerinde ortaya çıkan gelişmeler, pediatrik dermatolojinin, dermatolojik hastalıklar içinde önemini artırmıştır. Pediatric dermatolojik hastalıklar dermatolog, pediatrik ve pratisyen hekimler tarafından görülmekte ve kimi zaman tanı ve tedavilerinde ortaya çıkan bilgi eksiklikleri nedeniyle etkili sağaltım yapılamamaktadır. Çocuklarda görülen dermatolojik hastalıklar içinde enfeksiyonlar ve paraziter hastalıklar ilk sıraları almaktadır (1-2). Bu makalede pediatrik dermatolojide sık görülen hastalıklarda yeni kullanılmaya başlanan ilaçlar hakkında güncel bilgiler sunulmaya çalışılmıştır.

### Antifungal İlaçlar

Pediatric fungal enfeksiyonlar içinde Tinea kapitis sık görülürken tinea pedis, onikomikoz, tinea versikolor ve tinea corporis daha nadir

**Geliş Tarihi:** 17.04.2000

**Yazışma Adresi:** Dr. Osman KÖSE  
GATA Dermatoloji AD,  
06018 Etlik, ANKARA

görülürler (3). Gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerde fungal enfeksiyonlar sıklıkla görülürken son yapılan çalışmalarda özellikle tinea kapitis, tinea pedis ve onikomikoz görülme sıklıklarının gelişmiş ülkelerde de arttığı belirlenmiştir (4-7). Bu zamana dek griseofulvin özellikle tinea kapitisde uzun süre tek ilaç olarak tercih edilmiştir. Ancak tedavi süresinin uzunluğu, yan etki görülme sıklığının fazla ve nüks oranının yüksek olması ilacın kullanımını azaltmıştır (2). Bir imidazol türevi olan ketokonazol ise yan etki riski nedeniyle pediatrik hastalarda fazla tercih edilmemiştir (3). Son yıllarda erişkinlerde yaygın olarak kullanılan itraconazol, flukonazol ve terbinafin artan pediatrik fungal enfeksiyon sıklığına paralel olarak daha çok tercih edilmektedirler (8).

**İtraconazol:** Deri ve tırnakta uzun süreli yararlanma ömrü, bir çok dermatofit türüne (özellikle trikofiton ve mikrosporium kanis), kandida ve küf mantarlarına karşı etkin olması itraconazolun çocuklarda öncelikle tinea kapitis olmak üzere tinea pedis ve onikomikozlarda kullanılmasını sağlamıştır (9-14). Yapılan çalışmalarda itraconazol tinea kapitisli olgularda ortalama 3-5 mg/ kg/

gün hesabıyla 5-6 hafta süreyle kullanılmış ve % 85-100 oranında başarılı sonuç alınmıştır (9-10). İtrakonazol tinea kapitisde 3 değişik dozda kullanılabilir. 5mg/kg/gün dozuyla 4 hafta itrakonazol kapsül verilmesi, 5 mg/kg/gün dozuyla 1 hafta kullanım, 3 hafta ara ve gerekirse 1-3 kez tekrarlama ile itrakonazol kapsül verilmesi ya da itrakonazol solusyonun 3 mg/kg/gün dozuyla 1 hafta verilip 3 hafta ara ile 1-3 kez tekrarlanması şeklindedir (4,5,11,13,15). Tüm bu çalışmalarda yan etki olarak en sık bulantı, kusma, karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem bulguları saptanmıştır (5,11,13). İtrakonazolun solusyon (10mg/ml) ve 100mg'lık kapsül formu vardır.

**Flukonazol:** Bir triazol türevi olan flukonazol özellikle kandidalara ve bazı dermatofitlere karşı (T. tonsurans, T. rubrum ve M. Kanis) oldukça etkilidir. Flukonazol hidrofilik bir ilaç olup deri ve keratinize tabakalarda birikerek etkili olur. Flukonazol özellikle tinea kapitis ve onikomikoz olgularında kullanılmıştır (4,5,16-18). Trikofiton tonsurans ile oluşan tinea kapitisli 41 olgu 3 gruba bölünüp 20 gün süreyle 1,5 mg, 3 mg, ve 6 mg/kg/gün dozuyla tedavi edilmişler ve en iyi yanıt %89 oranında klinik ve mikolojik yanıt ile 6 mg/kg/gün dozuyla elde edilmiştir (17). Bir diğer çalışmada haftada tek doz olmak üzere 6mg/kg doz ile 20 tinea kapitisli hasta tedaviye alınmış 11 hasta 4 haftada, 7 hasta 6 haftada ve 2 hasta 8 haftada klinik ve mikolojik olarak tam tedavi edilmişlerdir (18).

Flukonazol pediatrik onikomikozlarda da başarılı olarak kullanılmıştır (5). Ancak olgu sayısının azlığı ilacın etkinlik ve güvenirliliği hakkında net fikirler vermekten uzaktır. Flukonazolun klinik kullanımlarında önemli yan etkiler görülmemekle beraber en sık olarak gastrointestinal sisteme ait olanlar (bulantı, kusma, karın ağrısı) görülmüştür (16-18). Flukonazolun süspansiyon (10mg-40mg./ml) ve 50-200 mg.lik

tablet ve kapsül formları vardır. Fluconazolun tedavi ve doz şeması Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Terbinafin:** Terbinafin alilamin türevi fungusidik etkili bir antifungal ilaç olup dermatofitlere, bazı maya ve küf mantarlarına karşı oldukça yaygın biçimde kullanılmaktadır (19-22). Diğer antifungallerde olduğu gibi terbinafin de öncelikle tinea kapitisde kullanılmıştır. Terbinafin doz şeması diğer ilaçlardan farklıdır (Tablo 1). Bir çalışmada non-inflamatuvar tip tinea kapitisli 10 çocukta (9 tanesi T. violaceum biri T. tonsurans ile olan) yukarıda belirtilen dozlarda 6 haftada komplet kür elde edilmiştir (19). Bir diğer çalışmada tinea kapitisli olgularda 8 hafta griseofulvin ile 4 hafta terbinafin kullanımı 100 olguluk bir seride karşılaştırılmış tedavi etkinlikleri aynı bulunmuştur (20). Haroon ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise daha çok trikofitonların etken olduğu tinea kapitisli olgularda 1, 2 ve 4 hafta süreyle terbinafin tablet verilmiş 4 haftalık yanıtın diğerlerine göre üstün olduğu belirlenmiş ancak klinik kür yanıtlarının (4 haftada %86, 2 haftada %80, 1 haftada %74) çok farklı olmadığı belirtilmiştir (23). Terbinafinin pediatrik onikomikozlarda kullanımı sınırlıdır. Az sayıdaki olguda kullanımı ile yapılan çalışmalarda 12 haftalık sürede 125 mg/gün şeklinde 4 olguda klinik ve mikolojik kür elde edilmiştir (7). Terbinafin kullanımı sırasında en sık gastrointestinal sistem bulguları (bulantı, kusma, karın ağrısı), deri reaksiyonları (döküntü, kaşıntı) ve baş ağrısı görülürken karaciğer fonksiyon testleri hastaların % 15'inde artmaktadır (1,3,7). Bugün için tinea kapitisde ve diğer fungal enfeksiyonlarda daha çok tercih edilen itrakonazol, flukonazol ve terbinafin daha önce kullanılan griseofulvin ve ketokonazolun yerini alacak gibi görülmektedir. Bu üç ilaca ait endikasyon, doz, kullanım süresi, tedavi etkinliği ve yan etkiler Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Pediatrik antifungal ilaçlar

İlaç	Endikasyon	Doz	Süre	Etkinlik
İtrakonazol	Tinea kapitis	3-5mg/kg	4 hafta	%85
	Onikomikozis	5 mg/kg	3-4 ay	%100
Flukonazol	Tinea kapitis	6mg/kg	3-6 hafta	%90
Terbinafin	Tinea kapitis	3-6 mg/kg	4-6 hafta	%100
	Onikomikoz	3-6 mg/kg	12 hafta	%100

## Antiviral İlaçlar

Dermatolojide sık olarak 5 ana virüs grubu hastalık oluşturmaktadır. Bunlar herpes virus grubu, papova virus grubu, pox virus grubu, pikorna virus ve retrovirus grubudur. Bu virütik hastalıklar içinde herpes simpleks, varisella zoster, verrüler ve molloskum contagiosum en sık karşılaşılan hastalıklardır (2,3,24).

**Asiklovir:** Pediatrik dermatolojide Varisella zoster virusu ile oluşan ve sık görülen hastalıklarda varisellada kullanımı önerilen bu ilaç bir nükleozid analogudur. Asiklovir özellikle Herpes Tip 1 ve Tip 2'e karşı çok etkilidir. Bunun yanında Varisella-zoster virus, Ebstein-barr virus ve Sitomegalovi-rusa karşıda etkilidir. Çocuklarda daha çok ekzema herpetikum, gingivostomatit, herpetik paronşi ve neonatal herpes simpleksde etkilidir (24). Asiklovir varisellanın ilk 24 saati içinde kullanıldığında hastalığın şiddetini belirgin derecede azaltmaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi primer varisella için antiviral tedavi önermemektedir. Ancak aşağıda yazılı bazı risk grupları için kullanım uygun görülmektedir.

1. 13 yaşından büyük çocuklar
2. Kronik deri ve pulmoner hastalığı bulunanlar
3. Uzun süreli salisilat tedavisi alanlar
4. Kısa süreli oral veya inhaler steroid alanlar

Varicellada asiklovir 2-12 yaş grubu çocuklar içinde 40 kg.'ın altındaki çocuklarda 20mg/kg dozuyla günde 4 kez, 40 kg.'ın üstündeki çocuklar da ise günde 4 kez 800mg. dozuyla toplam 5 gün önerilmektedir. Tedavinin sonucunda klinik olarak lezyon sayısında azalma, iyileşme süresinde kısalma, veziküler lezyon sayısında azalma ve ateş düşmesi gibi bulgular elde edilmektedir. Asiklovir özellikle immünyetmezlikli varisellalı çocuklarda, neonatal dönemdeki varisellalı olgularda, şiddetli olgularda ve gebelerde en kısa süre içinde kullanılmalıdır (3,24,25). Asiklovirin 2 yaş altındaki çocuklarda kullanımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Pozolojileri asiklovire göre daha uygun olan famsiklovir ve valasiklovirin çocuklarda görülen varisellada kullanımları ile ilgili çalışmalar yoktur.

**Cidofovir:** Cidofovir güçlü nükleosid analogu antiviral bir ilaç olup DNA viruslarına karşı kul-

lanılmaktadır. Bir çalışmada klasik tedavilere yanıt vermeyen verrüka vulgarisli 2 çocuk hastada topikal %3'lük krem günde iki kez olmak üzere kullanılmış ve başarılı bulunmuştur. Tedavi sırasında lokal irritasyon ve postinflamatuar hiperpigmentasyon dışında ciddi bir yan etki saptanmamıştır (26). İlacın etkinliğinin anlaşılması için daha geniş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Molluskum contagiosumlu 3 hastada %3'lük cidofovir krem haftada 5 gün 2 hafta süreyle kullanılmış ve başarılı bulunmuştur (27).

**İmiquimoid:** İmiquimoid interferon alfa ve beta ile beraber interlökin salınımına yol açarak antiviral ve antitümör etki göstermektedir. Erişkinlerde tedavilere dirençli konduloma aküminata ve molluskum contagiosum olgularında kullanılan %5'lik krem formundaki bu ilaç erişkinlerde kullanılmaktadır (28,29). Yan etki olarak lokal eritem, erozyon, ekskoriyasyon ve ödem oluşturan imiquimodun çocuklarda kullanımı ile ilgili çalışma bulunmamaktadır (2,24).

## Antibiotikler

Bakteriyel deri hastalıkları çocuklarda en sık görülen hastalıklardandır. Gram (+) bakteriler içinde en sık Stafilokokus Aureus ve Streptokokus Pyogenes ile ortaya çıkarlar. Bu iki etken dışında Staf. Epidermidis, Escherichia Coli ve B grubu streptokoklar da diğer etkenlerdir. Stafilokokus Aureus çocuklarda pyodermilerde en sık görülen etkindir (3,30).

Klinikte follikülit, büllöz impetigo, haşlanmış deri sendromu, fronkül ve karbonküle neden olur. Staf. Aureus normal florada bulunmaz ancak sağlıklı bireylerde burun içinde ve perineumda %20 oranında, atopik dermatitli hastalarda %90 oranında bulunmuştur (3). A grubu Beta Hemolitik Streptokok olarak bilinen Strep. Pyogenes sellülit, erizipel nadir olarak da streptokoksal toksik şok sendromu, nekrotizan fasiitise neden olur.

**Beta-Laktamlar:** Beta-laktamlar grubu içinde penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve monobaktamlar bulunmakta sık olarak streptokoklar ile oluşan pyodermalarda (özellikle perianal sellülit ve erizipelde) tercih edilmektedir. Ancak S. Aureus'un beta laktam halkasını eriten Beta laktamaz üretmesi penisilinlerin stafilokoklarda kullanımını engellemiştir. Semisentetik penisilinler (Dikloksasilin ve Kloksasilin) beta laktamaz

dirençli olup stafilocoklara karşı çok etkilidirler (31,32). Ancak bu ilaçlar Gram (-) organizma hücre duvarına penetre olamadıkları için kullanımları sınırlı kalmaktadır. Staf. Aureusun etken olduğu impetigo ve furonkülozis olgularında ilk tercih edilecek ilaçlardır.

**Beta-Laktam İnhibitörleri:** Beta laktam inhibitörleri olan antibiyotikler beta laktamaza bağlanarak onu inhibe eder ve bakteriyi inaktive olur. Bu grup içinde en sık kullanılan oral amoksisilin-klavulanik asit ile ampisilin-sulbaktam kombinasyonlarıdır. Bu ilaçlar stafilocok, streptokok ve hemofilus influenzae'ye karşı oldukça etkilidir.

**Sefalosporinler:** Birinci kuşak sefalosporinler (Sefalekssin, Sefadroksil) metisiline duyarlı stafilocoklarda ve streptokoklarda oldukça etkilidir. Sefalekssin ve sefadroksil S. aureus ve S. pyogenes ile oluşan sellülit, erizipel ve impetigoda %85-90 oranında başarılı bulunmuştur (33). Ancak bu ilaçların yarılanma ömürlerinin kısalığı sık kullanılmalarını gerektirmekte bu da ilacın fazla tercih edilmemesine yol açmaktadır. İkinci kuşak sefalosporinler ise stafilocok ve streptokoklar dışında H. influenzae'ye de oldukça etkili bulunmuştur. Sefuroksim aksetil, sefprozil, sefaklor, lorakarbef bu gruptadır. Yarılanma ömürleri daha uzun olduğu için günde 2 kez kullanılmaları yeterli olmaktadır. Genellikle enjektabl formları bulunan 3. kuşak sefalosporinlerin dermatolojide kullanımları oldukça kısıtlıdır. Oldukça geniş olan etki spektrumları ile özellikle çocuklarda pseudomonaslara bağlı gelişen pyodermalarda tercih edilmelidir.

**Makrolidler:** Bu grup içinde yer alan Eritromisin bugün hala streptokok ve stafilocoklar ile oluşan pyodermalarda kullanılabilecek ilk ilaçtır. Ancak yeni makrolid türevleri olan azitromisin ve klaritromisin pozoloji kolaylıkları ve yüksek terapötik etkinlikleri ile geniş kullanım alanları bulmuşlardır. Azitromisin'in 12 saat kadar olan yarılanma ömrü ile günde bir kez kullanımla 5 günlük tedavi süresi ile elde edilen başarı, eritromisin'in 10 günlük tedavi süresi ile elde edilen klinik sonuçlarla eşittir (34). Bu ilacın deri ve yumuşak dokulara yüksek penetrasyonu, kısa kullanım süresi en önemli avantajlarını oluşturmaktadır. Klaritromisin uzun yarılanma ömrü ve günde iki kez kullanımı ile tercih edilmektedir ayrıca bilinen etkenler dışında mikobakterilere

karşıda etkilidir. Ancak teofilin, warfarin, siklosporin, terfenadin, karbamazepin ve benzodiazepinlerle etkileşime girmesi ilacın yaygın kullanımını engellemektedir (3).

**Kinolonlar:** Deri ve yumuşak dokulara iyi penetre olması stafilocoklar, pseudomonaslar ve streptokoklara etkili olması nedeniyle tercih edilen bu ilaç bakteriyel DNA giraz enzimini inhibe ederek DNA replikasyonunu engellemektedir (35). Kinolonların deney hayvanlarında artropatiye neden olduğu iddia edilmiş ancak yapılan çalışmalarda insanlarda bu yan etki görülmemiştir. Bu grupta siprofloksasin 14 gün süreyle ve geniş etki spektrumu ile güvenli bir şekilde kullanılmaktadır.

**Antibiyotik Seçimi:** Çocuklarda oluşan bakteriyel deri enfeksiyonlarında öncelikle fiat, yan etki profili ve farmakolojik özellikler gözönüne alınmalıdır. Özellikle lokalize pyodermilerde, stafilocoklara karşı direnç gelişiminde topikal mupirosin tercih edilmelidir. Daha derin dokuları etkileyen ya da yaygın deri hastalıklarında beta laktam inhibitörü antibiyotikler önerilmektedir. Komplike olmayan bakteriyel deri hastalıklarında ise ilk olarak eritromisin ve sefalekssin 2. sırada ise sefadroksil, sefprozil, klaritromisin, amoksisilin/klavulanik asit kullanılmalıdır. Bakteriyel deri enfeksiyonlarında tedavi süresinin 7 gün olması yeterlidir.

10 günlük tedavilerin bir haftalık tedavilere göre üstün olmadığı belirlenmiştir. Çocuklarda sık kullanılan antibiyotiklerin doz, kullanım süresi, doku penetrasyonu ve aktiviteleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

## Retinoidler

Retinoidler dermatolojide geniş kullanım alanlarıyla geçen yüzyılın en önemli tedavi ajanlarından biri olmuştur. Özellikle keratinizasyon bozukluklarında (İktiyozis, Darier hast., Keratodermiler), psoriasis ve akne'de çok etkili olabilen tedavi ajanıdır. Retinoidler 3 ana kuşakta incelenir. 1. kuşakta A vitamini doğal deriveleri olan tretinoin topikal olarak isotretinoin ise oral olarak kullanılır. 2. kuşakta aromatik retinoid olarak etretinate ve onun metaboliti etretin (asitretin) daha çok keratinizasyon bozukluklarında ve psoriasisde etkilidir.

Etretinat yağ dokusunda 2 yıla dek kalabilirken asitretin 50 saatlik yarılanma ömrü ile çok daha hızlı metabolize edilir. Ancak asitretin alındıktan

**Tablo 2.** Çocuklarda sık kullanılan antibiyotikler

Antibiyotik	Doz(mg/kg/gün)	Süre (gün)	Doku Penetrasyonu	Aktivite
Amoksisilin/ Klavulanik Asit	20-40	10	++	++++
Sefaleksim	25-50	10	++	+++
Sefaklor	20-40	10	+++	+++
Sefadroksil	30	10	+++	+++
Klaritromisin	15	10	+++	++
Eritromisin	40	10 -14	+++	++
Dikloksasilin	12,5-50	10	+++	+++
Siprofloksasin	15-25	14	++	+++

sonra dokularda tekrar etretinata dönüşebilmektedir. 3.kuşaktaki poliaromatik retinoidler psoriasis, diskeratotik hastalıklar ve bazı tümörlerde kullanılır. Bu kuşağın henüz yaygın bir kullanımı yoktur. Retinoidlerin etki mekanizmasının hücre dife-ransiyasyonu ve proliferasyonunun düzenlenmesi, sebum üretimi, inflamasyon ve immünolojik reaksiyonları etkileyerek olduğu sanılmaktadır (36-42).

**Akne vulgaris:** İso-tretinoin akne tedavisinde kullanılan seçkin bir ilaçtır. Etkisini sebace gland hacminde azalma ile sebum üretimi ve folliküler mikroflorada (P.acnes) azalma yoluyla sağlar. İso-tretinoinin günlük dozu ve tedavideki total dozu tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılır. 100-120 mg/kg total doz yeterli görülürken, çocuk ve adolesanlarda 0,3-0,5 mg/kg/gün dozun 6-12 ay gibi uzun sürelerle kullanılması kısa sürede yüksek doz yerine tercih edilmelidir. İso-tretinoin ile ilk hafta, sebum üretiminde azalma, deri ve mukozalarda kuruluk ortaya çıkar. 2. haftadan itibaren 4.-6. haftaya dek sebum üretimi artar ve klinik olarak aknede artış olurken 6.-12.haftalar arasında aknede belirgin derecede bir azalma ve iyileşme ortaya çıkar. İso-tretinoin ile tedavi sırasında topikal akne preparatları ya da tetrasiklin kullanılmamalı, 2-6 haftalardaki alevlenmeler sırasında topikal antibakteriyel ilaçlar tercih edilmelidir (36-39). Sağlıklı çocuklarda yan etkileri saptamak için tedavi öncesi ve sonrası karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakmak yeterli olacaktır. Ayrıca bir yıldan az ilaç kullanımı sırasında iskelet sistemi grafilerine gerek görülmemektedir. Yapılan çalışmalarda düşük doz uzun süre kullanımın yan etki görülmesi açısından en avantajlı yöntem olduğu belirlenmiştir (39).

**İktiyoiform Dermatozlar:** Lamellar iktiyoiform doğuşta kolloidion baby olarak isimlendirilir ve ilk birkaç günde kolloid membranların dev skuamlara

dönmesi ile biçim değiştirir. Lamellar iktiyoiform dermatozlarla beraber yeni bir dönem açılmıştır. Bu hastalıkta en sık kullanılan oral retinoid olan Etretinat 120 gün gibi uzun yarılanma ömrü ile 1-2 mg/kg/gün dozu ile kullanılırsa bir aylık tedaviden sonra skuamlarda kaybolma, deride düzleşme, diğer deri bulgularından ektropion ve eklabionda belirgin azalma ortaya çıkar. Tedavinin uzun süre verilmesi ile özellikle mukokütanöz yan etkiler görülürse de en ciddi yan etki iskelet sistemindeki yan etkilerdir. Bu etkiler genellikle 2 mg/kg/gün dozuyla 2-3 yıl tedavi gören çocuklarda oluşan hiperostosis, periosteal kemik rezorpsiyonu, osteoporosis, ligament ve tendon kalsifikasyonu, erken epifiz kapanması, gelişme geriliğidir. Ancak bir çalışmada 11 yıl süreyle takip edilen 42 hastalık bir seride iskelet sistemine ait hiçbir yan etki görülmemiştir (42). Tedavide oral retinoidlerin yanında hastalara topikal olarak keratolitikler ve nemlendiriciler de önerilmektedir. Bugün için önerilen en uygun tedavinin yan etki riskinin çok az olması ve güvenlik marjının genişliği nedeniyle 1 mg/kg/gün dozunu aşmayan dönem etretinat tedavisi olduğu söylenmektedir (41,43, 44).

İktiyoiform vulgariste klinik seyir fazla alevli olmadığı için ve özellikle kış aylarında kserozisle karıştırıldığı için hastalar hekilere pek başvuramazlar. Bu hastalara genellikle 2. kuşak retinoidler 0.5-1 mg/kg/gün dozuyla önerilmekte, klinik düzelmenin ardından da 0,5 mg/kg/gün dozuyla idame tedavilerin devamı uygun görülmektedir (41).

Epidermolitik hiperkeratozda derinin diğer iktiyoiform dermatozlarının aksine skuamlar yerine lineer hiperkeratotik verrüköz oluşumlarla karakterize bir klinik tablo görülür. Burada düşük doz oral retinoidlerle 1 mg/kg/gün dozu ile 2-3 ay içinde %70-80 remisyona bildirilmektedir. Daha yüksek doz etretinatın deride frajilite artışına,

yeni büllöz lezyon oluşumuna deskuamasyona ve yanma hissine yol açtığı bildirilmiştir (38-41).

Palmo-plantar keratodermi: El ve ayak tabanında fokal veya diffüz kalınlaşma ile ortaya çıkan bir genodermatoz olan bu tablo için tedavide 0,5-1 mg/kg/gün dozuyla etretinat veya asitretin önerilmektedir.

Tedavi sırasında 2-3 hafta içinde büyük plaklar biçiminde dökülmeler ortaya çıkar. İdame tedavisi klinik etki ve görülen yan etkiye göre 0,2-0,5 mg/kg/gün dozuyla periodik olarak ya da devamlı önerilmektedir (39-41).

Pitriazis rubra pilaris: Çocuklarda Pitriazis rubra pilaris kronik gidişli, kendiliğinden düzelebilen, plak biçimli folliküler hiperkeratotik lezyonlarla karakterize bir hastalıktır. Burada isotretinoin ya da etretinate ile 1-1,5 mg/kg/gün dozuyla tedaviye başlanıp 0,3-1 mg/kg/gün dozuyla 4-6 ay idame tedavisi önerilmektedir (38-41).

Darier Hastalığı: Darier hastalığı (keratozis follikularis) boyun, saçlı deri, kulak, alın ve fleksural alanlarda yağlı bir deri üzerinde, krutlu, sarı-kahve papüllerle karakterize genetik bir hastalıktır. Erken adölesan dönemde başlar. Burada her üç retinoid (isotretinoin, etretinat ve asitretin) kullanılabilir. Klinik düzelme 2-4 haftada başlar ancak tedavi kesiminden 2-3 hafta sonra relaps görülebilir. Genellikle 0,2 mg/kg/gün dozu ile tedaviye başlanıp 0,5-1 mg/kg/gün dozu ile tedavinin sürdürülmesi ve remisyona sağlanınca 0,2-0,5 mg/kg/gün idame dozu ile devam edilmesi önerilmektedir (38-40,45).

Psoriasis: Bu grup içinde yaygın, diğer tedavilere dirençli, püstüler veya eritrodermik psoriasisli hastalarda rahatlıkla kullanılabilir. Generalize püstüler psoriasisli olgularda 1,5-2 mg/kg/gün, eritrodermik psoriasisde 0,3-0,5 mg/kg/gün dozu yeterli olmaktadır. Klinik etkinlik sağlandıktan sonra doz azaltılmalıdır. Retinoidlerin diğer tedavi ajanları (topikal steroid, anthralin, metotraksat) ile kombinasyonları hem tedavi etkinliğini artırmakta hem de yan etkileri azaltmaktadır. Ancak psoriasisli çocuklarda retinoid asit kullanımı ile ilgili yeterli bilgi yoktur (39,46,47).

Kseroderma pigmentosum: Bu hastalıkta deri kanserlerinin ortaya çıkış yaşı ortalama 8 civarındadır. Isotretinoin 2mg/kg/gün dozu ile etretinat ve asitretinin de 1mg/kg/gün dozu ile kullanıldıklarında malignite oluşumunu belirgin derecede azalttıkları ileri sürülmüştür (48).

Yan Etkiler: Retinoidler klinik etkileri yanında, oluşabilecek ciddi yan etkileri nedeniyle de önem gösterir. Retinoidler relatif olarak pankreatit, kronik kalp hastalığı, arteriosklerozis, renal ya da hepatik yetmezlik, hiperlipidemi durumlarında kontr-endikedir. Retinoid kullanan sağlıklı çocuklarda karaciğer fonksiyon testleri ve serum lipid düzeyleri tedavi öncesi, başlangıçtan bir ay sonra ve daha sonraki 2 aylık periodlarla kontrol edilmelidir. Retinoid tedavisi sırasında laboratuvar sonuçları genellikle normaldir ancak geçici, orta dereceli yükselmelerle karşılaşıldığında tedavi bırakılmamalı, ara verilmeli ancak sonuçlar normale dönmezse veya yükselme devam ederse tedaviye hemen son verilmelidir. Oluşan yan etkiler klinik olarak A hipervitaminozundaki gibidir. Bu nedenle tedavi sırasında A vitamininden ve psödotümör serebri yapacak intrakranial basıncı artıran tetrasiklin, minosiklin ve kortikosteroidlerden uzak durulmalıdır. Ortaya çıkan yan etkiler mukokutanöz yan etkilerdir. Çocukların erişkinlere göre yan etkilerden daha az etkilenmelerine karşın klinik olarak chelitis, deri, göz, burun ve ağız kuruluğu, lokalize veya jeneralize skuamlaşma, pruritus, epistaksis, deri frajilitesinde artış, tırnak ve saç değişiklikleri sistemik olarak ise yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, vizyon anomalilikleri, artralji, miyalji, hiperostozis, premature epifizel kapanma, laboratuvar incelemelerinde kolesterol, trigliserit, transaminazlar, laktik dehidrogenaz ve sedimentasyonda artış görülebilir. Çocuklarda kabul edilen en önemli yan etki uzun süreli kullanımlardaki erken epifiz kapanması ve hiperostozisdir. Ancak yapılan değişik çalışmalarda çocukların büyümelerinin normal olduğu belirtilmiş ve özel radyolojik büyüme takiplerinin 12 aylık periodlarla yapılması önerilmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Maldonado RR. Pediatric dermatology accomplishments and challenges for the 21 st century. Arch Dermatol 2000;136:84.
2. Raimer SS. New and emerging therapies in pediatric dermatology Dermatol Clinics 2000;18:1:73-8.
3. Chapel K, Rasmussen JE. Pediatric dermatology ; advances in therapy J Am Acad Dermatol 1997;36:513-36.
4. Elewski BE. Tinea capitis : a current perspective J Am Acad Dermatol 2000;42 :1-20.
5. Gupta AK, Chang P Del Rosso JQ ve ark. Onychomycosis in children; prevalence and management Pediatr Dermatol 1998;15:6:464-7.
6. Mc Bride A, Cohen BA. Tinea pedis in children Am J Dis

- Child 1992;146:844-7.
7. Gupta AK, Sibbbald G, Lynde CW ve ark. Onychomycosis in children ; prevalence and treatment strategies. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:395-402.
  8. Degreef HJ, De Doncker PRG. Current therapy of dermatophytosis *J Am Acad Dermatol* 1994;31:S25-S30.
  9. Lopez Gomez S, Del Palacio A, Van Cutsem J. Itraconazole versus griseofulvin in the treatment of tinea capitis in a double blind randomized study in children *Int J Dermatol* 1994;33:743-7.
  10. Legendre R, Esole-Macree J. Itraconazole in the treatment of tinea capitis *J Am Acad Dermatol* 1990;23(Suppl):559-60.
  11. Elewski BE. Treatment of tinea capitis with itraconazole *Int J Dermatol* 1997;36:539-41.
  12. Elewski BE. Tinea capitis ; Itraconazole in Trichophyton tonsurans infection. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:65-7.
  13. Gupta AK, Adam P, De Doncker P. Itraconazole pulse therapy for tinea capitis: a novel treatment schedule *Pediatr Dermatol* 1998;15:3:225-8.
  14. Friendler SF, Suarez S. Pediatric antifungal therapy *Dermatol Cli* 1998;16:3:527-37.
  15. Gupta AK, Adam P, Hofstader SL. Itraconazole oral solution for the treatment of onychomycosis. *Pediatr Dermatol* 1998; 15:6:464-71.
  16. Mercurio MG, Silvermn RA, Elewski BE. Tinea capitis: Fluconazole in Trichophyton tonsurans infection *Pediatr Dermatol* 1998;15:3:229-32.
  17. Solomon BA, Gillins R, Sharpe R ve ark. Fluconazole for the treatment of tinea capitis in children. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:774-5.
  18. Montero-Gei. Fluconazole in the treatment of tinea capitis *Int J Dermatol* 1998;37:870-1.
  19. Haroon TS, Hussain I, Mahmood A ve ark. An open clinical pilot study of the efficacy and safety of oral terbinafine in dry non-inflammatory tinea capitis. *Br J Dermatol* 1992;126 (Suppl 39)47-50.
  20. Jones TC. Overview of the use of terbinafine in children *Br J Dermatol* 1995;132:682-9.
  21. Kullavanijaya P, Reangchainam S, Ungpakorn R. Randomized single-blind study of efficacy and tolerability of terbinafine in the treatment of tinea capitis. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:272-3.
  22. Caceres Rio H, Rueda M, Bollona R. Comparison of terbinafine and griseofulvin in the treatment of tinea capitis. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:80-5.
  23. Haroon TS. Randomized double-blind comparative study of terbinafine for 1, 2 and 4 weeks in tinea capitis. *Br J Dermatol* 1996;135:86-8.
  24. Trizna Z, Tying SK. Antiviral treatment of disease in pediatric dermatology *Dermatol Clinics* 1998;16:3:539-52.
  25. Balfour HH, Kelly SM, Suarez CS. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children *N Engl J Med* 1991;325:1539-44.
  26. Zalouski EJ, Cockerell CS. Topical and intralesional Cidofovir; A review of pharmacology and therapeutic effects. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:741-5.
  27. Meadows KP, Trying SK, Pavia AT. Resolution of recalcitrant molluscum contagiosum virus lesions in human immunodeficiency virus-infected patients treated with cidofovir. *Arch Dermatol* 1997;133:987-90.
  28. Baker GE, Trying SK. Therapeutic approaches to papilloma virus infection *Dermatol Clinics* 1997;15:331.
  29. Tomai MA, Gibson SV, Imbertson LM. Immunomodulating and antiviral activities of the imidazoquinoline S-28463. *Antiviral Res* 1995;28:253.
  30. Darmstadt GL. Antibiotics in the management of pediatric skin disease. *Dermatol Clinics* 1998;3:509-25.
  31. Ben-Amittai, Ashkenazi S. Common bacterial skin infections in childhood *Pediatr Ann* 1993;22:225-33.
  32. Wolverton SE, Wilkin JK. Systemic drugs for skin disease Philadelphia WB Saunders 1991:59-63.
  33. Gooch WM, Kaminester L, Cole GW. Clinical comparison of cefuroxime axetil, cephalexin and cefadroxil in the treatment of patients with primary infection of skin or skin structures *Dermatologica* 1991;183:36-43.
  34. Daniel R. European azitromycin study group: azithromycin, erythromycin and cloxacillin in the treatment of infection of skin and associated soft tissues *J Int Med Res* 1991;19:433-5.
  35. Wolfson JS, Hooper DC. Overview of fluoroquinolone safety. *Am J Med* 1991;81 (Suppl 6A):1535-615.
  36. Maldonado RR, Sanchez LT, Covarrubias ML. The use of retinoids in the pediatric patient *Dermatol Clinics* 1998;16:3:553-69.
  37. Barth JH, Mac-Donald Hull P, Marks S. Isotretinoin therapy acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1993;129:704-7.
  38. Orfanos CE, Ehlert R, Gollnick H. The retinoids; A review of their clinical pharmacology and therapeutic use *Drugs* 1987;34:45.
  39. Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:2:S8-S12.
  40. Pilkington T, Bragden RN. Acitretin; a review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1992;43(4):597- 627.
  41. Bardon CB, Nazaro V, Rognin C. Acitretin in the treatment of severe disorders of keratinization. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:982-6.
  42. Paige DG, Judge MR, Show DG. Bone changes and their significance in children with ichthyosis on long-term etretinate therapy. *Br J Dermatol* 1992;127:387-91.
  43. Steijlen PM, Van Dooren-Greebe RJ, Van de Kerkhof PCM. Acitretin in the treatment of lamellar ichthyosis. *Br J Dermatol* 1994;130:211-4.
  44. Prasad RS, Pejawar RR, Hassan A. Management and follow-up harlequin sibilings. *Br J Dermatol* 1994;130:650-3.
  45. Christophersen U, Geirger JM, Danneskiold-Samsøe P. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment Darier's disease. *Acta Derm Venereol (Stockholm)* 1992;72:150.
  46. Rosinska D, Wolska H, Jablonska S. Etretinate in severe psoriasis of children. *Pediatr Dermatol* 1988;5:266.
  47. Traupe H, Happle R. Etretinate therapy in children with severe keratinization defects. *Eur J Pediatr* 1985;143:166.
  48. Kraemer BJ, Di Giovanna JJ. Chemoprevention of skin cancer in Xeroderma pigmentosum. *J Dermatol* 1992;19:715.