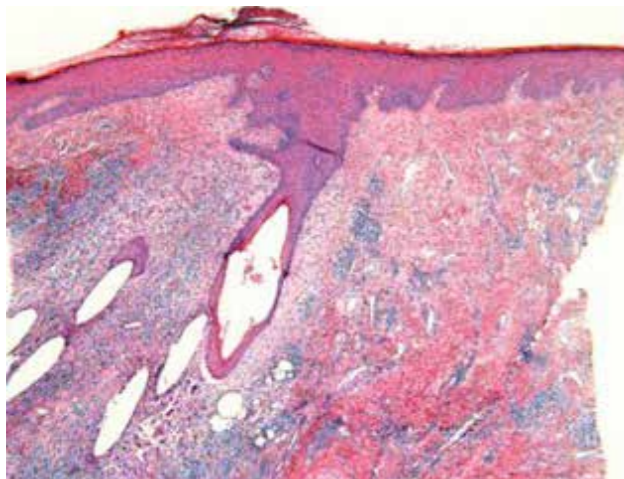




Resim 1. Grup yapmış, bir folikül ağzından çok sayıda saçın çıktığı alanlar



Resim 2. Saçlı deri sınırını proksimale kaydıran sikatrissli alopesi ve oksipital bölgeye doğru yayılım gösteren viyolase eritemli sert hipertrofik papüller



Resim 2. Aynı ostiuma açılan grup yapmış foliküller, dermiste perivasküler plazma hücrelerinin zengin iltihabi hücre infiltrasyonu (Masson Trichrome X 4)

Tartışma

Tufted folikülit, saçlı derinin nadir görülen, tekrarlayıcı foliküliti olup, sikatrissel alopesi ve tek bir dilate folikül ağzından birden fazla kılın çıkması ile karakterize kronik bir hastalıktır (1). Sıklıkla 30'lu yaşlardaki erkeklerde, oksipital ve/veya paryetal bölgede kaşıntılı, ağrılı foliküler püstüllerin oluşturduğu eksüdatif plaklar şeklinde başlar. İnflamasyonun gerilediği bölgelerde sikatrissel alopesi ve alopesik alanlar arasında genişlemiş bir folikül ağzından çok sayıda kılın çıktığı demet tarzında lezyonlar ortaya çıkar (1,2). Nevoid anormallikler, kıl folikülünün tekrarla-

yan stafilokokal infeksiyonu, telojen saçların retansiyonu ve lokal travma gibi sunulan patogenetik mekanizmalar olmakla birlikte, hastalığın etyopatogenezi tam olarak açıklanamamıştır (3,4). Literatürde tufted folikülit, perifolikülitis kapitis absedens et suffodiens (disekan selülit), folliküler liken planus, akne keloidalis nucha, folikülitis dekalvans, kerion selsi ve pemfigus vulgaris gibi saçlı derinin kronik inflamatuvar hastalıklarındaki foliküler hasara sekonder ortaya çıkabileceğini ortaya koyan yayımlar vardır (5,6,7,8). Pujol ve arkadaşları tufted folikülitin spesifik bir hastalık olmadığını, disekan selülit, folikülitis dekalvans ya da akne keloidalis nuchae gibi saçlı derinin kronik eksüdatif inflamatuvar hastalıklarında ortaya çıkabilen bir fenomen olduğunu ileri sürmüşlerdir (9). Akne keloidalis nuchae özellikle ensede hipertrofik sikatriss ve keloid gelişimiyle sonlanan saç foliküllerinin kronik inflamatuvar hastalığıdır (10). Burada sunulan olguda paryeto-okspital bölge ve verteks-teki tufted folikülit lezyonlarının yanında ensede akne keloidalis olması dikkat çekiciydi. Tufted folikülit etyopatogenezinin anlaşılması, primer mi yoksa kronik inflamatuvar süreçlerde görülebilen sekonder bir fenomen mi olduğu ayrımının yapılabilmesi için hasta sayısının fazla olduğu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- 1-Broshtilova V, Bardarov E, Kazandjieva J, Marina S. Tufted hair folliculitis: A case report and literature review. Acta Dermato Venerol Alp Panonica Adriat 2011; 20: 27-29.
- 2-Annessi G. Tufted folliculitis of the scalp: a distinctive clinicohistological variant of folliculitis decalvans. Br J Dermatol 1998; 138: 799-805.
- 3-Trueb RM, Pericin M, Hafner J, Burg G. Tufted hair folliculitis. Hautartz 1997; 48: 266-269.
- 4-Fernandes JC, Correia TM, Azevedo F, Mesquita-Guimarães J. Tufted hair folliculitis after scalp injury. Cutis 2001; 67: 243-245.
- 5-Jappe U, Schröder K, Zillikens D, Petzoldt D. Tufted hair folliculitis associated with pemphigus vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17: 223-226.
- 6-Baroni A, Ruocco E, Aiello FS, Faccenda F, Lo Schiavo A, Satriano RA, Guerrero V. Tinea capitis mimicking tufted hair folliculitis. Clin Exp Dermatol 2009; 34: 699-701.
- 7-Petronić-Rosić V, Krnić A, Mijusković M, Vesić S. Tufted hair folliculitis: a pattern of scarring alopecia? J Am Acad Dermatol 1999; 41: 112-114
- 8-Powell JJ, Dawber RP, Gatter K. Folliculitis decalvans including tufted folliculitis. Br J Dermatol 1999;140: 328-333.
- 9-Pujol RM, Garcia-Patos V, Ravella-Mateu A, Casanova JM, de Moragas JM. Tufted hair folliculitis: a specific disease? Br J Dermatol 1994; 130: 259-260.
- 10-Luz Ramos M, Muñoz-Pérez MA, Pons A, Ortega M, Camacho F. Acne keloidalis nuchae and tufted hair folliculitis. Dermatology 1997; 194: 71-73.

Kemoterapi Ajanlarının Kutan Etkileri

Uzm. Dr. Nilgün BAHÇETEPE¹, Uzm. Dr. Zekayi KUTLUBAY², Doç. Dr. Burhan ENGİN², Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN²

¹Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği
²Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Kemoterapi Ajanlarının Kutan Etkileri

Dünyada kanser oranlarının giderek artmasıyla kemoterapi ajanları yaygın kullanım alanına sahip olmuştur. Yüksek metabolizma hızları nedeniyle deri, saç, mukoza ve tırnaklar kemoterapinin toksik etkilerine maruz kalan en önemli hedef organlardır. Doğru tanı ve uygun tedavi için kullanılan ilaçlara bağlı yan etkilerin iyi bilinmesi gerekir. Bu makalede kemoterapi ajanlarının kutanöz yan etkileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kemoterapi, kutanöz reaksiyon, alopesi, stomatit

ABSTRACT

Cutaneous Effects of Chemotherapeutic Agents

Due to increased rates of cancer all over the world, chemotherapy agents have been widespread used. As a result of their high metabolic rate, the skin, hair, mucous membranes, and nails are one of the most important target organs of the toxicity associated with chemotherapy. Accurate diagnosis and appropriate treatment of side effects require knowledge about the patterns of the most common adverse reactions to drugs the patient may be using. This article reviews the cutaneous side effects of chemotherapeutic agents.

Key Words: Chemotherapy, cutaneous reactions, alopecia, stomatitis

Giriş

Her yıl 1.5 milyondan fazla kişiye yeni kanser tanısı konulmakta ve kemoterapiye bağlı yan etkiler de giderek yaygınlaşmaktadır (1). Kemoterapötik ajanlar deri, saç, mukoza veya tırnakları etkileyen çok sayıda iyi tanımlanmış yan etkilere neden olabilir. Kemoterapi ajanların kutan etkileri sık görülse de çoğunlukla hayatı tehdit edici yan etkiler gözlenmez. Daha çok hastaların yaşam kalitelerini etkileyen hafif ve orta şiddetli lezyonların yanı sıra nadir de olsa toksik epidermal nekroliz gibi şiddetli ve hayatı tehdit edici reaksiyonlar da gözlenebilmektedir (2).

Alopesi

Kemoterapinin en sık görülen dermatolojik yan etkilerinden olan alopesi anagen effluvium ve telogen effluvium olmak üzere iki tipte görülür. Anagen effluvium kemoterapi başlangıcından bir iki hafta sonra kıl matriksinin mitotik aktivasyonunun ani olarak yarıda kalması sonucunda saç üretiminin durması ve incilmesi ile oluşur (3). Folikül epitelinde apoptozun indüklenmesiyle anagen fazdan katagen faza erken dönüşüm gerçekleşir ve telogen effluvium oluşur. Zayıflayan kıl shaftı kolayca kırılmaya eğilimli hale gelir. Hızlı matriks formasyonuna sahip olan terminal kıllar, yavaş büyüyen kıllar olan kaş, kirpik ve vücut kıllarından daha duyarlıdır ve daha çok etkilenir. Saç kaybı kemoterapi başlangıcından sonraki 1 ila 2 ay içinde gelişir. Kıl foliküllerinin %10'u istirahat fazında olduğu için total kayıp gözlenmez (3). Tekrarlayan kemoterapilerle tüm kıllar etkilenip total alopesi gelişebilir (2). Alopesi doza bağımlı ve geri dönüşümlü olsa da siklofosamid ve bisülfan kullanımı sonrasında kalıcı alopesi gelişebilir. Yeni saçlar farklı renkte ve yapıda çıkabilir (3, 4). Klasik kemoterapi ajanları sıklıkla alopesiye neden olsa da yeni geliştirilen moleküler hedefe yönelik ajanlarla alopesi

daha sık gözlenmektedir. (2, 5-8). Çoklu tirozin kinaz inhibitörü olan sorafenib alan hastaların neredeyse yarısında değişik derecelerde alopesi oluşmuş, deri döküntüsü ve akral eritemden farklı olarak da bu yan etki dozdan bağımsız gelişmiştir (2). Bir epidermal büyüme faktör reseptör inhibitörü (EBFRI) olan gefitinib kullanımı ile yaygın inflamatuvar sikatrissiz alopesi gelişimi bildirilmiştir (9,10). Saç kaybını engellemek için geliştirilen yöntemlerle başarı sınırlıdır. Hipotermi ve turnike yöntemi ile ilacın kıl folikülüne geçişi azaltılarak minimum saç kaybı oluşturulmaya çalışılmaktadır. Bu yöntem saçlı deri tutulumu olabilecek lösemi, lenfoma gibi hematolojik ve diğer saçlı deri metastatik tümörlerinde uygulanmamalıdır. Yerel minoksidil ilaca bağlı alopeside etkili olmamakla beraber süreci kısaltabilir (3). Kalisitriolun hayvan modellerinde sitoksan ve siklofosfamide bağlı alopeside etkili olduğu gösterilmiştir (11).

Trikomegali ve Saç Kıvrıklığı

EBFR, kıl folikülünün dış kılındaki keratinositlerde bulunur ve anagen fazın başlamasında, bitmesinde ve kıl büyümesinde rol oynar. EBFR sinyalinin baskılanması anagenden telogene geçişi engeller ve disorganize kıl folikülü oluşumu ile sonuçlanır. Kıl değişikliklerinin başlaması tedavi başlangıcından 7-10 hafta sonrası ile aylara kadar değişen sürede gözlenir. Karakteristik olarak uzun, kıvrık kirpiklerle karakterize trikomegali gözlenir. Kaşlar kalınlaşır, bazen lateral incelmeye eşlik eder. Nadiren kaşlar lateral periorbital alana yayılır veya orta hatta birleşebilir. Yüzde-dudak üst kısmında hipertrikoz gözlenirken, kollar ve bacak kıllarında hafif bir azalma gözlenebilir. Sakallar daha az tıraş gerektirebilir. Saçlar daha yavaş uzar, daha ince, daha kırılabilir hal alır (12).

Tırnak Değişiklikleri

Tırnak değişiklikleri tırnak büyüme hızında yavaşlama, kırılabilirlik, renk değişiklikleri (Mees çizgileri), yatay çöküklük (Beau çizgileri), hiperpigmentasyon, subungal aseptik abselerle beraber onikoliz, fotoonikoliz, paronişi ve periungual kıvrımın piyojenik granülomu şeklinde görülebilir. Neredeyse tüm antineoplastik ajanlar tırnak büyümesinde yavaşlama, kırılabilirlik, Mees ve Beau çizgilenmesine neden olur. Hiperpigmentasyon siklofosamid, hidroksiüre, 5-florourasil (5-FU) gibi floropirimidin ve özellikle de doksorubisin ve daunorubisin gibi antraksilinlerin kullanımına bağlı gelişir. Ağrılı onikoliz ve subungual abseler taksan ve antraksilin kullanımı ile, tırnak batması, paronişi ve piyojenik granülomlar ise daha çok erlotinib ve gefitinib gibi tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımı ile oluşur (3). EBFR inhibitörlerinin kullanımı ile tırnak kıvrımında ağrılı fissürler ve sekonder bakteriyel infeksiyonlar gelişebilir. EBFR ile ilişkili paronişinin etyolojisi bilinmemekle beraber stratum korneumun incilmesi ve keratinosit proliferasyonunun azalması ile deri frajilitésinin artması paronişi oluşumuna neden olabilir (7-9, 13, 14). Kemoterapiye bağlı tırnak değişikliklerinin tedavisinde doz azaltılması veya kemoterapiye ara verilmesi önerilebilir. Tırnak yatağının %50'den fazlasını tutan abse formasyonunda basıncı önlemek amacıyla tırnak çekilebilir (9). Paronişi tedavisi oldukça zor olmakla birlikte varlığında friksiyonun ve tırnak katlantısına basıncın engellenmesi için dar ayakakbıların giyilmesi önlenmeli, antiseptik banyolar uygulanmalıdır. Yerel kortikosteroidler paronişinin erken dönemlerinde uygulanabilir. Bakteriyel kültür alınmalı ve uygun yerel ve sistemik antibiyotikler başlanmalıdır. Matriks metalloproteinazlarını baskılayarak antiinflamatuvar etki gösteren oral tetrasiklinlerden özellikle de doksisiklinden faydalanılabilir. Gümüş nitrat ile kimyasal koterizasyon, elektrokoter, kriyocerrahi, cerrahi debridman ve intra-lezyonel steroid uygulaması önerilebilir (1, 11).

Deri Kuruluğu

Hedefe yönelik tedavi alan olguların %4-35'inde deri kuruluğu ve kaşıntı görülür. El ve topuklarda fissürler, vajinal ve perianal bölgede kuruluk eşlik edebilir. Tedavide nemlendiricilere ek olarak ekzematize lezyonlarda yerel steroidler ve oral antihistaminikler önerilir. Setuksimab Meibomian bezlerindeki EBFR ekspres eden hücreleri de hedef alıp sekretuar fonksiyon değişikliklerine ve oküler skuamöz blefarite neden olabilir (1).

Nötrofilik Ektrin Hidradenit

Nadir görülen ve spesifik olmayan bu hastalık sıklıkla kemoterapi ajanlarının kombine kullanımı sonucunda oluşur. Hastalığı hangi ajanın oluşturduğunu tespit etmek zordur. Sitarabin en sık suçlanan ajan olmakla birlikte bleomisin, klorambusil, siklofosamid, doksorubisin, lomustin, mitoksantron, busulfan, karmustin, sisplatin, etoposid, 5-FU, metotreksat ve thiotepa etyolojide yer alır. Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber kemoterapi ajanlarının ektrin bezlerden salgılanarak ektrin epitelde direkt toksik etkiye neden olduğu düşünülmektedir. Klinik

bulgular ateş ve spesifik olmayan belirtilerle başlar. Deri döküntüleri gövde, ekstremiteler, baş ve boyunda görülen eritem, nodül, püstül ve papüllerden oluşur. Lezyonlar purpurik veya hiperkromik, tekli veya çokludur ve tedavi başladıktan sonraki 2 gün ile 3 hafta içinde ortaya çıkarak ilacın kesilmesinden sonra 1 ila 4 hafta içinde sikatrıs ve hiperpigmentasyon bırakmadan spontan olarak deskuamasyonla düzelir. Olguların %60'ında kemoterapi ilacının yeniden verilmesiyle birlikte tekrarlar. Histopatolojik olarak ektrin bezler ve çevresinde yoğun nötrofilik infiltrat, ektrin epitelyal hücrelerde nekroz görülür. Apokrin bezler de tutulabilir. Nadiren skuamöz siringometaplazi, dermal hemoraji/ödem, epidermiste spongios, epidermal bazal hücrelerde vakuolizasyon, fokal keratinosit nekrozu ya da ektrin bezlerin içinde çevresinde müsin birikimi saptanabilir. Nötropenik hastalarda nötrofilik infiltrat gözlenmeyebilir ancak ektrin epiteldeki nekroz oldukça tipiktir. Kendini sınırlayan bir döküntü olduğu için olguların çoğunluğunda tedavi gerekmez ancak kemoterapi rejiminin başarılı bir şekilde uygulanması amacıyla dapson, sistemik steroid ve hormonal olmayan antiinflamatuvar ajanlar kullanılabilir (2,3).

Ektrin Skuamöz Siringometaplazi (ESS)

ESS, kemoterapi uygulandıktan sonraki ikinci gün ile beşinci hafta arasında ortaya çıkan eritematöz makül, papül, plak ve veziküllerle karakterizedir. Döküntüler lokalize veya generalize olabilir. Klinik nötrofilik ektrin hidradenite benzer ve benzer şekilde 4 hafta içinde sikatrısız spontan olarak geriler. Histolojik olarak papiller dermiste yer alan ektrin bezlerin skuamöz metaplazisi belirleyicidir. Diğer histolojik özellikler ektrin kanal epitelinin minimal fokal nekrozu, fibroblastik proliferasyon ve periduktal stromal ödemdir. NEH'in tersine nötrofilik infiltrat yoktur ya da minimaldir. Patogenezi bilinmemekle beraber NEH'de olduğu gibi kemoterapi ilacının ektrin bezler üzerindeki direkt toksik etkisi sonucu oluştuğu düşünülmektedir (2). ESS spesifik bir kemoterapi ajanına veya maligniteye bağlı gelişmez. Sitarabin, mitoksantron, daunorubisin, sisplatin, 5-FU, doksorubisin, siklofosamid, etoposid, metotreksat, bisülfan, melfalan ve karmustin etyolojide yer alır. ESS palmoplantar eritrodisestezi sendromu ve yüksek doz kemoterapi alan kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda radyasyonun indüklediği reaksiyonla ilişkili olarak da görülür (2,3).

Akral Eritem

İlk kez 1974 yılında tanımlanmış olup literatürde Burgdorf's sendromu, palmoplantar eritrodisestezi sendromu, palmoplantar eritem, el-ayak sendromu, avuç içi ve ayak tabanlarının toksik eritemi şeklinde farklı isimlendirmelerle yer almaktadır (3). Genellikle sitarabin ve özellikle de floropirimidinlerden 5-FU ön ilacı olan kapesitabin gibi pirimidin analogları, dosetaksel gibi taksanlarla tedavi sırasında ortaya çıkar. Alopesi ve mukozitten sonra en sık görülen kemoterapi yan etkisidir. Akral eriteme neden olan diğer ajanlar sisplatin, siklofosamid, sitarabin, doksorubisin, daunorubisin, doksifluridin, etoposid, floksuridin, hidroksiüre, merkaptopurin, metotreksat, mitotan, paklitaksel

ve vinorelbindir (3). İlaç alındıktan 2-12 gün sonra ellerde ve ayaklarda yanma hissi sonrasında simetrik, keskin sınırlı yoğun bir eritem ve ödem gelişir. Lezyon ilk olarak avuç içinde tenar ve hipotenar alanlardan başlayarak el sırtına, lateral parmaklara ve periungual alana yayılır, giderek ödem artar, vezikül ya da büll gelişebilir. Özellikle sitarabin ve metotreksat kullanımı sonrasında daha şiddetli bir form olan büllöz bir varyant tanımlanmıştır (3). Eller ayaklardan çok daha fazla etkilenir ve tek tutulan bölge de olabilir. Nadiren saçlı deri, boyun, göğüs ve ekstremitelerde de morbiliform erüpsiyon ya da soluk bir eritem gelişebilir. Lezyonlar 7-10 gün içerisinde deskuamasyon, postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve nadiren de onikoliz ile geriler (3). Duyusal anormallikler daha uzun sürebilir (9).

Kemoterapi ilişkili akrall eritem kronik dönemde, diffüz bir şekilde ortaya çıkar ve klasik tip akrall eritem olarak bilinir. Tirozin kinaz inhibitörlerine (TKİ) bağlı gelişen akrall eritem, klasik akrall eritemden farklı olarak akut dönemde, bilateral palmoplantar yüzde hiperkeratotik lezyonların, eritematöz alanlarla ayrıldığı, basınçlı bölgelere lokalize, yama tarzında simetrik parestezi ve ödemle ortaya çıkmaktadır. Bu durum patogenezi farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Antitümör ve antianjiyogenik aktivite gösteren multikinaz inhibitörlerinde sofenib ve sunitinibe bağlı çok sayıda olgu bildirileri mevcuttur (15, 16). Epidermal büyüme faktörlerinin kullanımında deri toksisiteleriyle ilacın etkinliği arasında pozitif ilişki olduğu bilinmektedir. Sorafenib ilişkili deri toksitesi erken dönemde gelişen hastalarda tümör yanıt oranı %48.3, deri toksitesi görülmeyen hastalarda ise tümör yanıt oranı %19.4 olarak belirlenmiştir. Sorafenibe bağlı akrall eritem genellikle bilateral palmoplantar yüzde disestezi, parestezi, eritem, ödem, muskuloartikuler ağrı, hiperkeratoz ve deskuamasyon şeklinde tedavinin ilk 6 haftasında görülür. Semptomların sıklığı ve ciddiyeti doz ilişkilidir, sıklıkla basınca ve sürtünmeye maruz kalan bölgelerde görülür. Sofenib ilişkili akrall eritem tedavisinde hafif olgularda sorafenib kesilmeden ve doz azaltımı yapmadan, üre ve salisilik asit içeren keratolitik yerel tedaviler başlanır. Şiddetli olgularda sorafenib kesilmeden ve doz azaltımı yapmadan, yerel tedavilerle hasta bir hafta izlenir. Eğer semptom yoksa tedaviye devam edilir, semptomlar yinelenirse gerileme oluncaya kadar azaltılmış dozla devam edilir. Eğer doz azaltısına rağmen semptomlar artıyor ise ilaç kesilmelidir (17).

Akrall eritemin bir varyantı olduğu düşünülen fiske eritrodizestezik plak (FEP), dosetakselin intravenöz infüzyonuyla karakteristik bir reaksiyondur. FEP, el ve ayakları içermeksizin infüzyon alanının proksimalinde fiske, soliter, eritematöz plak şeklinde görülür ve 5-6 hafta sonra deskuamasyon ve postinflamatuvar hiperpigmentasyonla geriler. Histopatolojik bulguları akrall eritemle aynıdır (9). Akrall eritemin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber kemoterapötik ajanın direkt toksik etkisi sonucu akrall bölgelerde birikmesi sorumlu tutulmaktadır. Palm ve plantar alanların öncelikle tutulmasında ise sıcaklık farkı, stratum korneum kalınlığının farklı olması, sebase bez ve kıl foliküllerinin olmaması ve ektrin bez yoğunluğunun fazla olmasının katkısı olduğu düşünülmektedir (3). Histopatolojik olarak hafif

epidermal spongios, vakuolar interfaz değişiklikler, diskeratotik keratinositlerden oluşan likenoid görünüm vardır. Dermiste dağınık yüzeysel perivasküler lenfositik infiltrat görülür. Siringoskuamöz metaplazi ve ektrin nötrofilik hidradenit görülebilir (9). Ayrırtıcı tanıda polimorfoz eritem, eritromelaji, ektrin skuamöz siringometaplazi ve nötrofilik ektrin hidradenit yer alır. En önemli ayrırtıcı tanı akut graft versus host hastalığı (GVHH) ileldir. Akut GVHH diffüz eritem ile prezente olurken akrall eritemde iyi sınırlı eritem ve ödem gözlenir. Histopatolojik açıdan belirgin fark olmayan bu iki tabloda akut GVHH'de epiderminin tüm tabakalarında satellit hücre nekrozu, akrall eritemde ise skuamöz siringometaplazi görülebilir. Akut GVHH tedavisinde kullanılan siklosporin akrall eritemi şiddetlendirebileceği için bu iki hastalığı birbirinden ayırmak oldukça önemlidir (3). İnfeksiyonları önlemek amacıyla yara bakımı, ödemi azaltmak için elevasyon, soğuk kompresler ve ağrı tedavisi yapılabilir. Akrall eritemin şiddetini azaltmak amacıyla kemoterapi ilaçlarının dozları azaltılabilir, infüzyondan 24 saat önce güçlü yerel steroidler kullanılabilir ya da infüzyon süresince akrall bölgelere soğuk kompres uygulanabilir. Akrall bölgelere soğuk kompres uygulamasıyla bu bölgelere kan akımı azaltılarak, ilacın bölgelerde birikiminin önlenmesi amaçlanmaktadır. Sistemik kortikosteroidler, oral piridoksin (vitamin B6; 50-300 mg), vitamin E (300 mg), selekoksib ve yerel %99 dimetil sülfoksidin (DMSO) de faydalı olduğu bildirilmiştir (1-3).

Toksik Eritem

Yeni geliştirilen hedefe yönelik kemoterapi ajanlarının yanı sıra klasik kemoterapi ajanlarına da bağlı çok sayıda kutanöz yan etki bildirilmekte olup klinik ve histopatolojik bulgular belirgin olarak örtüşmektedir. Tüm bu antiteler kemoterapiye bağlı toksik eritem ana başlığı altında sınıflandırılmıştır (Tablo 1) (1).

Tablo-1 Mikozis fungoidesin klinik evrelemesi (34)

AraC (sitarabin) kulağı
Burgdorf reaksiyonu
Kemoterapi ile ilişkili ektrin reaksiyon
Kemoterapi ile indüklenen ektrin skuamöz siringometaplazi
- Kemoterapi ile indüklenen epidermal dismatürasyon,
Epidermal distrofi
-Eritrodisestezi
-Akrall eritem
-Akrall eritrodisestezi
-Kemoterapi ile indüklenen akrall eritem
-El-ayak sendromu
-Palmoplantar eritem
-Palmoplantar eritrodisestezi
-Toksik akrall eritem
-Avuç içi ve ayak tabanının toksik eritemi
Kemoterapi ile ilişkili intertriginöz erüpsiyon
- Kemoterapi ile indüklenen intertrigo benzeri erüpsiyon,
-Fleksural eritematöz erüpsiyon
-İntertrigo dermatiti
Kemoterapi ile ilişkili nötrofilik ektrin hidradenit
-Kemoterapi indüklü hidradenit
-İlaçla indüklenen hidradenit

Kemoterapi ile ilişkili toksik eritemin klinik özellikleri: (1) ilaç uygulandıktan 2 ila 3 gün sonra el ve ayaklarda, kıvrım yerlerinde ve daha az sıklıkla bilek, diz ve kulaklarda maküler, eritematöz ve ödematöz plakların gelişimi; (2) ağrı, yanma, parestezi, kaşıntı ve hipersensitivite semptomları; (3) solukluk, peteşi, steril kabarcıklar, yoğun eritem alanlarında gelişen erozyonlar; (4) spesifik tedavi uygulanmadan soyulma ile spontan gerileme; (5) yüksek veya eşit dozda uygulama sonrası nüks; şeklinde özetlenebilir (3). Bu antitelerin tanınması, allerjik veya infeksiyöz reaksiyonlardan ayrılması ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılması açısından önemlidir (1).

Patofizyoloji tam olarak aydınlatılmamakla beraber kemoterapi ajanlarının ektrin bezlere salınması ile ektrin kanal, akrosiringium ve epidermiste direkt toksik etki oluşumu suçlanmaktadır. Ektrin bezlerin çok olduğu avuç içi ve ayak tabanı gibi bölgelerde de toksik eritemin daha sık görülmesi bu mekanizma ile açıklanabilir. Friksiyon, ısı değişiklikleri, vaskülarite ve travma etyolojide rol oynar. Toksik eritemin immünite aracılığıyla olmadığı ve inflamasyon ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir. Tedavisi akrall eritemle aynıdır (1).

Akneiform Döküntü

Kemoterapi ilaçlarına bağlı akneiform döküntünün en iyi bilinen nedeni EBFR inhibitörleridir. Bu ilaç grubunda başlıca monoklonal antikorlar olan setuksimab (Resim 1, 2) ve panitumumab, tirozin kinaz inhibitörleri olan gefitinib ve erlotinib yer alır. EBFR inhibitörlerine bağlı dermatolojik yan etkiler içinde akneiform döküntü en sık ve en erken görülen reaksiyondur (18-20). Döküntünün ortalama başlangıç zamanı tedavi başladıktan sonraki 7 ila 10. gündür. Çoğu olguda lezyonlar tedavinin sona ermesi ile sikatris bırakmadan iyileşir. Lezyonlar saçlı deri, yüz orta kısmı, boyun, göğüs, omuzlar, sırt ve kulak arkası gibi seboreik alanları kaplar. Nadiren ekstremiteler, bel ve abdomen tutulur. Primer lezyon foliküler papül ve püstüldür (9). Komedon nadirdir, avuç içi ve ayak tabanları tutulmaz. Şiddetli olgularda yaygın eritematöz plaklar ve püstüller, hemorajik krutlar, ülseler ve sikatrisler görülebilir. Telenjiektazilerin de eşlik ettiği rozase veya piyoderma fasiale benzeri bir görünüm oluşabilir. Telenjiektazi aylar sonra hafif hiperpigmentasyon ile geriler. Döküntü asemptomatik veya kaşıntılı olabilir ve devam eden tedaviye rağmen düzelmeye eğilimi gösterir (9). Aşırı foliküler hiperkeratozun foliküler açıklığı tkaması, glandüler duvarın yırtılıp inflamatuvar sürecin başlaması etyopatogeneizde suçlanmaktadır (3). Histopatolojik olarak erken dönemde foliküler infindibulumda T-hücre infiltrasyonu görülür. Sonrasında kıl folikülünü yıkan ve sonrasında şiddetli olgularda granülom formasyonuna yol açan süperatif folikülit gözlenir. Kültürler sterildir ancak Propionibacterium acnes çoğalması ve Staphylococcus aureus süperinfeksiyonu da bildirilmiştir (9). Tedavide klindamisin jel, tretinoin krem, yerel metranidazol, doksisisiklin, minosiklin ve oral isotretinoin kullanılabilir. Kaşıntı için hidrokortizon verilebilir. Şiddetli hastalıkta yerel ve oral steroidler kullanılabilir (1,9).



Resim 1. Setuksimaba bağlı yüzde akneiform döküntüler.



Resim 1. Setuksimaba bağlı saçlı deride püstüler lezyonlar.

Stomatit (Mukozit)

Oral mukozit çoğu kemoterapi ilacının doz kısıtlayıcı ana reaksiyondur. Kemoterapi alan hastaların yaklaşık %40'ında çeşitli tipte oral komplikasyonlar görülebilir. Bu komplikasyon daha çok DNA sentezini etkileyen ilaçlara bağlı gelişir. Ana sorumlu ajanlar bleomisin, daktinomisin, metotreksat, topotekan ve flourourasil gibi antimetabolik ve antitümöral ilaçlardır. Stomatit primer olarak direkt toksik etkiyle sekonder olarak da ilaçların kemik iliğini baskılaması sonucunda oluşur. Baş boyun tümörlerinde radyoterapi ile beraber kullanılan sisplatin güçlü bir radyosensitif olup daha güçlü bir tümör kontrolü sağlarken stomatitin de daha şiddetli olmasına sebep olmaktadır. Epitel hücreleri yüksek mitotik indekse sahip olduğu için kemoterapi toksik etkilerine daha duyarlıdır. Oral mukozada erozyonlar, atrofi, odinofaji, yanma, kserostomi ve ülsereyonlar gelişebilir. Ülseler fokal olarak başlayıp genişleyerek diffüz bir hal alabilir, vezikül ve büller görülebilir. Bu değişiklikler keratinize olmayan mukozada, ilacın uygulanmasından sonraki 4-7 gün içerisinde oluşur ve tedaviye ara verdikten sonra 3-4 hafta içerisinde spontan iyileşme görülür. Trombosit sayısı 10.000 hücre/mm³'ün altına düştüğünde özellikle gingivada spontan ya da travmatik hemorajiler ortaya çıkabilir. Stomatit kötü ağız hijyeni olan, öncesinde oral hastalığı bulunan, yüksek epitelyal aktivitesi olan 20 yaş altı hematolojik maligniteli olgularda daha sık gözlenir. Mukozit gelişimini önlemek üzere su, tuz, sodyum bikarbonat veya hidrojen peroksit ile yıkama, gargara ve durulama ile ağız bakımı yapılmalıdır. Yüksek doz melfalan ve flourourasil tedavile-

ri sırasında ağız içine soğuk uygulama yapılması mukozit gelişimini engelleyebilir. Klorheksidin glukonat, betakorton, sukralfat ve benzidamin klorhidrat önerilebilir. Yerel anestezi ağrı kontrolünde kullanılabilir ancak genellikle yeterli anesteziyi sağlayamaz. Şiddetli ağrıda parasetamol ve opioidler kullanılabilir. Sekonder bakteriyel, fungal ve viral infeksiyonlar ağızdan hastalar takip edilmelidir. Kemik iliği transplantasyonu yapılan hematolojik maligniteli olgularda profilaktik olarak kullanılan keratinosit büyüme faktörü paliferminin mukozit şiddetini ve süresini azalttığı bildirilmiştir. Paliferminin epitelyal tümörlerde kullanımı olası tümör stimülasyonu nedeniyle sınırlıdır (3,21).

İntertrigo Benzeri Döküntü

Epidermal dismatürasyon olarak da tanımlanan bu durum kıvrım yerlerinde eritem ve maserasyonla karakterize olup sekonder olarak bakteriyel ve kandidiyal infeksiyonla komplike olabilir. Lipozomal doksorubisin ve daktinomisin yan etkisi olarak görülebilir. Tedavide kurutucu kompresler, yerel steroidler, antibakteriyel ve antifungal ajanlar kullanılabilir (22).

Hiperpigmentasyon

Kutanöz hiperpigmentasyon birçok kemoterapi ajanına bağlı olarak deride, mukozalarda, tırnak ve saçta gelişebilir. Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da melanositlerin direkt toksik etkiye maruz kalması sonucunda melanin sekresyonunu artırmasının neden olduğu ileri sürülmüştür. Hiperpigmentasyon allerjik inflamatuvar bir reaksiyon sonrası postinflamatuvar olarak da gelişebilir. Postinflamatuvar hiperpigmentasyon genellikle bir ekstrasvazyona ya da fototoksik reaksiyona sekonder oluşur. Histopatolojik bulgular değişken olup dermo-epidermal bileşkede yer alan pigmente melanositlerde ve papiller dermiste melanofajlarda hafif bir artış, yüzeysel ve perivasküler lenfositik infiltrasyon görülür. Spongiyoz ve fokalparakeratoz bulunabilir. Farklı kemoterapötik ajanlara bağlı karakteristik hiperpigmentasyonlar gelişebilir. Bleomisin kullanan hastaların %20'sinde hiperpigmentasyon daha çok basınca maruz kalan alanlarda, parmaklar, bilek ve dizlerde görülmekle beraber generalize hiperpigmentasyon da gelişebilir. Flagellat hiperpigmentasyon sıklıkla gövdede lineer paternde ya da belirgin ekskoriasyonlarla oluşur. Ayrıca giysilerin sebep olduğu irritasyon da dahil olmak üzere minör travmaların geliştiği bölgelerde de ortaya çıkabilir. Hiperpigmente lezyondan önce kaşıntı ve sonrasında ürtikeryal plaklar görülebildiği gibi kaşıntı olmaksızın da hiperpigmentasyon olabilir. Sıklıkla bleomisine bağlı gelişen bu hiperpigmentasyonun mekanizmasında, deride bleomisini inaktive eden enzimin eksik olması suçlanmaktadır. Doksetaksel bleomisine benzer şekilde retiküler bir pigmentasyona ve infüzyon trasesinde pigmentasyona neden olabilir. Busulfan ve siklofosfamid generalize hiperpigmentasyona neden olur. 5-FU generalize hiperpigmentasyona ve dosetaksel gibi infüzyon trasesinde pigmentasyona neden olabilir. Tedavide güneşten kaçınma ve koruyucu kremlerin kullanılması, yerel retinoidler, yerel hidrokortizon ve yerel steroidler önerilebilir (2, 22).

Otoimmün Reaksiyonlar

Bleomisin, hidroksiüre, taksanlar ve 5-FU kullanımı ile skleroderma benzeri reaksiyon ve subakut kutanöz lupus eritematöz gelişimi, hidroksiüre kullanımına bağlı dermatomyozit benzeri lezyon gelişimi tanımlanmıştır (22). Literatürde nadir de olsa kemoterapi ile ortaya çıkan veya alevlenen subakut kutanöz lupus eritematozus olguları da bildirilmiştir. 5-FU, kapesitabin, doksorubisin, siklofosfamid, dosetaksel kullanımı ile SCLE, kapesitabin kullanımı ile de diskoid lupus eritematozus gelişimi bildirilmiştir. Klinik ve histopatoloji klasik SCLE'ye benzer. Çoğu olguda antinükleer antikor ve anti-Ro antikor pozitifdir. Genetik yatkınlığı olan olgularda ilaca bağlı fotosensitivite ve kemoterapiye bağlı sitotoksiste ile oluşan hücre apoptozisi sonucunda otoimmün yanıtın geliştiği düşünülmektedir (1).

Önceden Varolan Keratozların İnflamasyonu

Subklinik ve klinik aktinik ve seboreik keratozlar kemoterapi kullanımı ile inflame olabilir. Aktinik keratozlarda belirginleşme en sık sistemik 5-FU kullanımı sırasında görülür. Kapesitabin, dosetaksel, doksorubisin, pentostatin, daktinomisin, vinkristin, dakarbazin, sitarabin, 6-thioguanin, sorafenib ve sisplatin de benzer etki gösterebilir. Patogeneizde ultraviyole radyasyonu ile DNA hasarı gelişmiş olan displastik keratinositlerin sitotoksik ajanlara daha duyarlı olduğu ileri sürülmüştür. Diğer olası mekanizma radyasyon geri çağırma dermatitidir. Seboreik keratozlarda inflamasyon sitarabin ve gemisitabin kullanımı ile skuamöz hücreli karsinomda belirginleşme ise fludarabin kullanımı ile ortaya çıkar. Klinik olarak aktinik ve seboreik keratozlar inflame, eritematöz ve kaşıntılıdır. Reaksiyon genellikle güneşe maruz kalan bölgelerde ve ilk kemoterapiyi takiben oluşup kemoterapinin sona ermesinden sonra 1-4 hafta içinde geriler. Tedavide yerel steroidler kullanılabilir. Kemoterapinin kesilmesi gerekmez hatta reaksiyon lezyonların iyileşmesine katkı sağlayabilir (2, 22).

Bacak Ülseri

Hidroksiüre, metotreksat, sisplatin, gemisitabin ve ritüksimab kullanımına bağlı olarak alt ekstremitelerde ülsere lezyonlar gelişebilir (22).

Vazomotor Değişiklikler

Kemoterapi ajanlarının otonom sinir sistemi veya arteriyel düz kas hücreleri üzerine direkt etkileri ile birçok vasküler değişiklik tanımlanmıştır. Bleomisin ve sisplatin kan damarlarında spazma neden olup livedo, Raynaud fenomeni ve distal nekroz oluşturabilir. Bleomisin, sisplatin, asparaginaz, dakarbazin, taksanlar, 5-FU, doksorubisin, siklofosfamid, gefitinib ve karmustin vazodilatasyonla eritem ve flushing neden olabilir (22).

Flushing

Flushing, yüz, boyun, göğsün üst kısımları, kulaklar ve karnın üst

kısının geçici eritemi olarak tanımlanmıştır. Ortaya çıkan mekanizmanın otonom sinir sistemine bağlı geçici vazodilatasyon ya da dolaşımdaki ajanların vasküler düz kas hücresine direkt etkisi olduğu düşünülmektedir. Otonomik sinir sistemi aracılığı ile oluştuğunda ter bezleri de etkilendiği için yaş flushing, vasküler kaslar direkt etkilendiğinde ise kuru flushing oluşur. L-asparaginaz ve bleomisin infüzyonu sonrasında gelişebilir. Topoizomeraz I inhibitörü irinotekan disotonomiyle bradikardi, diyare ve flushinge neden olur. Antiöstrojenler, antiandrojenler, lüteinizan hormonlar, 5-FU, karboplatin, sisplatin, siklofosfamid, dakarbazin, doksorubisin, etoposid ve metotreksat da etyolojide yer alır (22).

Fototoksik Dermatit

Dakarbazin, floropirimidin (5-FU, tgafur, kapesitabin) ve vinblastine bağlı fototoksik reaksiyonlar sık görülür. Daktinomisin, doksorubisin, hidroksiüre, prokarbazin, mitomisin, 6-tioguanin, metotreksat, flutamid ve fotodinamik tedavi sırasında kullanılan porfirinlere bağlı olarak da fototoksik reaksiyonlar gelişebilir. Fototoksik reaksiyon klinik olarak şiddetli güneş yanığına benzer. Güneş gören alanlarda eritem, ödem, ağrı ve kaşıntı gelişir. Şiddetli olgularda büller ve deskuamasyon oluşabilir. Aylarca süren hiperpigmentasyon kalabilir. Tedavide neden olan ajanın kullanılmaması ve güneşten korunma, soğuk kompresler, sistemik antihistaminikler, yerel ve sistemik steroidler önerilir (2, 22).

Radyasyon Geri Çağırma

Bu fenomende daha önce ışınlanan alanda kemoterapötik ilaçla indüklenen bir inflamatuvar reaksiyon meydana gelir. Reaksiyon esasen deride olmakla beraber akciğerler, kalp, mesane, özefagus, oral mukoza, supraglottik larenks ve bağırsak mukozasında da gelişebilir. Genellikle doksorubisin, daktinomisin ve gemisitabine daha az sıklıkla da bleomisin, etoposid, hidroksiüre, metotreksat, trimetreksat, vinblastin, 5-FU, lomustin, daunurubisin, melfalan, siklofosfamid, sitarabin, dosetaksel, paklitaksel, tamoksifen, idarubisin ve vinblastine bağlı gelişir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber olasılıkla DNA tamiriyle ilgilidir. Kutanoz geri çağırma dermatiti radyoterapiden sonra yıllar içinde ortaya çıkabilir ve genellikle kemoterapötik ilacın uygulanmasından saatlar ya da günler sonra görülür. Kliniğinde ağrılı ya da ağrısız eritem, vezikülasyon, deskuamasyon, pruritus ya da ödem olabilir (Resim 3). Lezyon sınırları belirgindir ve radyasyon uygulanan alana sınırlıdır. Histopatolojik olarak foliküller hiperkeratoz, foliküler püstül formasyonu, dermal skleroz ve vasküler ya da stromal atipi görülür. Epidermal keratinositlerde balonlaşma dejenerasyonu ve mikst inflamatuvar infiltrat görülür. Akantozis ve nadiren epidermal hücrelerin apoptozu olabilir. Radyosensitif ilaçların iyi bilinmesi ciddi reaksiyonların ortaya çıkmasını engellemek açısından önemlidir. Kemoterapi süresince hastalara güneşten kaçınma, koruyucu kıyafetler ve güneş koruyucular önerilmelidir. Kemoterapi sona erdikten sonra toksisite riski ortadan kalkar. Tedavi genellikle semptomatiktir. Kemoterapiye ara verme; iyileşmeyi kolaylaştırmak ve süper infeksiyonların gelişmesini engellemek amacıyla lokal

yara bakımı semptomatik tedavi seçenekleridir. Yerel ya da sistemik steroidler faydalı olabilir (2, 22).



Resim 3. Setuksimab kullanımı sonucu gelişen sınırlı eritemli plak lezyon.

Radyasyon Alevlenmesi

Radyasyon alevlenmesi kemoterapi ajanının radyoterapi toksitesini artırması sonucunda oluşur. Bu fenomen deri, mukoza, özefagus, akciğerler, kalp, sindirim sistemi, böbrek, karaciğer, beyin, mesane ve göz dahil olmak üzere tüm vücutta görülebilir. Genellikle bleomisin, gemisitabin, daktinomisin, doksorubisin, florourasil, hidroksiüre, 6-merkaptourin, oksiplatin ve metotreksata bağlı oluşur. Klinik radyasyon dermatitine benzer. Reaksiyon genellikle radyasyon bölgesinde eritem, ödem, vezikülasyon, büller ve erozyonlar şeklinde görülür. Şiddetli mukozit oluşabilir. Reaksiyon şiddeti doza, kullanılan ilaca ve radyoterapi ile kemoterapi arasındaki süreye bağlı olarak değişir. Tedavi semptomatiktir. Hastaların travmadan, ultraviyole ışığından kaçınması önerilmelidir (22).

Hipersensitivite Reaksiyonu

Teorik olarak tüm kemoterapötik ajanlar hipersensitivite reaksiyonuna neden olsa da L-asparaginaz, mitomisin-C, bleomisin gibi biyolojik ajanlar, paklitaksel ve ritüksimab, setuksimab ve trastuzumab gibi moleküler hedefe yönelik antikörelere bağlı reaksiyonlar daha sık görülür (2, 22). Reaksiyonlar ilaçların sistemik, lokal ya da yerel kullanımı sonucu ortaya çıkar. Ana reaksiyon Gell-Coombs sınıflamasına göre IgE aracılı tip 1 hipersensitivite reaksiyonudur. Genellikle ilaç uygulandıktan sonraki ilk saatte oluşur ancak bazen 24 saati bulan gecikmiş reaksiyonlar gözlenebilir. Ürtiker, kaşıntı, anjiyoödem ve anafilaksi görülebilir. Tip 3 reaksiyon dolaşan immunkomplekslere bağlı olarak polimorf eritem ve vaskülit şeklinde ortaya çıkabilir. L-asparaginaz ve prokarbazin tip 3 reaksiyonla ürtikere neden olabilir. Yerel nitrojen mustard kullanımı ile tip 4 allerjik kontakt dermatit gelişebilir. Tip 4 T hücre aracılı geç tip hipersensitivite reaksiyonu ise saatler ya da günler içerisinde ortaya çıkar. Tip 4 reaksiyon kaşıntılı makülopapüler döküntü şeklinde görülür. Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ise şiddetli tip 4 reaksiyonlarıdır. Nitrojen mustard, mitomisin C ile kombine 5-FU ve sorafenib eritema multiforme; imatinib, talidomid, metotreksat, mitramisin ve sitozin arabinozid

TEN'e neden olabilir. Hipersensitivite reaksiyonuna neden olan ilacın değiştirilmesinden önce ilacın kortikosteroid ve antihistaminiklerle premedikasyonu denenebilir. Eozinofiliyle birlikte gösteren kaşıntılı reaksiyonlarda antihistaminikler ve steroidler faydalıdır (2,22).

İlaç Ekstravazasyonu

Ekstravazasyon bir kemoterapi ilacının damardan çevre dokulara kaçması, birikmesi ya da direkt infiltrat olması şeklinde tanımlanmaktadır. Yetişkin popülasyonda %0.1-6 oranında, çocuklarda ise daha yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmiştir. Ekstravazyona bağlı ciddi sekeller nadiren görülür. Doku hasarının şiddeti uygulanan kemoterapi ilacının tipine bağlı olduğu kadar; miktarına, konsantrasyonuna ve dokuda serbestleşme oranına da bağlıdır. Sitotoksik ajanlar lokal toksisite potansiyellerine göre iritan ve vezikan olarak ayrılırlar. Enjeksiyon alanında ya da ven boyunca gergin, ağrılı ya da yangılı bir inflamatuvar reaksiyona neden olan ajanlar iritan olarak tanımlanmaktadır. Klinik bulgu ve semptomlar ekstravaze olan bölgede yanma, sıcaklık, eritem ve hassasiyet; yanı sıra ven trasesi boyunca skleroz ve hiperpigmentasyonu kapsar. Klinikte çoğunlukla kimyasal selülit ya da flebit şeklinde görülür. Tipik olarak kendini sınırlayan lokal bir reaksiyon ortaya çıkar, nekroz olmaz. Semptomlar kısa sürelidir ve vakaların çoğunda sekel kalmaz. Etkilenen bölgede nekroz gibi daha şiddetli direkt doku hasarı oluşturma potansiyeline sahip ajanlar ise vezikan olarak tanımlanmaktadır. Erken bulgular çoğunlukla belli belirsizdir. Belirtiler ekstravazyondan hemen sonra ortaya çıkabildiği gibi genellikle birkaç gün ya da birkaç hafta sonra görülür. Erken lokal semptomlar, iritanlara bağlı ekstravazyonda olduğu gibi lokal ağrı, eritem, yanma, kaşıntı ve ödemdir. İki-üç gün içerisinde eritem giderek artar, kahverengi renk değişimi, indurasyon, deskuamasyon veya bül formasyonu olabilir. Ekstravaze olan materyalin miktarı az olduğunda semptomlar zamanla kaybolur. Fakat ekstravazasyon ciddi düzeyde olmuşsa ülserasyonla birlikte birkaç hafta içerisinde sınırları kırmızı ve ağrılı, nekrotik bir plak ortaya çıkabilir. Ülser olmadan bile kozmetik kusur, kronik ağrı, kontraktürlere ve nöropatiye bağlı fonksiyon kayıpları oluşabilir. Tekrarlayan infüzyonlarda geri çağırma reaksiyonları görülebilir. Doksorubisin ekstravazyonundan 10 yıl sonra reaksiyon bölgesinde skuamöz hücreli karsinom gelişimi bildirilmiştir. Vezikanlara bağlı şiddetli doku hasarının patogenezi tam olarak ortaya konulamamıştır. DNA'ya bağlanan ilaçların bağlanmayanlardan daha fazla doku hasarı yaparlar. Ekstravazasyon ihtimali nedeniyle radyoterapi yapılan bölgedeki, ipsilateral mastektomi bölgesindeki, alt ekstremitedeki venlere ve eklem, sinir ve tendonlara yakın venlere infüzyondan kaçınılmalıdır. İnfüzyondan sonra toksik rezidülerin kalmaması için 20 ml salin veya salin-glukoz solüsyonu infüze edilmelidir. Ekstravazyondan şüphelenildiğinde infüzyon hemen durdurulmalıdır. İntravenöz kateter çıkarılmadan önce rezidü ilaç aspire edilmeli, etkilenen ekstremitelere eleme edilmelidir. İlk 24-72 saat içerisinde hem soğuk hem de sıcak uygulamasının vezikan olmayanların infiltrasyonunda faydalı olduğu bildirilmiştir. Sıcak kompreslerin vazodilatasyona sebep olarak infiltrat olan ilacın

dilasyonunu sağladığı düşünülmektedir. Soğuk kompreslerin ise venöz konstrüksiyona sebep olarak ilacın belli bir alanda lokalize olmasını sağladığı ve toksik metabolitlerin degradasyonunu arttırdığı, lokal inflamasyon ve ağrıyı azalttığı düşünülmektedir (2, 22). Vinka alkaloidlerine bağlı ekstravazyonda soğuk uygulama hayvan modellerinde doku ülserasyonunu arttırdığı için önerilmemektedir. Mekloretamin ve sisplatin bağlı reaksiyonlarda antidot olarak sodyum tiosülfat önerilebilir. Vinka alkaloidlerine bağlı ekstravazyonda hiyaluronidaz kullanılabilir. Antraksiline bağlı kardiyotoksisiteyi engelleyen serbest radikal tutucu deksrazoksanın ve yerel DMSO'nun hayvan modellerinde lokal doku hasarını engellediği gösterilmiştir (2).

Hidroksiüre Dermopatisi

Hidroksiüre orak hücreli anemi başta olmak üzere miyeloproliferatif hastalıkların tedavisinde oral olarak kullanılan bir ilaçtır. Hastalıkların kronik süreci nedeniyle uzun süreli kullanım gerektirir. Başta malleolar bölgede minör travmayla tetiklenen bacak ülserlerine ek olarak çok çeşitli deri reaksiyonlarına neden olur (2). İlacın uzun süreli kullanımı sonucu ortaya çıkan karakteristik dermopati de vardır. Bu tabloda hidroksiüre tedavisi başlandıktan birkaç yıl sonra ellerin ve ayakların dorsal yüzlerinde ortaya çıkan likenoid, papüler, eritematöz ve skuamli lezyonlar vardır. Bazen bunlara ek olarak göz kapaklarında dermatomyoziti andıran heliotrop benzeri bir döküntü görülebilir. Histolojik olarak kalınlaşmış epidermis üzerinde hiperkeratoz, parakeratoz, epidermal hücre atipisi, mitoz, nekroz, likenoid lenfositik infiltrat ve vakuoler değişiklikler görülür. Kronik reaksiyonlarda bazal membranda da kalınlaşma görülür. Bu reaksiyonun epidermal keratinositlerdeki uzamış sitostatik etkiler sonucu ve hücresel tamir mekanizmalarının hasarlanması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Reaksiyon deri atrofisi ile gerileyebilir (2).

Sekonder Maligniteler

Sorafenib kullanımına bağlı skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve keratoakantoma (KA) oluşumu ile aktinik keratozlarda inflamasyon ve progresyon tanımlanmıştır. Yapılan bir çalışmada sorafenib tedavisi ile SHK ve KA gelişim süresi ortalama 9,3 ay olarak bulunmuştur. Bu olgularda tedaviyle hızlıca SHK geliştiği gözlenmiş ve tedavinin sonlandırılmasıyla da yeni tümör oluşmadığı bildirilmiştir (1, 23). Melanom tedavisinde kullanılan BRAF inhibitörü vemurafenibe bağlı olarak da SHK ve KA gelişimi bildirilmiştir (1).

Hedefe Yönelik Tedavilere Bağlı Yan Etkiler

Yeni geliştirilen hedefe yönelik tedavilere bağlı birçok yan etki ve olgu bildirimi yapılmış olup bu özellikli durumlar aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir (Tablo 2, 3, 4) (9).

Tablo-2 EBFRI'ne bağlı olgu bildirileri

Olgu bildirisi	Gefitinib	Erlotinib
Grover hastalığı	-	-
Nekrotik migratuvar eritem	1	-
Psoriasis alevlenmesi	1	-
Vaskülit	1	-

Tablo-3 Multikinaz inhibitörlerinin kutane etkileri

Kutane etki	İmatinib	Dasatinib	Nilotinib	Sorafenib	Sunitinib
Akne	-	x	-	-	-
Akral eritem	-	x	-	x	x
Alopesi	-	x	x	x	-
Büllöz dermatit	-	-	-	-	x
Ödem	x	-	-	x	x
Fasial eritem	-	-	-	x	-
Flushing	-	-	-	x	-
Saç depigmentasyonu	-	-	-	-	x
Saç repigmentasyonu	x	-	-	-	-
Hiperhidroz	-	x	-	-	-
Hipopigmentasyon	x	-	-	-	-
Likenoid döküntü	x	-	-	-	-
Morbilliform döküntü	x	x	x	-	-
Oküler toksite	x	-	-	-	-
Fotosensitizasyon	x	x	x	-	-
Kaşıntı	x	x	-	-	-
Deri renk değişikliği	-	-	-	-	x
Steven-Johnson Send.	x	-	-	-	-
Stomatit	-	x	-	x	x
Splinter hemoraji	-	-	-	x	x
Ürtiker	-	x	-	-	-
Deri kuruluğu	x	x	x	-	-

Tablo-4 Multikinaz inhibitörlerine bağlı olgu bildirileri

Olgu bildirileri	İmatinib	Dasatinib	Sorafenib
AGEP	4	-	-
B-hücreli lenfooproliferatif hastalık	1	-	-
Ekrin skuamöz siringometaplazi	1	-	-
Eritema nodozum	1	-	-
Foliküler müsinöz	1	-	-
Hiperpigmentasyon	1	-	-
İnflamatuvar aktinik keratoz	-	-	2
Mikozis fungoides benzeri döküntü	2	-	-
Tırnak distrofi	3	-	-
Tırnak hiperpigmentasyonu	1	-	-
Pannikülit	-	2	-
Ofuji'nin papüloeritroderması	1	-	-
Pityriasis rosea benzeri döküntü	4	-	-
Porfiria kutane tarda alevlenmesi	1	-	-
Psoriasisiform akral hiperkeratoz	3	-	-
Psoriasis alevlenmesi	1	-	-
Stomatit	1	-	-
Sweet sendromu	1	-	-
Vaskülit	1	-	1

Kaynaklar

- Choi JN. Chemotherapy-induced iatrogenic injury of skin: new drugs and new concepts. Clin Dermatol 2011; 29: 587-601.
- Sanborn RE, Sauer DA. Cutaneous reactions to chemotherapy: commonly seen, less described, little understood. Dermatol Clin 2008; 26: 103-119.
- Sanches Junior JA, Brandt HR, Moure ER, Pereire GL, Criado PR. Adverse mucocutaneous reactions to chemotherapeutic agents: part I. An Bras Dermatol 2010; 85: 425-437.
- Tallon B, Blanchard E, Goldberg LJ. Permanent chemotherapy-induced alopecia: case report and review of the literature. J Am Acad Dermatol 2010; 63: 333-336.
- Alexandrescu DT, Kauffman CL, Dasanu CA. Persistent hair growth during treatment with EGFR inhibitor erlotinib. Dermatol Online J 2009; 15: 4.

6. Agero ALC, Duzsa SW, Benvenuto-Andrade C ve ark. Dermatological sideeffects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. J Am Acad Dermatol 2006; 55: 657-670.

7. Cowen EW. Epidermal growth factor receptor inhibitors: a new era of drug reactions in a new era of cancer therapy. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 514-517.

8. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, Yashar S, Chiu MW. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 317-326.

9. Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: an update. J Am Acad Dermatol 2008; 58: 545-570.

10. Grave Jones BF, Lind AC, Heffernan MP. Nonscarring inflammatory alopecia associated with the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib. J Am Acad Dermatol 2006; 55: 349-353.

11. Chon SY, Champion RW, Geddes ER, Rashid RM. Chemotherapy-induced alopecia. J Am Acad Dermatol 2012; 67: 37-47.

12. Kılıç A. Epidermal büyüme faktör reseptör inhibitörü. Türk J Dermatol 2012; 6: 168-174.

13. Fox LP. Nail toxicity associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 460-465.

14. Callen JP. Newly recognized cutaneous drug eruptions. Dermatol Clin 2007; 25: 255-261.

15. Ceyan AM, Argun OO. Sunitinibin neden olduğu el ayak deri reaksiyonu: el ayak sendromunun yeni ve farklı bir formu. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013; 33(1):267-271.

16. Roberts C, Mateus C, Spatz A ve ark. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. J Am Acad Dermatol 2009; 60: 299-305.

17. Günaldı M, Bozkurt Duman B, Erçolak V ve ark. Sorafenib ilişkili üç farklı deri toksisitesi: olgu sunumu. Turk J Dermatol 2012; 6: 17-20.

18. KD Yazganoğlu, Baykal C. Hedefe yönelik kemoterapi ilaçlarına bağlı akneiform döküntü ve eşlik eden diğer dermatolojik yan etkiler: retrospektif bir değerlendirme. Türkderm 2012; 46: 84-89.

19. Kuş S, Uygur T, Candan İ. Kolorektal kanser tedavisinde kullanılan setuksimaba bağlı akneiform erüpsiyon. Turkdern 2006;40:B85-87.

20. Arıcan Ö, Önver N. Setuksimab tedavisine bağlı akneiform erüpsiyon: bir olgu sunumu. Turk J Dermatol 2011; 5: 29-32.

21. Miller MM, Donald DV, Hagemann TC. Prevention and treatment of oral mucositis in children with cancer. Pediatr Pharmacol Ther 2012; 17: 340-350.

22. Criado PR, Brandt HR, Moure ER, Pereira GL, Sanches Junior JA. Adverse mucocutaneous reactions to chemotherapeutic agents: part II. An Bras Dermatol 2010; 85: 591-608.

23. Kong HH, Cowen EW, Azad NS ve ark. Keratoacanthomas associated with sorafenib therapy. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 171-172.