

# Orak Hücreli Aneminin Deri Bulguları ve Hidroksiürenin Derideki Yan Etkileri

## CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF SICKLE CELL ANEMIA AND CUTANEOUS ADVERSE EFFECTS OF HYDROXYUREA

Dr. Gamze SERARSLAN,<sup>a</sup> Dr. Hasan KAYA,<sup>a</sup> Dr. Edip GALİ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Dermatoloji ABD, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,

<sup>b</sup>Çocuk Hastalıkları Kliniği, Antakya Devlet Hastanesi, ANTAKYA

### Özet

**Amaç:** Orak hücreli anemi otozomal resesif geçişli bir kan hastalığıdır. Türkiye'nin özellikle güney bölgesinde sık görülmektedir. Hidroksiüre, orak hücreli anemi tedavisinde kullanılan, S fazına özel kemoterapötik bir ajandır. Hidroksiüre, orak hücreli anemide ağırlı krizleri ve transfüzyon gereksinimini azaltmaktadır. Ancak deri ve mukozalarda yan etkilere neden olabildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, orak hücreli anemisi olan hastalarda görülen deri bulgularını saptamayı ve bu hastalardan hidroksiüre kullananlarda deri, tırnak ve mukozalarda yan etki gelişip gelişmediğini belirlemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** 2005 yılı içerisinde Antakya Talasemi merkezine başvuran orak hücreli anemisi olan 71 hastanın (33 erkek, 38 kadın) dermatolojik muayeneleri yapıldı.

**Bulgular:** 29 (%40.8) hastada bir veya daha fazla deri bulgusu tespit edildi. En sık bacak ülseri (n=12, %16.9) saptandı. Otuz bir hasta hidroksiüre kullanmaktaydı. Bu hastaların %16.2'sinde ilaca bağlı kserozis (n=5) ve el dorsal yüz ve el tırnaklarında hiperpigmentasyon (n=1) saptandı.

**Sonuç:** Orak hücreli anemili hastalarda en sık gözlemlenen deri hastalığı bacak ülseri, hidroksiüreye bağlı en sık saptanan yan etki ise kserozisti. Orak hücreli anemide, hidroksiüre kullanımına bağlı olarak gelişen yan etkilerin şiddetli olmadığı sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Orak hücreli anemi, hidroksiüre, bacak ülseri, yan etki

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007, 17:228-230

### Abstract

**Objective:** Sickle cell anemia is an autosomal recessive blood disease. The disease is presented especially in the southern part of Turkey. Hydroxyurea is an S phase specific chemotherapeutic agent that is used for the treatment of sickle cell anemia. Hydroxyurea decreases the requirement of transfusion and reduces painful crises but it has been reported to cause cutaneous and mucosal adverse effects. In this study, we aimed to find out cutaneous manifestations in patients with sickle cell anemia and reveal cutaneous, nail and mucosal adverse effects in those treated with hydroxyurea.

**Material and Methods:** Dermatologic examinations of 71 patients (33 males, 38 females) with sickle cell anemia who attended to Antakya Thalassaemia center in the year of 2005 were performed.

**Results:** One or more cutaneous manifestations were detected in 29 (40.8%) patients. Leg ulcer was the most frequent one (n=12, 16.9%). Thirty one patients were receiving hydroxyurea. Xerosis (n=5) and hyperpigmentation of hands and nails (n=1) were detected in 16.2% of the patients due to the hydroxyurea treatment.

**Conclusions:** Leg ulcer was found to be the most common skin disease; and xerosis, the most common cutaneous adverse effect of hydroxyurea. It was concluded that, hydroxyurea-related cutaneous side effects were not severe in sickle cell anemia.

**Key Words:** Sickle cell anemia, hydroxyurea, leg ulcer, adverse effect

Orak hücreli anemi, kalıtsal bir kan hastalığıdır. Hemogloblin yapısındaki  $\beta$  zincirinin 6. pozisyonundaki glutamik asit yerine

valin geçmiştir. Aminoasit dizilişindeki bu değişikliğin sonucu olarak genin, hemogloblin S (HbS) üretilir. Orak hücreli anemi, HbS için homozigot olma durumudur. HbS eksprese eden gen hem anne hem de babadan geçer.<sup>1</sup> Orak hücreli anemide, deoksijenasyon durumunda HbS'in polimerizasyonu ve eritrositlerde oraklaşma olur. Esnekliğini kaybetmiş olan bu hücreler kapiller yatakları kolaylıkla geçemez. Bu durum hemolize ve kan akımının engellenmesine yol açar. Bu iki mekanizma-

Geliş Tarihi/Received: 29.12.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 02.08.2007

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Gamze SERARSLAN  
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Dermatoloji ABD, ANTAKYA  
gserarслан@hotmail.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

nın sonucunda aplastik kriz, inme, bacak ülseri gibi klinik bulgular gelişir.<sup>1,2</sup>

Hidroksiüre, hücre siklusunun S fazına özel kemoterapötik bir ajandır ve DNA sentezini, ribonükleotid difosfat redüktaz üzerine etki ederek inhibe eder. Hidroksiüre miyeloproliferatif hastalıklarda, orak hücre hastalığında ve daha az oranda şiddetli ve tedaviye dirençli psoriaziste kullanılmaktadır.<sup>3</sup> Orak hücreli anemide hemoglobin F yüksekliği morbidite ve mortaliteyi azaltır. Hidroksiüre, hemoglobin F düzeyini artırır ve vazo-okluzif komplikasyonları azaltır.<sup>1</sup> İlaç, kemik iliği üzerine etki göstererek makrositoz, lökopeni ve trombositopeniye yol açabilir. Ayrıca deri ve mukozalar üzerinde de yan etkisi olduğu bildirilmiştir.<sup>3,4</sup>

Bu çalışmada, orak hücreli anemili hastalarda görülen deri bulgularını saptamayı ve bu hastalardan hidroksiüre kullananlarda deride yan etki gelişip gelişmediğini belirlemeyi amaçladık.

### Gereç ve Yöntemler

Homozigot HbS hastalığı olan ve Antakya Talasemi merkezine, 2005 yılında kontrole gelen 71 hastanın dermatolojik muayenesi yapıldı. Muayene öncesi, hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Hastaların tümü, destek tedavi olarak folik asit ve çinko almaktaydı. Bunlardan otuz yedi hasta ise 10-30 mg/kg dozda hidroksiüre kullanıyordu.

### Bulgular

Hastaların (33 erkek, 38 kadın) ortalama yaşı 23±0.2 yıl (7-40 yıl) idi. Hidroksiüre kullanan hastaların (n=37) ilaç kullanım süresi ortalaması 31.5±4.1 ay idi.

Toplam 29 hastada (%40.8) deri hastalığı tespit edilirken, 42 hastanın (%59.1) deri ve mukoza bulguları normaldi. Dört hastada iki, 2 hastada üç deri hastalığı bir arada saptanırken, 23 hastada bir deri hastalığı tespit edildi.

Aktif veya iyileşmiş bacak ülseri (n=12, %16.9), en sık tespit edilen hastalıktı. Dokuz erkek, 3 kadın hastada saptanmış olup, yaş ortalaması 26.4 yıl idi. Ülser, 10 hastada malleolar bölgede, bir hastada malleolar ve anterior tibial bölgede, bir hastada

ise yalnızca anterior tibial bölgede yerleşmişti. Bacak ülseri olan ve hidroksiüre almakta olan 5 hastada, ilaç başlanmadan önce de ülser çıktığı ve ilaca başlandıktan sonra ülser sıklığında artış olmadığı saptandı. İki hastada ise hidroksiüre kullanımı sonrası ülser çıkmadığı öyküsü alındı. Deri bulguları içerisinde bacak ülserini sırası ile kserozis ve melanositik nevus takip etmekteydi (Tablo 1).

Hidroksiüre kullanan hastaların %16.2'sinde ilaca bağlı olarak deri ve tırnakta yan etki geliştiği saptandı. Bir hastada el tırnaklarında longitudinal melanonişya ve el dorsumunda hiperpigmentasyon tespit edildi (Tablo 2). Beş hastada ise hidroksiüre kullanmaya başladıktan sonra kserozis geliştiği belirlendi. Kullanılan toplam hidroksiüre dozuna göre yan etkilerin dağılımı Tablo 3'te gösterilmektedir.

**Tablo 1.** Orak hücreli anemisi olan hastalarda saptanan deri hastalıkları.

Hastalık	Sayı (%)
Bacak Ülseri	12 (16.9)
Kserozis	6 (8.4)
Nevus	5 (7)
Pitriazis versikolor	4 (5.6)
Cafe au lait, aksiller çillenme	2 (2.8)
Politelya	2 (2.8)
Verruka vulgaris	1 (1.4)
Rekürren aftöz stomatit	1 (1.4)
Nummuler dermatit	1 (1.4)
Kutis marmorata	1 (1.4)
Pilar keratoz	1 (1.4)
Hiperpigmentasyon (Deri ve tırnakta)	1 (1.4)

**Tablo 2.** Hidroksiüre tedavisine bağlı deride yan etkiler.

Olgu	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Tedavi süresi (yıl)	Doz (mg/kg)	Yan etki
1	E	26	4	15.4	Deri ve tırnakta hiperpigmentasyon
2	K	22	7	17.5	Kserozis
3	K	24	3	18.2	Kserozis
4	K	30	1	15.9	Kserozis
5	E	10	1	25	Kserozis
6	K	24	6	17.2	Kserozis

**Tablo 3.** Kullanılan toplam hidroksiüre dozuna göre yan etkilerin dağılımı.

Değişken	0-50 mg/kg/yıl*	50-100 mg/kg/yıl	100-150 mg/kg/yıl
Sayı	2	2	2
Kserozis oranı	% 100 (n=2)	% 50 (n=1)	% 100 (n=2)
Deri ve tırnakta hiperpigmentasyon	%0 (n=0)	% 50 (n=1)	%0 (n=0)

\*mg/kg x toplam ilaç kullanım yılı

### Tartışma

Orak hücreli anemi, Afrika, Hindistan, Akdeniz ülkeleri (Türkiye, İtalya, Yunanistan) ve Orta-doğu'da sık görülmektedir.<sup>1,5</sup> Türkiye'nin özellikle güney bölgesinde yaygın görülmekte olup, bu bölgede HbS oranı %3.9 olarak bildirilmiştir.<sup>6</sup>

Orak hücreli anemide bacak ülseri, daktilit ve özellikle bebeklerde şiddetli atopik dermatit olabilmektedir.<sup>7</sup> Çalışmamızda en sık görülen deri hastalığının, bacak ülseri olduğu saptandı. Orak hücreli anemide bacak ülseri sıklığı, coğrafik bölgelere göre farklılık göstermektedir. Jamaika'da hastaların %75'inde bacak ülseri geliştiği bildirilirken, Suudi Arabistan'da bu oran %0 olarak saptanmıştır.<sup>8</sup> Orak hücreli anemide bacak ülserinin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, çeşitli teoriler ileri sürülmektedir. Oraklaşmış kan hücreleri esnekliğini yitirerek küçük kan damarlarında birikir ve tıkanmaya neden olur. Tıkanıklık sonucu iskemi gelişerek doku nekrozu ile sonuçlanır. Ayrıca travma, venöz yetmezlik, anemi, integrinlerde artış ve antitrombin III eksikliğinin de bacak ülseri patogenezinde yer aldığı bildirilmiştir.<sup>8</sup>

Hidroksiürenin, kserozis, deri atrofisi, hiperpigmentasyon, liken planus, stomatit, glossit, hiperkeratoz, skuamöz hücreli karsinom, keratoakantom, akral eritem, dermatomiyozite benzer değişiklikler, akral, genital bölge ve oral mukozada ülser gelişimi gibi kutanöz ve mukozal yan etkilere neden olabildiği rapor edilmiştir.<sup>3,9,10</sup> Hidroksiüreğe bağlı deri ve mukozal değişikliklerinin genellikle 5 yıl gibi uzun bir tedavi sonrasında geliştiği bildirilmekle birlikte, tedavinin ilk yılı içerisinde de oluşabildiğine ilişkin veriler vardır.<sup>4</sup> Çalışmamızda el tırnakları ve deride hiperpigmentasyon gelişen

hastanın 4 yıldır hidroksiüre kullanmakta olduğu saptandı. Hidroksiüreğe bağlı gelişen longitudinal melanonişyanın patogenezi bilinmemektedir. Genetik yatkınlık, hidroksiürenin tırnak yatağı ve tırnak matriksine toksik etkisi ve tırnak matriks melanositlerinin uyarılması ileri sürülen nedenler arasındadır.<sup>11</sup> Hidroksiürenin yan etkilerinden bir diğeri de bacak ülseridir.<sup>12,13</sup> Çalışmamızda ise bacak ülseri olan ve hidroksiüre kullanan hastalarda ilaca bağlı ülserasyon gözlemlenmemiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda, orak hücreli anemisi olanların %16.9'unda bacak ülseri saptandı. Hidroksiüre tedavisi gören hastalarda ise ilaca bağlı olarak en sık kserozis geliştiği tespit edildi.

### KAYNAKLAR

1. Serjeant GR. Sickle-cell disease. Lancet 1997;350:725-30.
2. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. Lancet 2004; 364:1343-60.
3. Vassallo C, Passamonti F, Merante S, Ardigo M, Noll G, Mangiacavalli S, Borroni G. Muco-cutaneous changes during long-term therapy with hydroxyurea in chronic myeloid leukaemia. Clin Exp Dermatol 2001;26:141-8.
4. O'Branski EE, Ware RE, Prose NS, Kinney TR. Skin and nail changes in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. J Am Acad Dermatol 2001;44: 859-61.
5. Prengler M, Pavlakis SG, Prohovnik I, Adams RJ. Sickle cell disease: the neurological complications. Ann Neurol 2002;51:543-52.
6. Kocak R, Alparslan ZN, Agrıdag G, Baslamisli F, Aksungur PD, Koltas S. The frequency of anemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the South of Turkey. Eur J Epidemiol 1995;11:181-4.
7. Epps RE, Kenney JA. Diseases of black skin. In: Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC, eds. Dermatology. 2<sup>nd</sup> ed. Berlin; Springer-Verlag; 2000. p.1681-92.
8. Trent JT, Kirsner RS. Leg ulcers in sickle cell disease. Adv Skin and Wound Care 2004;17:410-6.
9. Daoud MS, Gibson LE, Pittlekow MR. Hydroxyurea dermopathy: a unique lichenoid eruption complicating long-term therapy with hydroxyurea. J Am Acad Dermatol 1997;36:178-82.
10. Cordan Yazıcı A, Baz K, Köktürk A, İkizoğlu G. Hidroksiüre tedavisine bağlı melanonişi ve kserozis. Türkiye Klin Tıp Bil Derg 2005;25:452-4.
11. Zargari O, Kimyai-Asadi A, Jafroodi M. Cutaneous adverse reactions to hydroxyurea in patients with intermediate thalassemia. Pediatr Dermatol 2004;21:633-5.
12. Best PJ, Daoud MS, Pittlekow MR, Petitt RM. Hydroxyurea-induced leg ulceration in 14 patients. Ann Int Med 1998;128:29-32.
13. Chaine B, Neonato MG, Girot R, Aractingi S. Cutaneous adverse reactions to hydroxyurea in patients with sickle cell disease. Arch Dermatol 2001;137:467-70.