

Dermatolojide Son Gelişmeler*

RECENT ADVANCES IN DERMATOLOGY

Tania J. PHILLIPS, Jeffrey S. Douer

Geçen 10 yıl dermatoloji alanında önemli gelişmeler sahne olmuştur. Bu gelişmelerden bazıları ele alınacaktır.

AKNE VULGARIS

Akne vulgarisin kesin sebebi bilinmemekle birlikte etyolojisinde; anormal keratin üretimi ile follikül ağızlarının tıkanmasının, sebum sekresyonunda artışın (androjenlere duyarlı sebace glanlarca salgılanan lipidler) ve Propionibakteriurrr aknesin (anaerobik folliküler difteroid) yol açtığı inflamasyonun rol oynadığı düşünülmektedir.

Tretinoin gibi komedolitik ajanlar, folliküler keratinizasyonu azaltan benzol peroksit ve klindamisin, eritromisin, tetrasiklin gibi antibiyotikler orta şiddette akneli hastalarının tedavisinde kullanılırlar. Bu ajanlar kombine kullanıldıklarında daha da etkindirler. Daha şiddetli ve skar bırakan akne tetrasiklin gibi antibiyotikler sistemik olarak (tetrasiklin p. aknesi inhibe ettiği gibi nötrofil migrasyonunu da etkiler) verilebilir. Ayrıca sistemik retinoid kullanımı ve hormonal tedavi de (androjene duyarlı sebace glandların aktivitesini azaltır) yarar sağlar. Bayan hastalarda 50mg etinil estradiol içeren oral kontraseptifler, küçük dozlarda (5mg) prednizon ve bir antiandrojen olan spironalakton ile (50-200mg) kombine edildiğinde sebum üretimini azaltarak klinik düzelmeye sebep olurlar.

Bir sentetik Vit A türevidir olan isotretinoin (Accutane, 13-cis-retinoik asit) nodüloistik skar bırakan akne de çarpıcı bir düzelmeye ve uzun süreli remisyon sağlar. Etki mekanizması, sebum üretiminin azalması, anti-inflamatuar özellikleri ve bozulmuş keratinizasyonu düzeltme kabiliyeti ile ilişkilidir. İlacın başlıca yan etkileri deride kuruma, vertebral hiperostazlar, göz ve müköz membranlara, kas ve iskelet sistemine ait anormalliklerdir. Ayrıca karaciğer enzimleri, serum lipid seviyeleri yükselir. Bu ilaç majör bir teratojendir. Kraniofasial, kardiyak ve santral sinir sistemi yapılarında ağır malformasyon görülme riskini 25 kat artırır. Hekimler bu ilacı bayan hastalara önerirken katı kurallara bağlı kal-

malıdır. Hastadan yazılı muaffakat istenmeli, tedavi öncesi serum hamilelik testi menfi olmalı, 4 aylık tedavi süresince ve bunu takiben en az 1 ay süreyle hastada yeterli kontrasepsiyon sağlanmalıdır. Isotretinoinin mutajenik bir etkisi yoktur. Tedaviden 1 ay sonra başlayan hamilelikleri olumsuz yönde etkilemez. Erkek hastalar için risk yoktur.

PSORIASIS

Psoriasis A.B.D.'nde nüfusun %1-2'sini etkilemektedir. Keskin sınırlı, eritematöz, üzeri skuamli plaklarla karakterizedir. Psoriasisin klinik seyri uzun sürelidir ve karakteristik olarak nüksler ve remisyonlarla seyreder. Semptomatik olarak hastalarda rahatsızlık hissi ve pulanan, tabaka tabaka ayrılan deriye bağlı şikâyetler mevcuttur. Hastaların %4'ünde psoriatik artrit gözlenir. Histolojik olarak üzerinde skuamli olan epidermal kalınlaşma, epidermal nötrofilik infiltratlar ve genişlemiş dermal kapillerler gözlenir. Psoriasisin sebebi hâlâ bilinmemektedir; muhtemelen multifaktöryeldir. Hastalığın genetik bir komponenti vardır. Psoriasisli hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünde aile hikâyesi mevcuttur. Psoriasisde etkilenmiş deride (ve hatta normal görünümü deride) epidermal turnover'da artış ve epidermise doğru bir nötrofil migrasyonu vardır. Proinflamatuvar özellikleri olan ve keratnositlerin çoğalmasını etkileyen interlökin 1, 6 ve 8 gibi sitokinlerin üretiminde ve hücre proliferasyonu düzenleyen büyüme faktörü reseptörlerinde artış olduğu bildirilmiştir. Keratnosit çoğalmasını, differansiyasyonunu ve inflamatuvar cevabı düzenleyen siklik nükleotid signal-transdüksüyon sistemi de değişime uğramıştır. Çok potent bir nötrofilik kemoatraktant olan arazidonik asit ve onun metabolitleri 12. hydroxyeicosatetraenoic asit ve lökotrien B4, psoriasis plaklarında artmıştır. Normal insan derisine uygulanan lökotrien B4 psoriasisde görülenlere benzeyen intraepidermal nötrofilik abselerin oluşmasını indüklemektedir.

Psoriatik deride aktive olmuş T-lenfositlerin sayıca artmış olması ve psoriasisin siklosporin gibi immunosupressiflere yanıt vermesi bağışıklık sisteminin psoria-

*New England Journal of Medicine'in 16 Ocak 1992 326:167-78) sayısından çeviren Dr.Hasan MeteAKSOY
Ankara Numune Hast. Dermatoloji Kliniği Asistan, ANKARA

sisin patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir. Normal keratinositlerin aksine, psoriatik keratinositler HLA-DR ve intersellüler adhesion molecule-1 gibi anti-jen prezentasyonu ve lenfosit adhezyonunu düzenleyen molekülleri eksprese ederler. Bu moleküller lenfosit trafiğini ve nötrofillerin epidermik migrasyonunu etkilerler. Topikal tedaviler (kömür katranı, antralin, kortikosteroidler, keratolitik ajanlar ve yumuşatıcılar), ultraviyole radyasyon (UVB ve metoksalen artı UVA veya PUVA) ve oral ilaçlar; methotrexole, etretinate ve daha yeni olarak sikloosporine ve vitamin D preparatları psoriasis tedavisinde kullanılmaktadırlar.

1974 yılında kullanıma girmesinden bu yana. PUVA şiddetli psoriasis olgularında %90 oranında tam düzelme sağlamıştır. PUVA uygulaması durdurulduktan sonra nüksler siktir ve idame tedavisi gereklidir. Uzun dönemde en önemli yan etki kütanöz skuamöz hücreli kanser gelişme riskinde artıştır. 1380 psoriasis hastası üzerinde yapılan, 5,7 yıl süreli prospektif multisenter bir çalışma yüksek doz PUVA alanlarda skuamöz hücreli kanser gelişme riskinin düşük doz PUVA olanlardan 12,8 kez daha fazla olduğunu göstermiştir. Doza bağlı bu risk artışı yakın zamanda Avrupa'da teyit edilmiştir. Bu uzun dönem risk PUVA tedavisine daha tedbirli bir yaklaşıma neden olmuştur.

Bir retinoid olan etretinat, eritrodermik ve püstüller psoriasisde en etkilidir, fakat kronik plaklı psoriasisde daha az etkilidir. Yan etkileri isotretinoinin yan etkilerine benzer. Fakat uzun yarılama ömrü (80-100 gün) ve yağ dokusunda konsantre olması yüzünden teratojenik etkisi daha fazladır. Bu yüzden kullanımı erkek ve infertil kadın hastalarla sınırlıdır. Etretinatın ana metaboliti ve yeni nesil bir retinoid olan asitretin daha kısa bir yarı ömre sahip olup psoriasis tedavisinde aynı derecede etkinliğe sahip olabilir. Bu ilacın kullanımına FDA henüz izin vermemiştir.

Çok güçlü bir immunosupresif olan ve hem humoral hem de sellüler immüniteyi etkileyen siklosporinin şiddetli psoriasis vakalarının tedavisinde etkili olduğu yakın zamanlarda gösterilmiştir, ancak bu ilacın psoriasisde kullanımı FDA tarafından onaylanmamıştır. Bu ilacın toksik etkileri hakkında ciddi endişeler mevcuttur. Renal disfonksiyon, hipertansiyon, lenfoma gelişme riskinin artışı ve diğer kanserlerin, özellikle skuamöz hücreli deri kanseri riski ilacın toksik etkileridir. Uzun süreli çalışmalar hastalık durumlarıyla sınırlı kalmalıdır. Siklosporinin intralezyonel uygulanması psoriasisde etkilidir, ancak büyük moleküllerin perkütan absorpsiyonunun yeterli olmamasından dolayı siklosporinin topikal uygulaması başarısız olmuştur.

Kalsitriol (1,25-dihydroxyvitamin D₃)'un kültürü yapılmış insan keratinositlerinin çoğalmasını inhibe etmesi ve terminal differensiyasyonunu indüklemesi üzerine yapılan gözlemler bu maddenin psoriasis tedavisinde kullanımının araştırılmasını stimüle etmiştir. Sistemik kalsitriol ve 1-hydroxyvitamin D₃, 1,24-dihydroxyvitamin D₃

ve MC903 (calcipotriol) gibi çeşitli analoglar psoriasis hastalarında belirli bir fayda sağlamıştır. Hiperkalsemi, hiperkalsinüri, nefrokalsinosis ve yumuşak doku kalsifikasyonları potansiyel yan etkilerdir. Ön çalışma sonuçlarına göre topikal Vitamin D analogları olan kalsitriol ve kalsipotriol psoriasis için güvenli alternatif tedavilerdir. Kalsiyum metabolizmasını etkilemezler ve orta derecede potent kortikosteroidler kadar etkilidirler. Ancak bu topikal ilaçların kullanımı FDA (Amerikan Besin ve İlaç İdaresi Kurumu) tarafından henüz onaylanmamıştır.

VERRÜLER

Verrüler, insan papilloma virüslerinin sebep olduğu epidermal proliferasyonlardır. Prevalansları bilinmemekle birlikte, genç yetişkinlerde görülme sıklığı %10 olarak tahmin edilmektedir, insan papilloma virüslerinin bulaşması genellikle deri temasıyla olmaktadır. İnsan papilloma virüsünün en az 66 tipi vardır; her tipin farklı klinik tablolarla birlikteliği vardır.

Verrüler derinin herhangi bir yerinde olabilirler, fakat en sık eller, ayaklar ve genital bölgede görülürler. Belki de en sık görülen cinsel yolla bulaşan hastalık olan (eğer klinik, subklinik ve latent enfeksiyonlar göz önüne alınırsa) genital verrülerin tek bir cinsel temasla bulaşma riski en az %50'dir. Çocuklarda görülen genital verrüler cinsel istismarı düşündürülebilir fakat nonseksüel bulaşma da söz konusu olabilir. Bu durumlarda insan papilloma virüsü tiplerinin polimeraz zincir reaksiyonu ile hızlı biçimde tespiti cinsel istismar olasılığının değerlendirilmesinde yardımcı olur.

Özgül insan papilloma virüsü tipleri 16, 18, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 48, 51, 52, 53 ve 54 genital ve servikal karsinoma ile ilişkilidir. Özellikle tip 16 ve 18 ile olan enfeksiyonlarla serviks ve genital bölge kanserlerinin gelişmesi arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. DNA hibridizasyon teknikleriyle tip 16 ve 18 virüsler serviks kanserlerinin sırasıyla %57,4 ve %84'ünde, bitişikteki normal görünümlü dokuda ve lenf nodu metastazlarında gösterilmiştir. Tip 16 parmak üzerindeki skuamöz hücreli kanserlerle de ilişkilidir.

Bovvenoid papülosis, genital bölgede multi-fokal, benign görünümlü, pembe-kahverengi papüllerin veya plakların görüldüğü bir hastalıktır. Vakaların çoğu insan papilloma virüsü tip 16 ile ilişkilidir. Histolojik özelliklerinin skuamöz hücreli kanserdekiler kadar şiddetli olmasına rağmen, Bovvenoid papülozis klinik seyri genellikle benignedir ve sıklıkla spontan gerileme gözlenir. Nâdir olarak invazif skuamöz hücreli kansere ilerleme görülebilir. Cinsel yolla bulaşma sıklığı yüksektir; bu hastalığı taşıyan erkeklerin, eşlerinde servikal neoplazi bulunma riski artmıştır.

Renal transplantasyon yapılan ve uzun süre immunosupresif tedavi alan hastalarda verrü prevalansı %77'ye kadar çıkabilir. İmmun supresyonun süresi ve güneşe maruz kalmaya bağlı olarak prevalans artar. Renal transplantasyon yapılan 202 hastayı kapsayan bir

çalışmada, viral verrülerin bir çoğunda belirgin epidermal displazi vardı ve skuamöz hücreli kanserlerin %60'ı insan papilloma virüsü tip 5 veya 8'i içeriyordu. Bu bulgular virüsün skuamöz hücreli kanserlerin patogene-zinde rol oynayabileceğini düşündürür. Renal trans-plantasyon yapılan hastalarda insan papilloma virüsü tip 16 ve 18 ile ilişkili servikal intraepitelial neoplazi sıklığında 5 kat bir artış söz konusudur.

İnsan papillomavirüsünün indüklediği onkogenenin mekanizması açıklık kazanmamıştır. Virüsle ilişkili karsinomlarda, viral DNA konakçının DNA'sına integre olur ve sonuçta transformasyonda rol oynayan E6 ve E7 adlı viral genlerin ekspresyonu deregüle olur. İnsan papillomavirüsünün Epstein-Barr virüsü gibi diğer insan onkojenik virüslerine benzediği ileri sürülmüştür. Bu virüsler çok sayıda insanı enfekte ederler; bunlardan bazılarında klinik hastalık, bazılarında da latent bir periyodun sonunda kanser yaparlar.

Ne insan papillomavirüsünün spesifik bir tedavisi vardır ne de verrüler için her zaman etkili olabilecek bir tedavi mevcuttur. Kriyoterapi, salisilik asit, laktik asit, triklorasetik asit, glutaraldehid, kantaridin, lokal ısı, küretaj, desikasyon ve lazer tedavisi gibi çeşitli destrüktif tedaviler yıllarca, verrünün lokalizasyonuna bağlı olarak, değişen derecede başarı ile kullanılmıştır.

Intralezyonel bleomisin, fluorourasil ve podofilin re-çenesi ile yapılan lokal kemoterapi de tedavide kullanılmıştır. Podofilin reçenesinin aktif maddesi olan podofiloksun genital kondilomatanın (ve diğer mukozal kondilomalar, fakat keratinize deri üzerindeki kondilomalar değil) tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Nöral ve fötal toksisitesinden dolayı hekim tarafından uygulanması gereken podofilin reçenesinin aksine, bu solüsyon hasta tarafından kullanılabilir. Bir çalışmada bildirilen başlangıçtaki mükemmel cevaba ve %34'lük bir nüks sıklığına rağmen daha yeni bir çalışmada nükslerin hemen her olguda görüldüğü bildirilmiştir.

İnterferonun antiviral, antiproliferatif ve immüno-mö-dülatör etkileri bu maddenin verrülerin tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Lökositlerden elde edilen interferon alfa ve beta, ayrıca rekombinant interferon alfa-2a ve alfa-2b'nin sistemik ve intralezyonel kullanımıyla yapılan birkaç çalışmada bu tedavi türünün genital ve nongenital verrülerin kaybolmasında diğer topikal tedavilerden daha etkili olmadığı açığa çıkmıştır.

DERİ KANSERLERİ

1991 yılı içerisinde A.B.D.'nde 500 ile 600 bin arasında yeni deri kanseri vakası görülmüştür. Geçen 2 dekat içinde yassı hücreli (skuamöz hücreli) kanser, bazal hücreli kanser ve malign melanomun görülme sıklığında belirgin bir artma olmuştur. Bu deri kanserlerinde bildirilen artış kısmi olarak toplumdaki bilinçlenmeye ve daha iyi tanı koymaya bağlanabilirse de, çevresel faktörlere bağlama olasılığı daha güçlüdür. UV

radyasyon insanlarda kutanöz karsinogenezde en belirgin faktördür, insan deri kanserlerine düşük enlemlerde daha sık rastlanması, beyazlarda deri kanserlerinin beyaz olmayanlara göre daha sıklıkla görülmesi ve bazal ve skuamöz hücreli kanserlerin vücudun güneşe maruz kalan bölgelerinde belirgin bir şekilde yoğunlaşması bunun delilleridir. Açık havada çalışanlar ve tip I ve II derisi olanlar (çabuk yanabilen ve zor bronzaşabilen açık tenliler) nonmelanoma deri kanserine daha yatkındırlar. Özellikle bazal hücreli kanser olmak üzere nonmelanoma deri kanserlerine bağlı ölüm nadirdir. Nonmelanoma deri kanserine bağlı mortalitenin popülasyona dayalı olarak yapılan bir değerlendirilmesinde, ölümlerin %59'u skuamöz hücreli kansere ve %20'si de bazal hücreli kansere bağlı bulunmuştur. Kulaklar ve göz kapakları üzerinde görülen kanserler daha büyük ölüm riski taşırlar.

Birleşik Devletlerde görülen kutanöz malign melanom insidansı (1991 yılında 32.000 vaka civarındaydı) herhangi bir kanser türünün insidansından daha hızlı bir şekilde artmakta olup son 4 dekat içinde 3 misli bir artış göstermiştir. Bu artış genç erişkinlerde en alarm verici düzeydedir. 25 ve 29 yaşları arasındaki beyazlarda melanomun yıllık görülme sıklığı herhangi bir diğer kanser türüne göre daha fazladır. UV radyasyona maruz kalma, beyaz ırk, yetişkinlik ve tip I deri; aile hikâyesi; melanomun potansiyel öncülleri olan displastik ve konjenital nevüslerin varlığı malign melanomun risk faktörlerini oluştururlar. Güneş ışığı malign melanomun patogene-zinde belki de en önemli çevresel faktördür. Özellikle çocuklukta kabarcık oluşturan güneş yanıkları, yetişkinlikte artmış melanom insidansı ile ilişkilidir. Anne-babada, çocuklarda veya kardeşlerde melanom hikâyesinin olması 2 ilâ 8 arasında bir rölatif malign melanom riski ile beraberdir. İlk defa 1978 yılında tanımlanan displazik nevüsler malign melanomun gelişebileceği potansiyel öncü lezyonlar olup melanom riskinin habercisidirler. Displazik nevüslerin teşhisinde kullanılan klinik ve histolojik kriterler üzerinde henüz bir anlaşma sağlanmış değildir. Displazik nevüsler sık görülen melanositik nevüslerden daha geniş olma eğilimindedirler, simetrikler, renkleri aynı lezyon üzerinde değişkenlik gösterir ve kenarları belirgin olmayıp komşu normal deriyle belirsizce birleşir. Familial displazik nevüs sendromlu ve familial melanomlu hastaların rölatif melanom riski 148'dir. Nonfamilial veya sporadik displazik nevüsü olan hastalarda malign melanom riski daha düşük (fakat hala bilinmeyen) bir düzeyde artmıştır. Dev konjenital nevüsten ömür boyunca malign melanom gelişme riski %6 civarındadır. Daha küçük konjenital nevüslerden malign melanom gelişme riskini değerlendirmek zordur.

Malign melanomun prognozu tümör kalınlığının artması ile kötüleşir. Tümörün yerleşimi, hastanın yaşı ve cinsiyeti de malign melanomun prognozunu etkiler. Özellikle yaşlı ve erkek hastalarda kafa derisi, eller ve ayaklardaki lezyonların prognozu daha kötüdür. Metas-

tatik hastalığın tedavisinin olmaması ve erken yakalanan lezyonların cerrahi tedavisi ile sonucun çok iyi olması malign melanomun erken tanınmasını önemli kılmaktadır. Tümör kalınlığı 0.75 mm'den az olan hastalarda %96'lık bir 5-yıllık yaşam söz konusudur, buna mukabil kalın melanomu (4 mm veya daha fazla) olan hastalarda 5 yıllık yaşam %47'ye düşer. Nodal metastazı olan hastalarda 5-yıllık yaşam %36 ve uzak metastazı olan hastalarda ise 5 yıllık yaşam %5'dir.

Son yapılan çalışmalar, evre I melanoma (deriye lokalize melanomaj'nın tedavisinde daha dar cerrahi sınırların kullanılmasına sebep olmuştur. 2 mm ve daha ince primer melanomu olan hastalar üzerinde yapılan randomize ve prospektif bir çalışmada, 1 cm cerrahi sınırlı dar eksizyonla, 3 cm sınırlı geniş eksizyon hem hastalığın tedavisinde hem de yaşam beklentisinde benzer sonuçlar vermiştir. 1 mm'den ince melanomların eksizyonunda 1 cm'lik cerrahi sınır, daha kalın lezyonların tedavisinde ise 3 cm'lik sınır önerilmektedir. Elektif bölgesel lenf nodu diseksiyonu evre I melanomu olan hastaların yaşam beklentisi arttırmamıştır. Eğer tümör lenf nodlarına yayılmışsa hem primer lezyonun eksizyonu hem de lenf nodu diseksiyonu önerilir.

Deri kanserlerinin erken tanınması ve tedavi edilmesi teşvik edilmelidir. Melanomun erken tanısında ABCD kuralı-asymmetry (asimetri), border irregularity (kenar düzensizliği), color variegation (renk değişikliği) veya diameter (0.6 mm'den büyük çap) yararlıdır. Var olan benlerdeki değişiklikler veya 40 yaşın üzerindeki hastalarda yeni pigment lezyonların oluşması melanomu düşündürmelidir. 1985'ten bu yana Amerikan Dermatoloji Akademisi ulusal çapta tarama kliniklerini finanse etmektedir Bu kliniklerde dermatologlar gönüllü olarak çalışmaktadır. Bu klinikler sayesinde halkın deri kanserleri hakkında daha iyi bilgilendirilmesi sağlanmıştır. Elde edilen verilere göre bir dermatolojist tarafından yapılan görsel muayene iyi bir tarama aracıdır.

Ultraviyole radyasyonu azaltan stratosferik ozon tabakasının korunması ve özellikle çocuklar ve adolesanlarda faktör 15 ve daha yukarısını içeren güneşten koruyucuların düzenli olarak kullanılması nonmelanoma ve melanoma deri kanserlerine bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. Faktör 15 ve daha yukarısını içeren güneşten koruyucuların hayatın ilk 18 yılında kullanılması bazal hücreli ve skuamöz hücreli kanserlerin yaşam boyu görülme sıklığını %78 oranında azaltabilir. Şüpheli deri lezyonları olan hastaların doktora başvurusu teşvik edilmelidir.

MİKOZİS FUNGOİDES

Mikozis fungoides matür T-helper hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize sinsi ve yavaş seyirli bir kutanöz-T-hücre lenfomasıdır. Mikozis fungoides derinin en sık görülen primer lenfomasıdır. Her yıl A.B.D.'de 1000 yeni vaka rapor edilmekte olup mikozis fungoidesin görülme sıklığı artmaktadır.

Mikozis fungoides, kesin bir tanı konmadan önce yıllarca sürebilen eritematöz, skuamli ve ekzematöz bir

erüpsiyonla başlayabilir. Klasik olarak daha semptomatik, daha kalın, psoriasis anımsatan üzeri skuamli anüller plaklara doğru bir ilerleme gösterir. En sonunda, hastalığın hızlanmış devrinde, deri tümörleri lenf-nodu tutulumu ve visseraya yayılım gözlenir. Bu evrede ortalama yaşam beklentisi 2-5 yıl veya daha azdır. Sadece yüzeysel deri tutulumu olan hastaların prognozu daha iyidir ve ortalama yaşam beklentisi 12 yıl veya daha fazladır. Plakları, tümörleri, eritrodermisi (Sezary Sendromu diye adlandırılır) lenf nodu veya kan tutulumu olup viseral tutulumu olmayanlar ara bir grup oluşturur ve ortalama yaşam beklentisi 5 yıl kadardır.

Histolojik olarak mikozis fungoides epidermatropism gösteren, epidermis ve dermise lokalize düzensiz şekilli ve hiperkromatik bir çekirdeği olan atipik hücrelerle karakterizedir. Diğer birçok benign lenfositik deri infiltratları gibi mikozis fungoides de görülen malign T-hücreleri genellikle Leu-3 (CD4) antijenine pozitif boyanma gösterirler. Fakat benign infiltratlarda pozitif reaksiyon veren Leu-8 ve Leu-9 gibi yüzeysel markerler sıklıkla mikozis fungoidese bağlı infiltratlarda negatif olup tanıda yardımcıdırlar. Southern blot analizi mikozis fungoidesli hastaların tümör ve lenf nodu biyopsilerinden alınan örneklerde T hücre reseptör geninin yeniden düzenlendiğini (klonal olarak) gösterdi. Günümüzde erken mikozis fungoidesi, ona benzeyen benign hastalıklardan ayırmada kullanılabilecek bir laboratuvar tekniği ve incelemesi mevcut değildir.

Topikal kortikosteroidler, mekloretilamin (nitrojen mustard) ve karmustin gibi topikal kemoterapötik ajanlar; PUVA ve elektron-beam radyoterapi gibi çeşitli yüzeysel tedaviler derideki hastalığı düzeltebilirler. Fakat hiçbirinin hastalığın doğal seyrini değiştirdiği gösterilememiştir. Yeni yapılan randomize prospektif bir çalışma da electron-beam radyoterapi ile birlikte uygulanan agresif kemoterapinin (siklofosamid, doksorubisin, etopozid ve vinkristin) 75 aylık bir takipten sonra hem hastalığı gerilemesi hem de ortalama yaşam beklentisi açısından daha az agresif tedavilere göre daha üstün olmadığı gösterilmiştir.

Mikozis fungoidesin tedavisinde yeni yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Yeni araştırılan tedaviler arasında asiklovir, interferonlar, retinoidler, pentostatin ve T-hücre antijenlerine yönlendirilmiş monoklonal antikolar sayılabilir.

Mikozis fungoidesin nadir görülen, lösemik ve eritrodermik bir varyantı olan Sezary sendromu tedaviye dirençli olup kötü bir prognoza sahiptir. Son zamanlarda, ekstrakorporal fotoferez tedavide ümit vermektedir. Bu teknikte methoksalenin oral olarak verilmesinden sonra lenfositten zengin kan fraksiyonu (leukopheresis ile) UVA ışığına tutulur ve işlemden sonra hücreler hastaya yeniden edilir. Daha önceden tedaviye cevapsız olan 37 kutanöz T-hücre lenfoma (29 kişide Sezary sendromu vardı) hastasından 27 tanesi ekstrakorporal fotoferez tedavisinden sonra ortalama 22 hafta içinde kutanöz tutulumda %64'lük bir azalma göstermiştir.

IMPETIGO

1980'lere gelinceye dek çocuklukta görülen en yaygın deri enfeksiyonu olan nonbüllöz impetigonun grup A p-hemolitik streptokoklara bağlı olduğu düşünülüyordu. Geçen 10 yıl içerisinde yapılan çalışmalar stafilokok aureus'un en Önemli etiyolojik ajan olduğunu gösterdi. Stafilokok aureus nonbüllöz impetigo üzerine son zamanlarda yapılmış çalışmalarda hastaların büyük bir çoğunluğundan izole edilmiştir. Hem stafilokok aureus hernde grup A streptokoklara etkili olan antibiyotiklerle (dikloksasilin, eritromisin, sefaleksim ve amoksilin-klavulanik asit gibi) sadece iyi bir antistreptokokkal aktiviteye sahip olan penisillin ve amoksilin'e nazaran daha iyi cevaplar elde edilmiştir.

Psödomonas fluoreskens tarafından üretilen bir antibakteriyel madde olan mupirosin (pseudomonik asit- A) statların bütün türlerine ve streptokokların birçok türüne karşı çok etkilidir. Fakat gram pozitif basiller, anaeroblar ve aerobik gram (-) basillere karşı etkisizdir. Kontrollü çalışmalarda topikal mupirosinin impetigo tedavisinde en az sistemik eritromisin kadar etkili olduğu ve antibiyotiklere dirençli suşlarda dahil olmak üzere s.aureus'un eradikasyonunda daha başarılı olduğu bulunmuştur. 8 ile 14 günlük bir tedavi sonunda her iki ilaçla olan iyileşme oranları benzerlik göstermiştir: Eritromisinle %90-%100 ve mupirosinle %95-%100. Fiyatının biraz daha yüksek olmasına rağmen, önemli yan etkilerinin olmayışı ve tedavide yüksek başarı oranı topikal mupirosin tedavisini oral tedaviye karşı çekici bir alternatif oluşturmuş ve en iyi topikal impetigo tedavisi yapmıştır. Mupirosin'in 5 gün boyunca günde 2 kez intranazal olarak kullanımı S.aureus'un nazal taşıyıcılığını 3 ay süreyle eradike etmektedir.

LAZER TEDAVİSİ

1980'lerin sonlarına dek argon lazer port-wine hemanjiomların tedavisinde ilk başvurulacak tedavi şekliydi. Argon lazer, daha çok 488 nm ve 514 nm de ve port-wine hemanjiomda görülen dilate kan damarlarının içindeki hemoglobin tarafından selektif olarak emilen ışık dalgaları saçmaktadır. Belirgin sıklıkta nedbeleşmeye sebep olması ve açık renkli, immatür port-wine hemanjiomda tedavisinde istenen sonuçların elde edilememesi bu tedavi şeklini sınırlamaktadır. Ayrıca düzelme miktarı ve nedbeleşme sıklığı operatörünün tekniğine ve deneyimine çok bağlıdır. Sürekli olarak verilen lazer enerjisi çevredeki dermis içine dağılır ve nonspesifik termal hasara sebep olur. Hemoglobinin tarafından daha selektif olarak absorbe edilebilecek bir dalga boyu kullanılarak (577 nm civarında, hemoglobinin p absorpsiyon tedavisinde) ve anormal damarın termal relaksasyon (soğuma) zamanından (1 msn'den az) 1 pulse daha kısa verilerek daha selektif vasküler hasar elde edilebilir. Geliştirilen en başarılı metod 577-nm'lik pulse'ler üreten 350-msec pulsed dye laser'dir. Operatörün deneyiminden bağımsız olarak iyi sonuçlar

elde edilebilmesine müsaade eden kullanım kolaylığı ve çok çok düşük nedbeleşme riski, özellikle çocuklarda 577 nm pulse laser tedavisini par-wine hemanjiom ilk tedavi seçeneği yapmıştır. Eğer par-wine hemanjiom erken çocukluk döneminde tedavi edilirse çocuk ve aile üzerindeki psikolojik yük kalkmış olur. Pulsed dye laserle tedavi edilen 36 par-wine hemanjiomlu çocuktan 34 ü yaşa lezyon yerine ve rengine bağlı olmaksızın ortalama 6-5 tedaviden sonra herhangi bir yan etki gözlenmeden tam düzelme göstermiştir. Atrofik nedbeleşme sadece 2 vakada gözlemlendi. İnfantlar ve çocuklarda yapılan daha geniş bir çalışmada vakaların çoğunda belirgin fakat tam olmayan bir düzelme oldu ve önemli yan etkiler gözlenmedi.

Kapiller hemanjiomların hem argon hem de pulsed dye lazerlere iyi cevap verdiği bilinmekle birlikte bu benign ve kendiliğinden kaybolan vasküler proliferatif lezyonların rutin tedavisi tartışmalıdır. Pek çok merkezde yapılan prospektif çalışmalarda lazer tedavisinin konservatif tedaviye kıyasla belirgin bir üstünlüğünü ispat etmeden, bu tedavinin kullanımında dikkatli bir yaklaşım gereklidir.

Çok kısa, Q-switched lazer pulse'ları kullanılarak derinin pigmente yapıları selektif olarak tahrip edebilir. Deri-kırmızı renkli ve 694 nm dalga boyundaki ruby laser dermis içine birkaç milimetre pénétre olur ve karbon ve melanin tarafından absorbe olur ama hemoglobin tarafından absorbe edilmez. Bu dermal melanin ve tattoo'ların selektif olarak tahrip edilmesi için idealdir. Tedavi sonrasında sonradan düzelebilen bir hipopigmentasyon gözlenebilir. Şimdilik tattoo'ların kaybedilmesinde kullanılmaktadır. Q switched lazerin diğer benign pigmentasyon bozukluklarının tedavisindeki etkinliği ileri çalışmalar sonucu belli olabilir. Yayınlanmamış, öncü çalışmaların sonuçlarına göre lentigineerin, kafeolait maküllerinin ve oto nevüslerin bu lazerle tedavisinin sonuçları ümit vericidir.

İNSAN İMMÜN YETMEZLİK VİRÜSÜ (HIV) İNFEKSİYONU

HIV enfeksiyonu olan birçok hastada tanı koydurucu olmasa da enfeksiyonun varlığını kuvvetle düşündüren dermatolojik problemler vardır.

İnfeksiyon Hastalıkları

Giderek aralan şiddetteki immün yetmezlikte rekürrent herpes simpleks virüs tip 1 ve tip 2. kenarları kalık ağrılı ülserlere kadar giden inatçı ve ilerleyici erozyonlara neden olur. Erken HIV enfeksiyonunda herpes simpleks virüsü topikal asiklovir tedavisine cevap verir. Fakat immün yetmezlik ilerledikçe oral ve intravenöz tedaviye gerek duyulur. Bu tedaviye yanıt vermeyen ülserlere herpes simpleks lezyonları asiklovire dirençli viral suşların varlığını düşündürür.

Herpes zoster HIV enfeksiyonu olan hastalarda genellikle unidermatomaldır. Fakat, multidermatomal, dissemine, rekürren veya kronik hiperkeratotik nodüler lez-

yonlar şeklinde de seyredebilir, 1990'lı yıllarda herpes zoster olan her hastada tesbit edilmemiş HIV enfeksiyonu olasılığı varlığı düşünülmelidir. Zoster, HIV enfeksiyonu olan homoseksüel erkeklerde, HIV negatif kontrol grubuna kıyasla en az 7 kez daha sıklıkla görülmektedir.

Epstein-Barr virüsünün oral mukozadaki replikasyonu sonucu oluşan oral kıllı lökoplaki beyaz-grimsi oral mukoza! plaklar şeklinde görülür. Kıllı olarak tanımlanmasına karşın ora! kıllı lökoplaki sıklıkla oluklu görünümündedir ve dilin latéral yüzünde dikey olarak yerleşmiş beyaz yamaların oluşturduğu sıralar şeklinde görülür. Oral kıllı lökoplakinin oral kandidiyazisten ayrılması zor olabilir: fakat oral kandidiyazisten farklı olarak sürtünmeyle ufalanmaz, antifungal tedaviye cevap vermez ve görünümü hergün değişebilir. Ora! kıllı lökoplaki sadece ilerlemiş immün yetmezliği olan HIV ile enfekte hastalara özgüdür ve bu hastaların %50'sinden fazlasında görülür.

HIV ile enfekte hastalarda insan papillomavirüsüne bağlı benign veya atipik lezyonlar sıktır. Orta ve İleri düzeyde immün yetmezliği olan hastalarda insan papillomavirüsünün potansiyel olarak onkojenik tipleriyle olan enfeksiyon ciddi bir endişe kaynağıdır. Intraepitelyal servikal neoplazinin insidansı normalin 5-10 katıdır ve HIV ile enfekte erkek hastaların %39'unda atipi veya aşikar anal intraepitelyal neoplazi mevcuttur. Antiretroviral tedavinin gelişmesi ve hastaların daha uzun yaşamasıyla human papillomavirüsü tarafından indüklenen invazif skuamöz hücreli karsinoma önemli bir klinik problem haline gelebilir.

Molluskum contagiosum semptomatik HIV enfeksiyonu olan hastaların %10 ile %20'sinde görülür. Çapları 10 mm'ye kadar olan büyük soliter lezyonlar görülebilir. Daha sık olarak multiple (50-100) lezyonlar olabilir. Dissemine kriptokokozis, histoplazmozis ve koksidiyomikozis lezyonları molluskum contagiosum lezyonları ile karışabilirler. Ateşi, başağrısı, konfüzyonu ve pulmoner infiltratları olan bir hastada birden papüller ortaya çıkarsa, biyopsi ve mantar elemanları için nativ préparât gereklidir.

Kaposi sarkomuna benzeyen asemptomatik kütane vasküler tümörlerle karakterize basiller (epiteloid) anjiomatozis HIV enfeksiyonu olan ve ilerlemiş immün yetmezliği bulunan hastalara rölatif olarak spesifik yeni tanımlanmış bir enfeksiyondur. Basiller anjiomatozis tek veya multipl sert, hassasiyeti olmayan, menekşe ya da parlak kırmızı renkli papüller veya çapları 93 cm'ye kadar çıkabilen nodüllerle karakterizedir. Hastalığa sebep olan ajan Rochalimaea quintata ile ilişkili riketsiya benzeri bir organizmadır. Klinik seyir değişkenlik gösterir. Bazı lezyonlar kendiliğinden geriler. Fakat fatal seyreden akciğer ve karaciğer tutulumu olabilir. Eritromisin veya doksisisilin ile 4 haftalık tedavi etkilidir.

Günümüzdeki HIV enfeksiyonunu epidemisinin etkisiyle sifilizin A.B.D.'deki insidansı 40 yılın en yüksek düzeyine ulaştı. Muhtemelen daha güvenli cinsel pratiklerin sonucu olarak homoseksüel erkeklerde sifilizin görülme sıklığı %50 oranında azalmıştır. Büyük şehirlerde yaşayan heteroseksüel ilaç bağımlılarında ve onların seksüel eşlerinde silitiz ve konjenital sifilizin insidansı %75 ile %100 arasında artmıştır. Genital ülser HIV enfeksiyonunun geçişinde önemli bir faktör olduğundan, heteroseksüeller arasında görülen sifiliz epidemisi bu grupta birlikte HIV enfeksiyonu bulunma riskini arttırmaktadır.

Sifiliz, HIV ile enfekte olmuş hastalarda sıklıkla HIV enfeksiyonu olmayan hastalara göre daha ağır seyrederek, enfeksiyona uygun olmayan antikor cevabı, penisilin tedavisine değişken cevap, yeterli tedaviye rağmen nüks ve tersiyer sifilize hızlı bir ilerleme şeklinde klinik seyir gösterir. T-helper hücrelerinin aktivasyonu ve kolaylaştırılmış destrüksiyonu yoluyla sifiliz HIV enfeksiyonunun seyrini hızlandırabilir. HIV enfeksiyonu ve immün yetmezliği olan hastalarda primer sifilizin şankırı sekonder enfeksiyon gelişmesine bağlı olarak ağırlı olabilir. Deri biyopsisinde treponema görülmesine rağmen reagin ve treponemal-antibody testi arka arkaya negatif olabilir. Primer enfeksiyonu takiben aylar içinde meninjo-vasküler ve tersiyer sifiliz gelişebilir.

Penisillin tedavi şemaları HIV enfeksiyonu olan hastalarda görülen sifilizin her evresi için «The Centers for Disease Control» tarafından önerilmektedir. Bu tip hastalar için sifilizin klinik evresi ne olursa olsun, serebrospinal sıvı incelemesi, nörosifiliz için uygun bir tedavi şeması ile tedavi veya her ikisinde önerilmektedir. Tedaviden 1, 2, 3, 6, 9 ve 12 ay sonra hastalar klinik olarak ve serolojik olarak (VDRL ve reagin testi) kontrolden geçirilmelidir. Titreleri artan veya 6 ay içinde 4 katından daha az düşüş gösteren erken sifiliz olgularında serebrospiral sıvı incelemesi ve tedavinin yenilenmesi gereklidir.

Kaposi Sarkomu

AİDS sendromunun en sık görülen manifestasyonu olan epidemik Kaposi sarkomu AIDS'li hastalarda normal popülasyona göre 20.000 kez daha sık, diğer immün yetmezliği olan gruplara kıyasla da 300 kez daha sık olarak görülür. A.B.D.'de görülen epidemik Kaposi sarkomunun %95'i homoseksüel ve biseksüel erkeklerde görülür, buna karşın diğer risk grupları düşük bir insidansa sahiptir (%3).

Epidemik Kaposi sarkomunun sebebi bilinmemektedir. Homoseksüel erkeklerde hastalığın prevalansının 1981 yılından bu yana azalması (AİDS epidemisinin başında %40 şu anda ise %15) ve bu azalmanın daha güvenli seksüel pratiklerin yaygınlaşmasıyla aynı zamana denk gelmesi, Kaposi sarkomu olan homoseksüel erkeklerin %2'sinin HIV (-) olması cinsel yolla bulaşan

HIV'don farklı bir enfeksiyöz ajanın Kaposi sarkomuna sebep olabileceğini düşündürmektedir.

Epidemik Kaposi sarkomu HIV enfeksiyonuyla aynı zamanda gelişebildiği gibi, klinik seyrin geç dönemlerinde de görülebilir. Tümörler sıklıkla oval olup deri kıvrımı hatları boyunca gövdede, ekstremitelerde, yüzde ve mukozal yüzeylerde gelişirler. AIDS ve Kaposi sarkomu olan hastalarda klinik sonuç HIV enfeksiyonunun aktivitesine ve immünsüpresyonun derecesine bağlıdır. Örneğin ilk tefa sadece Kaposi sarkomuyla gelen ve periferik kanda CD4 lenfosit sayısı $0.3 \times 10^9 / \text{lt}'\text{nin}$ üzerinde olan AIDS hastaları en iyi prognoza sahiptir ve ortalama yaşam 32 aydır, buna karşın Kaposi sarkomunun gelişmesini takiben 3 ay içerisinde fırsatçı enfeksiyonu olan hastalar en kötü prognoza sahiptir ve ortalama yaşam 7 ay civarındadır.

Kaposi sarkomunun tedavisinde zidovudine gibi antiretroviral bir ajan bulunmalıdır, bunun Kaposi sarkomu üzerinde direkt bir etkisi yoktur ama immun süpresyonun derecesini azaltır. Antiretroviral ajanlar Kaposi sarkomu üzerinde interferon a gibi direkt etkili olan bazı ajanlarla sinerjistik etki gösterebilir. Lokalize mukokütanöz lezyonlar radyoterapiye, kriyoterapiye, cerrahi eksizyona, intralezyonel vinblastin, bleomisin veya interferon a'ya iyi cevap verirler. Interferon a ile yapılan sistemik tedavi (36 milyon ünite günde) yavaş seyirli Kaposi sarkomlu ve $0.4 \times 10^9 / \text{lt}'\text{den}$ fazla CD4 lenfosit sayısı olan, semptomu az ve fırsatçı enfeksiyonu olmayan hastaların %40 ile %50'sinde etkili bulunmuştur. Diğer tedavinin başarısız kaldığı durumlarda ve agresif Kaposi

si sarkomu olan hastalarda rölaf olarak kemik iliğini koruyucu kemoterapi (bleomisin, vinkristin ve düşük doz doksorubisin) kullanılabilir. Kaposi sarkomlu vakaların 4'te 3'ünden fazlasında parsiyel ve komplet remisyonlar elde edilmiştir; düşük CD4 sayımı kısalmış yaşam beklentisiyle beraberdir.

Papüloskuamöz Hastalıklar

HIV enfeksiyonu olan hastalarda psoriasisın yaygınlığı hastalığın genel papülasyondaki yaygınlığından fazla değildir. Fakat psoriatik artrit bu hastalarda 10 ile 20 kez daha sık olarak görülür. Psoriasis kendiliğinden gelişebilir veya var olan hastalık alevlenip immün yetmezliğin derecesindeki artışa paralel olarak tedaviye dirençli hale gelebilir. HIV enfeksiyonu olan hastalarda Relter sendromu normalden 100 kez daha sık olarak rapor edilmiştir.

Papüler Erüpsiyonlar

Yaygın, eritemli ve pruritik erüpsiyonlar HIV enfeksiyonu olan hastalarda sık görülür. HIV ile beraber olan eozinofilik follikülit kronik, kültür-negatif bir follikülit şekli olup gövde, yüz ve ekstremitelerin proksimal kısımlarını tutan multipl pruritik ürtikaryel papüller, püstüller ve plaklarla karakterizedir. Laboratuvar incelemesinde, periferik eozinofilik, IgE seviyesinde artış, kıl folliküllerinde nötrofilik ve eozinofilik infiltratlar vardır. UVB ile fototerapi, potent topikal kortikosteroidler ve H1 (histamin) reseptör blokerleri kaşıntıyı geçirip erüpsiyonu düzeltirler.