



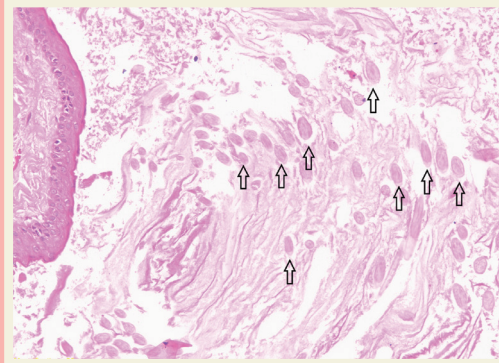
www.dermatoz.org

Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği'nin Yayın Organıdır

Dermatoz

Cilt/Volume: 10 • Sayı/Number: 3 • Eylül/September 2019

E-ISSN: 1309-4262





Dermatoz

EDITORIAL BOARD

Sahibi/Owner

Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği

Editörler (Yazı İşleri Müdürü)/ Editors (Responsible Manager)

Prof. Dr. Server SERDAROĞLU

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2239-9430

Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1949-7753

Editör Yardımcıları/Associate Editors

Prof. Dr. Burhan ENGİN

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5140-1926

Doç. Dr. Zekayi KUTLUBAY

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0809-1624

Yayın Kurulu/Editorial Board

Prof. Dr. Akın AKTAŞ

Prof. Dr. Varol AKSUNGUR

Doç. Dr. Cemal BİLAÇ

Prof. Dr. Ayşe BOYVAT

Prof. Dr. Tuğrul DERELİ

Prof. Dr. Emine DERVİŞ

Prof. Dr. Bilal DOĞAN

Doç. Dr. Pelin KARTAL DURMAZLAR

Prof. Dr. Recep DURSUN

Doç. Dr. Hilal GÖKALP

Prof. Dr. Gonca GÖKDEMİR

Doç. Dr. Emek KOCATÜRK GÖNCÜ

Doç. Dr. Müzeyyen GÖNÜL

Prof. Dr. Ülker GÜL

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜRER

Prof. Dr. Nilser İLTER

Prof. Dr. Başak KANDİ

Prof. Dr. Yelda KAPICIOĞLU

Prof. Dr. Göksun Can KARAMAN

Prof. Dr. M. Cem MAT

Prof. Dr. Oya OĞUZ

Prof. Dr. Meltem ÖNDER

Prof. Dr. Şebnem ÖZKAN

Prof. Dr. Günseli ÖZTÜRK

Prof. Dr. Serap ÖZTÜRKCAN

Prof. Dr. Erol KOÇ

Prof. Dr. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU

Prof. Dr. Neslihan ŞENDUR

Doç. Dr. Levent TAŞLI



Galenos Publishing House
Owner and Publisher

Derya Mor
Erkan Mor

Publication Coordinator
Burak Sever

Web Coordinators
Fuat Hocalar
Turgay Akpınar

Graphics Department

Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül

Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Project Coordinators

Duygu Yıldırım
Gamze Aksoy
Hatice Sever
Melike Eren
Pınar Akpınar
Saliha Tuğçe Evin

Project Assistants

Gülşay Akın
Özlem Çelik
Rabia Palazoğlu

Research&Development
Mert Can Köse
Mevlûde Özlem Akgüney

Publisher Contact

Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1
34093 İstanbul, Turkey
Phone: +90 (212) 621 99 25 Fax: +90 (212) 621 99 27
E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr
Web: www.galenos.com.tr
Publisher Certificate Number: 14521

Online Publishing Date: September 2020
E-ISSN: 1309-4262

International scientific journal published quarterly.



Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği'nin yayın organı olan Dermatoz dergisi üç ayda bir olmak üzere yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanan bağımsız, hakemli ve açık erişimli bilimsel bir dergidir. Derginin dili Türkçedir. Dergide, dermatoloji ile ilgili derlemeler, araştırmalar ve olgular ile eğitim yazıları yayınlanır.

Dergide makale yükleme, işlem veya yayınlanma ücreti uygulanmamaktadır. Değerlendirme ve yayın süreci boyunca hiçbir şekilde yazarlardan herhangi bir ücret talep edilmez. Tüm yazılar dergi web sitesinde yer alan online makale sistemi aracılığıyla sisteme yüklenmelidir.

Yayın politikaları "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2013, <http://www.icmje.org/>) temel alınarak hazırlanmıştır.

Dermatoz dergisi **J-Gate**, **EuroPub**, **Türkiye Atıf Dizini** ve **Gale**'de indekslenmektedir.

Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], internet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

İzin Talepleri

Telif hakkı sahibini ve yazar haklarını korumak için CC-BY-NC-ND lisansı altında yayımlanan ve ticari amaçlarla (satış vb.) Kullanım izni gereklidir. Yayınlanan herhangi bir materyalin resimlerinin veya tablolarının

yayınlanması ve çoğaltılması, kaynakların yazar isimlerinin uygun şekilde kaynak gösterilmesi ile yapılmalıdır: makale başlığı; gazete başlığı; yıl (cilt) ve yayın sayfası; makalenin telif yılı.

Telif Hakkı

Yazar (lar) makalesinin telif hakkını, makalenin yayına kabul edilip edilmediği durumlarda geçerli olacak şekilde Dermatoz dergisi'ne devreder. Telif hakkı, herhangi bir çoğaltma biçiminde (baskı, elektronik ortam veya başka herhangi bir şekilde) makalenin çoğaltılması ve dağıtılması için münhasır ve sınırsız hakları kapsar; ayrıca tüm diller ve ülkeler için çeviri haklarını da kapsar. ABD yazarları için telif hakkı devredilebilecek ölçüde devredilmiştir.

Yayın kararını aldıktan ve kabul ettikten sonra, başvurulara "Telif Hakkı Devir Bildirimi" eşlik etmelidir. Form, derginin makale gönderme ve değerlendirme sitesinden indirilebilir. Telif hakkı devir formu katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından imzalanmalı ve ıslak imzalı belgenin taranmış bir sürümü sunulmalıdır.

Materyal Sorumluluk Reddi

Dermatoz dergisi'nde yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazar(lar)ın görüşüdür ve Editör, Editörler Kurulu ya da yayıncının görüşü değildir; Editör, Editörler Kurulu ve yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093

Fındıkzade-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr





Dermatoz

AIM AND SCOPE

Dermatoz is the publication of the Society of Academy of Cosmetology and Dermatology and it is an independent, peer-reviewed, open-access scientific journal published quarterly, in March, June, September and December, four times a year. The language of the journal is Turkish. In the journal, reviews, researches, case reports and educational articles related to dermatology are published.

There is no article submission, processing or publication fee in the journal. No fee is requested from the authors during the evaluation and publishing process. All articles should be uploaded to the system through the online article system on the journal website.

Publishing policies are based on "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2013, <http://www.icmje.org/>).

Dermatoz journal is indexed in **J-Gate**, **EuroPub**, **Turkey Citation Index** and **Gale**.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on the rules of the Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>. By "open access" to peer-reviewed research literature, we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be appropriately acknowledged and cited.

Permission Requests

Permission required for use any published under CC-BY-NC-ND license with commercial purposes (selling, etc.) to protect copyright owner and author rights. Republication and reproduction of images or tables in

any published material should be done with proper citation of source providing authors names; article title; journal title; year (volume) and page of publication; copyright year of the article.

Copyright

The author(s) transfer(s) the copyright to his/their article to Dermatoz effective if and when the article is accepted for publication. The copyright covers the exclusive and unlimited rights to reproduce and distribute the article in any form of reproduction (printing, electronic media or any other form); it also covers translation rights for all languages and countries. For U.S. authors the copyright is transferred to the extent transferable.

After receiving and accept decision for publication, submissions must be accompanied by the "Copyright Transfer Statement". The form is available for download on the journal's manuscript submission and evaluation site. The copyright transfer form should be signed by all contributing authors and a scanned version of the wet signed document should be submitted.

Subscription / Permissions / Advertisement

Free full-text manuscripts are available online at www.jarem.org. Applications for copyright permissions and announcements should be made to Editorial office.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Publisher Corresponding Address

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093

Findıkzade-İstanbul-Turkey

Phone: +90 212 621 99 25

Fax: +90 212 621 99 27

E-mail: info@galenos.com.tr



Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği'nin yayın organı olan Dermatoz dergisi üç ayda bir olmak üzere yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanan bağımsız, hakemli ve açık erişimli bilimsel bir dergidir. Derginin dili Türkçedir. Dergide, dermatoloji ile ilgili derlemeler, araştırmalar ve olgular ile eğitim yazıları yayınlanır.

Dergiyi yöneten editörün yayın kuruluşundaki hakemlerden gelen raporlar doğrultusunda yazıyı yayınlamamak veya düzeltmeler yapması için yazarına geri göndermek veya biçimsel düzenlemelerde bulunma yetkisi vardır.

ETİK VE HAKEM DEĞERLENDİRMESİ

Dermatoz dergisi bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yayın organıdır. Makale baş editöre ulaşınca bilimsel kalitesi değerlendirilir ve ön değerlendirmeyi geçen yazılar yardımcı editöre gönderilir. Bölüm editörü makaleyi 2 hakeme gönderir. Hakemler 21 gün içinde kararlarını belirtmelidirler. Yardımcı editör hakem kararlarına kendi değerlendirme ve önerisini ekleyerek baş editöre gönderir ve son kararı baş editör verir. Hakemlerin kararları çatışıyorsa dergi editörü yeni hakem atayabilir.

Derginin alıntı kontrolü Crossref Similarity Check powered by "iThenticate" programı kullanılarak yapılmaktadır. İntihal raporuna göre makale yazara geri gönderilebilir ya da reddedilebilir.

Kabul edilmeyen yazılar, gerekçeli bir mektupla birlikte iki ay içinde geri gönderilir.

Yazıların sorumluluğu yazarlara aittir.

Dermatoz'da yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve 2013'de gözden geçirilmiş Helsinki Bildirisi'ne uygun etik kurul onay raporu gereklidir (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>). Etik kurul onayı ve "bilgilendirilmiş gönüllü onam formu" alındığı araştırmanın "Gereç ve Yöntem" bölümünde belirtilmelidir. Deneysel hayvan çalışmalarında ise yazarlar, "Guide for the care and use of laboratory animals" (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından etik kurul onay raporu almalıdır.

Yayın doğrudan ya da dolaylı ticari bağlantı içeriyorsa veya çalışmaya materyal desteği veren bir kuruluş varsa, yazarlar kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ya da var ise nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) editöre sunum sayfasında belirtmek zorundadır.

Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla ilgili durumları açıklamak amacıyla Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalıdır.

GENEL KURALLAR

Yayın Politikası ve Makale Yazım Kuralları aşağıda belirtilen maddeler "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2013, <http://www.icmje.org/>) temel alınarak hazırlanmıştır.

Araştırma makalelerinin hazırlığı, sistematik derleme, meta-analizleri ve sunumu ise uluslararası kılavuzlara uygun olmalıdır:

Randomize çalışmalar için; CONSORT (Moher D, Schultz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. JAMA 2001; 285:1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>).

Sistematik derleme ve meta-analizlerin raporlamaları için; PRISMA (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097) (<http://www.prisma-statement.org/>).

Tanısal değerli çalışmalar için; STARD (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al, for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Ann Intern Med 2003;138:40-4) (<http://www.stard-statement.org/>).

Gözlemsel çalışmalar için; STROBE (<http://www.strobe-statement.org/>).

Meta-analizleri ve gözlemsel çalışmaların sistematik derlemeleri için; MOOSE (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting "Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology" (MOOSE) group. JAMA 2000; 283: 2008-12).

Yazarların ad ve soyadları açık olarak ve unvan belirtilerek yan yana başlığın altına yazılmalıdır. Bunun altına çalışmanın kuruluşun adı eklenmelidir.

İkinci sayfanın başına yazının başlığı tekrar yazılmalı, isimler ve kuruluşlar yazılmaksızın Türkçe özetle devam edilmelidir.

Türkçe özet, 10 satırı aşmamalı, konunun amacını, yöntemlerini, sonucunu kısaca içermelidir.

Üçüncü sayfada yazının İngilizce başlığı ile birlikte isim ve kuruluşlar yazılmaksızın paragraflar halinde İngilizce özet yer almalıdır.

Anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri (<http://www.bilimterimleri.com/>)'nden seçilmelidir.

Araştırma yazılan şu bölümleri içermelidir; Türkçe ve İngilizce özetler, giriş, yöntem ve gereçler, bulgular, tartışma ve kaynaklar.

İlaç çalışmalar için bilimsel etik kurul raporu gerekmektedir.

Tabloların her biri ayrı kağıda yazılmalı, üst yazısı bulunmalı ve Rumen rakamı ile numaralandırılmalıdır. (Tablo I, Tablo II gibi). Tablo sayısı üçten fazla olamaz. Dergiye gönderilen yazılar, Microsoft Office Word dökümanında 1,5 satır aralığı ile yazılmalıdır.

Fotoğraflar arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. (Şekil 1, Şekil 2 gibi). Fotoğrafların çözünürlüğü 300 dpi değerinde, eni en az 900 piksel değerinde olmalıdır.

Kaynaklar

Kaynaklar listesi makale metninin sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Altıdan fazla yazarın yer aldığı kaynaklarda 3. isimden sonraki yazarlar için "et al." ("ve ark.") kısaltması kullanılmalıdır. Altı veya altıdan az yazar



Dermatoz

varsa açık olarak yazılmalıdır. Ayrıca sayfa numaraları da açık olarak belirtilmelidir.

Kaynaklar kullanıldığı sıraya göre dizilmeli, özellikle aşağıdaki noktalara dikkat edilmelidir.

Dergiler: Yazarın soyadı ve isimlerinin baş harfleri (nokta); 2) Yazının başlığı (ilk harf dışında tamamen küçük harflerle) (nokta); 3) Derginin adı veya Index Medicus'a göre kısaltılmış şekli; 4) Yayınlandığı yıl (noktalı virgöl); Cilt numarası (arabik) (iki nokta üst üste); ilk sayfa (tire) son sayfa (nokta).

Kitaplar: Kitabın tümünü aynı yazar(lar) yazmışsa: 1) Yazarın adı (dergideki gibi) (nokta); 2) Kitabın adı (nokta) 3) (Varsa) kaçınıcı baskıda olduğu (nokta); 4) yayınlandığı şehir, (Birkaç taneyse yalnızca iki) (virgöl); 5) Yayınevi (virgöl); 6) Yayınlandığı yıl (noktalı virgöl); 7) İlk sayfa (tire) son sayfa (nokta).

Kitabın editörü ve bölüm yazarı aynı kişilerse: 1) Yazarın adı (dergideki gibi), 2) bölümün başlığı (dergideki gibi) (nokta); 3) Kitabın adı (nokta); 4) (Ed. Yazıldıktan sonra) Editör ad(lar)ı (nokta); 5) (Varsa) kaçınıcı baskı olduğu (nokta); 6) Yayınlandığı şehir (virgöl); 7) Yayınevi (virgöl); 9) Yararlanılan bölümün ilk sayfası (tire) son sayfası (nokta).

Tüm yazarların imzaları bulunan onay mektubu editöre gönderilmelidir.



Dermatoz is the publication of the Society of Academy of Cosmetology and Dermatology and it is an independent, peer-reviewed, open-access scientific journal published quarterly, in March, June, September and December, four times a year. The language of the journal is Turkish. In the journal, reviews, researches, case reports and educational articles related to dermatology are published.

The editor who manages the journal has the authority to send the article back to the author or to make formal arrangements in order not to publish the article or make corrections in line with the reports from the reviewers in the publishing establishment.

PEER REVIEW AND ETHICS

Dermatoz is an independent journal based on double-blind peer-review principles. The manuscript is assigned to the Editor-in-Chief, who reviews the manuscript and makes an initial decision based on manuscript quality and editorial priorities. Manuscripts that pass initial evaluation are sent to an Associate Editor. The Associate Editor assigns the manuscript to two reviewers (internal and/or external reviewers). The reviewers must review the manuscript within 21 days. The Associate Editor recommends a decision based on the reviewers' recommendations and sends the manuscript to the Editor-in-Chief. The Editor-in-Chief makes a final decision based on editorial priorities, manuscript quality, and Associate Editor's and reviewers' recommendations. If there are any conflicting recommendations from reviewers, the Editor-in-Chief can assign a new reviewer.

All manuscripts submitted are screened for plagiarism using Crossref Similarity Check powered by "iThenticate" software. Results indicating plagiarism may cause manuscripts being returned or rejected.

Unaccepted articles are sent back in two months with a reasoned letter.

The responsibility of the articles belongs to the authors.

Experimental, clinical and drug studies requiring approval by an ethics committee must be submitted to the Dermatoz with an ethics committee approval report confirming that the study was conducted in accordance with international agreements and the Declaration of Helsinki (revised 2013) (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>). The approval of the ethics committee and the presence of informed consent given by the patients should be indicated in the Materials and Methods section. In experimental animal studies, the authors should indicate that the procedures followed are in accordance with animal rights as per the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (<http://oacu.od.nih.gov/regs/guide/guide.pdf>) and they should obtain animal ethics committee approval.

Authors must provide disclosure/acknowledgment of financial or material support, if any was received, for the current study.

If the article includes any direct or indirect commercial links or if any institution has provided material support to the study, authors must state in the cover letter that they have no relationship with the commercial product, drug, pharmaceutical company, etc. concerned; or specify the type of relationship (consultant, other agreements), if any.

Authors must provide a statement on the absence of conflicts of interest among the authors and provide authorship contributions.

GENERAL RULES

The Publication Policy and Article Writing Rules are prepared on the basis of the following "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2013, <http://www.icmje.org/>).

Preparation, systematic review, meta-analysis and presentation of research papers should be in accordance with international guidelines:

For randomized studies; CONSORT (Moher D, Schultz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>).

For systematic review and reporting of meta-analysis; PRISMA (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6 (7): e1000097) (<http://www.prisma-statement.org/>).

For diagnostic valuable studies; STARD (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al, for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138: 40-4) (<http://www.stard-statement.org/>).

For observational studies; STROBE (<http://www.strobe-statement.org/>).

For meta-analysis and systematic reviews of observational studies; MOOSE (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting "Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology" (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283: 2008-12).

The names and surnames of the authors should be written side by side under the title clearly and by specifying the title. The name of the organization of the study should be added below this.

The title of the article should be rewritten at the beginning of the second page, and Turkish abstract should be continued without writing the names and institutions.

The Turkish abstract should not exceed 10 lines, and should briefly include the purpose, methods and result of the subject.

On the third page, the English title of the manuscript should be accompanied by an English abstract in paragraphs without writing names and institutions.

Keywords Turkey Science Terms (<http://www.bilimterimleri.com>) should be chosen from.

The research should include the following chapters; Turkish and English abstracts, introduction, methods and materials, results, discussion and references.

Scientific ethics committee approval is required for pharmaceutical studies.

Each of the tables should be written on separate paper, have a caption and be numbered with Roman numerals. (Such as Table I, Table II). The number of tables cannot exceed three. Manuscripts submitted to the



journal should be written in Microsoft Office Word document with 1.5 line spacing.

Photographs should be numbered with arabic numbers. (Such as Figure 1, Figure 2). Photos must have a resolution of 300 dpi and a width of at least 900 pixels.

References

The list of references should be written on a separate page at the end of the manuscript. In references which contain more than six authors, “et al.” abbreviation should be used. If there are six or less authors, all of the authors should be written. In addition, the page numbers should be stated clearly.

References should be arranged in the order they are used, especially the following points should be considered.

Journals: Author’s surname and initials of the names (period); 2) Title of the manuscript (in all lowercase letters except the first letter) (dot); 3) Name

of the journal or abbreviated form according to Index Medicus; 4) Year published (semicolon); Volume number (arabic) (colons); first page (dash) last page (dot).

Books: If the same author (s) wrote the entire book: 1) Author’s name (as in the journal) (dot); 2) Title of the book (dot) 3) Which edition is it (if any) (dot); 4) the city in which it was published (only two if a few) (comma); 5) Publisher (comma); 6) Year published (semicolon); 7) First page (dash) last page (dot).

If the editor of the book and the same people who wrote the chapter are: 1) The author’s name (as in the journal), 2) the title of the chapter (as in the journal) (dot); 3) Name of the book (dot); 4) (After Ed.) Editor’s name (s) (dot); 5) which edition is it(if any) (dot); 6) City in which it is published (comma); 7) Publisher (comma); 9) First page (dash), last page (dot) of the section used.

The approval letter with the signatures of all authors should be sent to the editor.

DERLEMELER/REVIEWS

- 75** Palmoplantar Hastalıklarda Tedavi
Treatment of Palmoplantar Diseases
Tuğba Binarbaşı Akın, Server Serdaroğlu, Burhan Engin, Zekayi Kutlubay; İstanbul, Türkiye
- 83** Müsinözler
Mucinosi
Ayşe Mine Gök, Burhan Engin, Zekayi Kutlubay, Server Serdaroğlu; İstanbul, Türkiye
- 90** Dermatolojide İnterferon Tedavisi
İnterferon Therapy in Dermatology
Güllü Gencebay, Özge Aşkın, Server Serdaroğlu; İstanbul, Türkiye

OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS

- 96** Erüptif Vellüs Kıl Kisti: Nadir Bir Olgu
Eruptive Vellus Hair Cyst: As A Rare Dermatose
Özlem Akın Çakıcı, Elif Cömert Özer, Züleyha Özgen, Aslı Feride Kaptanoğlu, Beyza Keskin, Leyla Cinel; İstanbul, Türkiye
- 99** A Case of Methotrexate Intoxication Who Used Methotrexate for Plantar Lesions on Recommendation by Pharmacist
A Case of Methotrexate Intoxication Who Used Methotrexate for Plantar Lesions on Recommendation by Pharmacist
Selda Pelin Kartal, Beyza Nur Deveci; Ankara, Türkiye

Palmoplantar Hastalıklarda Tedavi

Treatment of Palmoplantar Diseases

• Tuğba Binarbaşı Akın, • Server Serdaroğlu, • Burhan Engin, • Zekayi Kutlubay

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Palmoplantar bölgeyi ilgilendiren hastalıklar oldukça geniş kapsamlıdır. Bu hastalıklar yalnızca elleri ve ayakları tutabilir veya aynı anda diğer vücut bölgelerini de etkileyebilir. Bu bölgelerde enfeksiyöz hastalıklar, enfeksiyonlara reaksiyonel olarak meydana gelen değişiklikler, ekzematöz lezyonlar, keratotik lezyonlar, püstüler lezyonlar ve eritemli lezyonlar görülebilir. Sınırlı deri tutulum alanına rağmen, bu durum yaşam kalitesi üzerinde belirgin bir olumsuz etki yaratır. Bu bölümde palmoplantar bölgede en sık görülen hastalıkların tedavisi hakkında konuşulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Dermatoloji, el-ayak-ağız, palmoplantar, pitted keratolizis, psoriasis, selulit, verruka

ABSTRACT

Diseases that involve the palmoplantar region are quite extensive. These diseases can only hold hands and feet, as well as other areas of simultaneous hold. In these regions, infectious disease, changes in reaction to infections, exzematized lesions, keratotic lesions, pustular lesions and erythematous lesions can be seen. Despite the limited area of skin involvement, the condition can have a significant negative effect on quality of life. This section will talk about the treatment of the most common diseases.

Keywords: Dermatology, hand-mouth-foot disease, palmoplantar, pitted keratolysis, psoriasis, cellulitis, verruca

Erizipel

Antibiyotik tedavisinin yanında istirahat, elevasyon, ıslak pansuman da semptomların azalması için önemlidir. Beta hemolitik streptokoklara karşı ampirik antibiyoterapi başlanır ve tedavi süresi en az 10-14 gündür. Enfeksiyona predispozisyon oluşturan tinea pedis, fissür, venöz yetmezlik, lenfödem gibi durumların tedavisi de yapılmalıdır. Hafif şiddetli/ek hastalığı olmayan ve genel sistemik semptomların eşlik etmediği hastalarda oral tedavi olarak penisilin V 500 mg 4x1, amoksisilin 875 mg 2x1, sefalekssin 500 mg 4x1,

klindamisin 300-400 mg 4x1 tercih edilir. Şiddetli hastalık, ek sistemik hastalık durumunda veya genel sistemik bulgular (ateş, titreme, taşikardi) eşlik ediyorsa veya oral tedavi ile 48 saatte yanıt alınamaması durumunda parenteral tedavi tercih edilir ve enfeksiyon belirtileri gerilemeye başlayınca oral tedavi ile devam edilebilir. Parenteral olarak sefazolin 1-2 gr 3x1, seftriakson 1-2 gr 1x1, flukloksasilin 2 gr 4x1, klindamisin 600-900 mg 3x1 tercih edilir. Eğer hastada metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) için risk faktörü (son dönemde hastane yatışı ve operasyon



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Tuğba Binarbaşı Akın, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 554 258 05 35 **E-posta:** binarbasitugba@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0002-3636-1903

Geliş tarihi/Received: 07.02.2018 **Kabul tarihi/Accepted:** 17.06.2018

Atıf/Cite this article as: Binarbaşı Akın T, Serdaroğlu S, Engin B, Kutlubay Z. Treatment of Palmoplantar Diseases. Dermatoz 2019;10(3):75-82

©Telif Hakkı 2019 Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği / Dermatoz, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2019 by the Society of Academy of Cosmetology and Dermatology / Dermatoz published by Galenos Publishing House.

hikayesi, HIV, hemodiyaliz) varsa vankomisin, daptomisin, linezolid, klindamisin tercih edilmektedir (1).

Selülit

Selülitte ampirik tedavi hem beta hemolitik streptokoklara, hem de MRSA'ya karşı etkili olmalıdır. Eğer MRSA için şüphe ya da risk faktörü varsa antibiyotik seçimi ona göre düzenlenmelidir. Oral tedavide dikloksasilin 500 mg 4x1, sefadroksil 1 gr 1x1, sefalekssin 500 mg 4x1, flukloksasilin 500 mg 4x1, klindamisin 300-400 mg 4x1 tercih edilir. Parenteral tedavide sefazolin 1-2 gr 3x1, flukloksasilin 2 gr 4x1, nafsilin 2 gr 6x1, oksasilin 2 gr 6x1, klindamisin 600-900 mg 3x1 tercih edilir (2).

Erizipeloid

Özel bir tedavi olmadan da erizipeloid deri lezyonları düzelebilir; spontan gerileme tipik olarak üç hafta içinde olur. Lokal kütanöz enfeksiyon için oral yol ile penisilin V (her 6 saatte bir 500 mg), sefalekssin (her 6 saatte bir 500 mg) ve penisilin allerjisinde siprofloksasin (12 saatte bir 250 mg) veya klindamisin (her 8 saatte bir 300 mg) uygulanabilir. Yedi günlük tedavi genellikle yeterlidir (3,4).

Tinea Pedis - Tinea Manum

Tinea pediste ilk seçenek genel olarak topikal antifungallerdir. Azoller, allilaminler (naftidin, terbinafin), butenafin, siklopiroks, tolnaftat ve amorolfinler kullanılır. Günde 1 veya 2 kez, ortalama 3-4 hafta kullanmak yeterlidir. Enflamasyonun yoğun olduğu lezyonlarda başlangıçta topikal steroid ile kombine edilebilir. Gerekirse hiperkeratozu azaltmaya yönelik keratolitik ajanlarla (salisilik asit, üre) kombine edilebilir. Vezikülasyon veya maserasyonu olan hastalar için yardımcı bir önlem olarak Burow solüsyonu (%1 alüminyum asetat veya %5 alüminyum subasetat) veya potasyum permanganat (1/4.000) ile ıslak pansumanların, günde iki veya üç kez 20 dakika boyunca uygulanması ve sonrasında ayak parmakları arasında gazlı bez veya pamuk yerleştirilmesi yararlı olabilir. Oral tedavide terbinafin iki hafta, günde 250 mg; itrakonazol bir hafta, günde iki kez 200 mg; flukonazol iki-altı hafta boyunca haftada bir kez 150 mg şeklinde kullanılır. Bakteriyel enfeksiyon eklenmişse oral antibiyotik kullanılması da gerekir. Nüksleri engellemek için ayaklar kuru ve temiz tutulmalı, ortak terlik kullanılmamalı ve eşlik eden onikomikoz varsa o da tedavi edilmelidir. Tinea manum tedavisi de tinea pedise benzerdir (5).

Tinea Nigra

Topikal antifungal ajanlardan bifonazol, klotrimazol, izokonazol, ketokonazol, mikonazol ve sertakonazol gibi topikal imidazollerin

yanı sıra terbinafin, butenafin ve siklopiroks tercih edilebilir. Aynı zamanda %3 salisilik asit, Whitfield merhemi (%6 benzoik asit ve %3 salisilik asit) gibi topikal keratolitikler de tedavide etkilidir. Topikal ajanları 2-3 hafta boyunca günde iki kez uygulamak yeterli olacaktır. Hiperhidroz eşlik ediyorsa onun da tedavisi gereklidir (6,7).

Pitted Keratoliz

İlk seçenek tedaviler arasında topikal klindamisin, eritromisin, mupirosin veya fusidik asit bulunur. Bu ajanları günde 2 kez, bir ila sekiz hafta arasında uygulamak gerekir. Aynı zamanda benzoil peroksit de kullanılabilir. Yardımcı tedavi yöntemleri olarak emici pamuklu çorap tercih edilmeli ve çoraplar sık sık değiştirilmeli, çoraplar 60 derecede sabunla yıkanmalı, ayaklar günde en az bir kere su ve sabunla yıkanmalı ve iyi kurulanmalı, uzun süreli kapalı ayakkabı giyilmemeli, friksiyonu engellemek için uygun kalıp ayakkabı giyilmeli, eşlik eden hiperhidroz varsa tedavi edilmelidir (8,9). Topikal tedaviye dirençli hastalarda en az 10 gün sürecek oral antibiyoterapi verilir. Klindamisin 150-300 mg, 4x1; eritromisin 250-500 mg, 4x1; doksisisiklin 100 mg, 2x1; tetrasiklin 250-500 mg, 4x1 tercih edilebilir (10).

Skabiyez

İlk seçenek topikal permetrinidir. Topikal permetrin, oral ivermektin, topikal krotamiton ve topikal lindandan daha etkilidir (%90 üzeri yanıt). Permetrin boyundan itibaren tüm vücuda uygulanır. Tırnak altları ve ayak tabanına da uygulama yapılması önemlidir. Ortalama bir yetişkin için tek uygulamada genellikle 30 gram yeterlidir. Küçük çocuklarda saçlı deri tutulumu sık görülür. Bu nedenle permetrin, küçük çocuklarda kafa derisine ve yüze de (gözleri ve ağız koruyarak) uygulanmalıdır. Gebe ve emziren de ilk seçenek topikal permetrin olacaktır. Permetrin, 8-14 saat sonra yıkanarak (duş veya banyo) uzaklaştırılır. Genelde 1-2 hafta sonra ikinci bir uygulama daha yapılır. Bununla birlikte, tek uygulama ile iki uygulama arasındaki etkinlik farkını araştıran çalışma bulunmamaktadır. Genel olarak iyi tolere edilir. Deri irritasyonu yapma ihtimali vardır. Kurutlu skabiyez içinse topikal %5 permetrin, günlük olarak yedi gün boyunca, daha sonra iyileşene kadar haftada iki kez uygulanır (eş zamanlı oral ivermektin rejimiyle beraber) (11).

Oral ivermektin, topikal permetrine bir alternatiftir. Kullanım kolaylığı açısından özellikle topikal tedavinin pratik olamayacağı bakım evlerinde ve diğer tesislerde görülen salgınlarda yararlı olabilir. Oral ivermektin, gebe veya emziren kadınlar ve 15 kg'den daha küçük ağırlıktaki çocuklar için ilk seçenek olarak önerilmemektedir. Klasik uyuz için 200 mcg/kg tek doz ve 1-2 hafta sonra 2. doz olarak uygulanır. İki doz uygulama ile topikal permetrinin tek doz

uygulanmasına eşdeğer düzeyde klinik yanıt elde edilmektedir. Kurutlu skabiyez içinse 1, 2, 8, 9 ve 15. günlerde 200 mcg/kg (eş zamanlı topikal permetrin rejimi ile beraber) şeklinde uygulama yapılır. İvermektin iyi tolere edilir (12).

Skabiyez tedavisinde kullanılabilecek diğer ajanlar arasında benzil benzoat, topikal kükürt, topikal krotamiton sayılabilir. Benzil benzoat (%10-%25) fakir ülkelerde ilacın düşük maliyeti nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. İlaç, iki gece üst üste sürülür, sonraki gün yıkanır. Yedi gün sonra işlem tekrarlanır. Topikal kükürt (%6-%33) öncelikle 2 aydan küçük bebek ve hamile kadınların tedavisinde kullanılır. Merhem 3 gece üst üste uygulanır, sonrasında yıkanır. Topikal krotamiton için standart bir tedavi rejimi yok. İlaç boyundan itibaren tüm vücuda uygulanır, 24 saat sonra tekrar uygulanır ve son uygulamadan 48 saat sonra yıkanır (11).

Akara yönelik tedavi dışında eş zamanlı kaşıntı için gündüz non-sedatif, gece sedatif antihistaminikler tercih edilir. Akarların yok edilmesinden sonra, kaşıntı için orta-yüksek güçlü topikal kortikosteroidler kullanılabilir. Uygun tedavi ile 1 haftada gece kaşıntısı durur. Bazen başarılı tedaviden sonra 2-4 hafta daha kaşıntı devam edebilir. Dört haftadan sonra devam eden kaşıntı sebepleri arasında tedavi başarısızlığı, tedaviye bağlı deri tahrişi veya kontakt dermatit yer almaktadır. Hastanın yakın temas halinde olduğu kişiler de tedavi edilmelidir (son 6 hafta içinde yakın deri teması olanlar dahil). Son birkaç gün içinde kullanılan eşyalar (giyim eşyaları, çarşaf, havlular vs.) en az üç gün boyunca plastik torba içinde bekletilebilir veya sıcak su ile yıkanıp, daha sonra ütülenebilir. Alternatif olarak kuru temizleme yapılabilir (13).

Büllü Distal Daktilit

En sık etken A grubu beta hemolitik streptokoklar, daha az olarak *S. aureus*'dur. Bölgenin insizyon ve drenajı gerekir ve ardından ılık kompresler semptomları rahatlatmaya yardımcıdır. Tedavide penisilinaz dirençli oral antibiyotikler tercih edilir (Amoksisilin-klavulanik asit, metisilin, nafsilin, oksasilin, kloksasilin ve flukloksasilin ve sefalosporinler) (14).

El-ayak-ağız Hastalığı

Etken olan enterovirüsler için spesifik bir antiviral yoktur. Hastaların çoğu komplikasyonsuz şekilde 7-10 gün içinde iyileşir. Bu süreçte destek tedavisi uygulanır. Ağrı ve ateş kısa sürede geriler. Bu sürede semptomatik olarak ibuprofen, asetaminofen veya ciddi durumlarda oral opioid kullanılabilir. Yeterli hidrasyonu sağlanamayan veya nörolojik veya kardiyovasküler komplikasyon gelişen hastalarda hospitalizasyon gerekir.

Hastalığın yayılmasının önlenmesi için el hijyeni önemlidir. Oral sekresyon veya dışkıyla temas eden yüzeyler temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir. Bebek bezini değiştirirken el hijyenine dikkat edilmelidir. Çünkü enterovirüsler enfeksiyonu izleyen haftalar boyunca dışkıyla atılmaya devam eder. Bebeğin ve çocuğun kreşten uzaklaştırılması hastalığın yayılmasını engellemez. Etken olan virüsler, semptomları olmayan veya semptomları gerileyen çocuklar tarafından yayılabilir. Çocuğun ateşli olması, kendini iyi hissetmemesi veya çocukta açık erozyonlar olması (sekonder deri enfeksiyonunu önlemek için) veya ağız lezyonlarından fazlaca akıntı olması durumunda kreşten uzaklaştırılması uygundur. Hastaneye yatırılan hastalar için temas izolasyonu uygulanır (15).

Verruka Plantaris

Verruka tedavisinde ilk tercih salisilik asit veya kriyoterapidir. %17-50 salisilik asit solüsyon, pomad, patch formunda kullanılabilir. Kuru deriye günlük uygulanır. Belirli aralıklarla üzerindeki debris uzaklaştırılmalıdır. Kriyoterapi uygulanmadan önce verruka üzerindeki keratotik doku uzaklaştırılmalıdır. Otuz-altmış saniye içinde eriyecek şekilde siğilin 2 mm çevresine uzanacak kadar donma halkası oluşturulur. İki donma-erime halkası uygulanır. İki-üç haftada bir tekrarlanır. Altı seans sonrası yanıt yoksa başka yonteme geçilir (16).

Kontakt alerjenlerle topikal immünoterapi (skuarik asit dibütül ester, difensipron) siğil tedavisinde kullanılabilir. %1-3'lük konsantrasyonlarla lezyonsuz alana yapılan duyarlanmadan 2 hafta sonra düşük konsantrasyonla başlanıp yükselttilerek haftada 1-2 uygulama yapılır (17).

Alternatif tedaviler arasında intralezyonel bleomisin, topikal 5-fluorouracil (5-FU), imikimod, %35-80 TCA, koterizasyon, cerrahi, Nd: YAG lazer, pulsed dye lazer sayılabilir (16).

Reiter Sendromu (Reaktif Artrit)

Öncelikle altta yatan enteral/genitoüriner enfeksiyonun tedavisi yapılmalıdır. Hafif-orta dereceli keratoderma blenorajikada topikal steroidler, topikal salisilatlar, topikal kalsipotriol tercih edilir. Şiddetli veya topikal tedavilere yanıtız hastalarda psoriasisle olduğu gibi metotreksat, oral retinoid, TNF alfa inhibitörleri kullanılabilir (18,19).

Eritema Multiforme

Akut eritema multiformenin (EM) tedavisi hastalığın şiddetine göre değişir. EM çoğu zaman kendini sınırlar ama nüks etme ihtimali vardır. Hafif hastalığa sahip hastalar için ağrı veya pruritusun azaltılmasına yönelik tedaviler yeterlidir. Buna karşılık, ciddi oral mukozal tutulumu olan hastalar için sistemik kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir.

EM olgularının yaklaşık %90'ı enfeksiyonlar tarafından tetiklenir, ancak tetikleyen enfeksiyonunun akut tedavisinin EM şiddetine veya süresine etkisi hakkında çok az veri vardır. Akut herpes simplex virüs (HSV) enfeksiyonunun oral antivirallerle tedavisinin EM seyrine katkısı saptanmamıştır. *Mycoplasma pneumoniae* gibi EM'nin diğer enfeksiyöz nedenlerinin tedavisinde mukokütanöz lezyonların süresi veya şiddeti üzerine etkisi hakkında resmi bir çalışma bulunmamaktadır (20).

Eğer EM'ye sebep olduğu düşünülen şüpheli ilaç varsa kesilmelidir. Sadece deri tutulumu olan veya sınırlı mukozal tutulumlu hastalar için semptomatik tedavi verilir. Kütanöz lezyonlar için topikal kortikosteroidler (orta güçlü, yüz veya intertriginöz alanlar için düşük güçlü) ve oral antihistaminikler kullanılabilir. Oral erozyonlar için, lidokain, difenhidramin ve antasitlerden oluşan ağız gargaraları ve yüksek güçlü topikal kortikosteroid jeller tercih edilir.

Geniş ağız içi erozyonlar ciddi ağrılara neden olabilir, bu da oral beslenmeyi kısıtlar. Sistemik kortikosteroidler, semptomların şiddetini azaltmak ve hastalığın seyrini kısaltmak için sıklıkla kullanılır. Bununla birlikte, EM'de bu yaklaşımın etkinliği hakkında yüksek kaliteli bir çalışma yoktur. 40-60 mg/gün prednizon veya eşdeğer ile başlanır. İki-dört hafta boyunca doz azaltılır. Oral alımı engelleyen ciddi mukozal tutulumda beslenme ve ağrı kontrolü için hastane yatışı gerekebilir (21).

Sistemik antiviraller, HSV ile tetiklenen EM veya tanımlanabilir tetikleyici olmayan rekürrent EM'nin birinci basamak tedavisinde kullanılır. Asiklovir 2x1, 400 mg; valasiklovir 2x1,500 mg; famsiklovir 2x1,500 mg dozlarında kullanılır. Başlangıç tedavisi olarak üçünden biri tercih edilir. Asiklovir diğerlerine göre daha ucuz olduğu için ilk tercih edilme sebebi olabilir. Valasiklovir ve famsiklovirin asiklovire karşı kanıtlanmış üstünlüğü bulunmamaktadır. Bazı hastaların tedavisi için daha yüksek dozlar gerekli olabilir. Bir antiviral ajan ile ilk tedaviye cevap vermeyen hastalar için, yukarıdaki dozların iki katına çıkartılması önerilir. Bu da etkili değilse, alternatif bir antiviral denemesi düşünülmelidir. Sürekli antiviral tedaviye yanıt veren hastalarda tedavi süresine ilişkin yeterli veri yoktur. Tedaviyi kesmeye kalkışmadan önce genellikle bir-iki yıl tedaviye devam edilir. Tedavi kesildikten sonra EM tekrarlırsa, antiviral ilacın en düşük etkin dozu ile yeniden başlanır ve tedavinin kesilmesi her 6-12 ayda bir tekrar denenebilir. Antiviral ilaçlarla iyileşmeyen hastalar için immünoşüpresif veya immünomodülatör tedaviler uygulanır. Azotiopürin (2 mg/kg/gün), mikofenolat mofetil (1000-1500 mg/gün, 2x1) veya dapson (100-200 mg/gün) kullanılabilir ancak etkinlikleri ile ilgili veriler sınırlıdır (22,23).

Akut Palmoplantar Ekzema (Dishidrotik Ekzema)

Genel koruyucu önlemler olarak şunlara dikkat edilmelidir: eller ılık su ve sabunsuz temizleyicilerle yıkanmalı, yıkadıktan sonra elleri iyice kurutulmalı, el kurutma işleminden hemen sonra ve olabildiğince sık olarak nemlendiriciler kullanılmalı (örneğin; vazelin), su ile iş yaparken vinil veya diğer non-latex eldivenlerin altına pamuk eldiven giyilmeli (özellikle 10 dakikadan uzun sürecek kullanımlarda), su ile iş yapmadan önce yüzük, saat ve bilezikler çıkarılmalı, soğuk havalarda koruyucu eldiven takılmalı, sürtünme maruziyetlerine göre mesleğe özel eldiven giyilmeli (örneğin; bahçe işleri, marangozluk), tahriş edici maddelere maruz kalınmamalı (örneğin; deterjanlar, çözücüler, saç losyonları veya boyalar, asitli yiyecekler).

Alüminyum subasetat (Burow çözeltisi) vb. astrenjan solüsyonlar dishidrotik lezyonları kurutmak için kullanılabilir. Eller veya ayaklar, günde 2-4 kez 15 dakika süreyle çözeltime batırılır. Büyük büller, ağrıyı azaltmak ve spontan rüptürü önlemek için ile steril bir şırınga kullanarak boşaltılabilir veya aspire edilebilir.

Hafif-orta şiddetli hastalık için ilk seçenek topikal kortikosteroidlerdir. Yüksek güçlüler tercih edilir. Günde iki kez, 2-4 hafta kullanılır. İkinci seçenek olarak topikal takrolimus %0,1 pomad kullanılır. Şiddetli hastalık için sistemik steroid tercih edilir. Genellikle 40 ila 60 mg prednizon/gün ile başlayıp bir hafta sonra yeterli yanıt varsa, doz sonraki beş ila yedi gün içinde yüzde 50 oranında azaltılır ve iki hafta boyunca kademeli düşülerek kesilir. Eğer sistemik steroid kontrendikasyonu varsa süper güçlü topikal kortikosteroidler, günde iki kez uygulanabilir (24-26).

Allerjik ve İritan Kontakt Dermatit

Genel önlemler dishidrotik ekzema ile aynıdır. Alerjen veya iritan madde tanımlanabiliyorsa ondan uzak durulmalıdır.

İş öncesi bariyer kremler- iş sonrası nemlendiriciler iritan kontakt dermatiti engellemeye yardımcı olur. Bariyer kremleri, zararlı maddelerin deriye nüfuz etmesini azaltmak için tasarlanmıştır. Genel olarak, bariyer kremler, silikon (örneğin; dimetikon), sıvı parafin, alüminyum klorohidrat veya perfloropolieterler gibi su itici bileşikleri içerir. Yumuşatıcılar ve nemlendiriciler stratum korneumu yumuşatır, transepidermal su kaybını azaltırlar ve stratum korneuma su çekerler. Yumuşatıcılar ve nemlendiriciler tahrişi azaltmak ve deri bariyer fonksiyonunu iyileştirmek için kullanılırlar. Sadece deri üzerinde mevcut olduklarında etkili oldukları için, yumuşatıcılar ve nemlendiriciler günde birkaç kez, özellikle el yıkamadan sonra ve iş bittikten sonra bolca uygulanmalıdır.

Oklüziv yumuşatıcılar (örneğin; vazelin, lanolin, mineral yağ, bitkisel yağ, balmumu, seramidler ve silikonlar) transepidermal su kaybını

geciktirir; humektanlar (örneğin; gliserin, sorbitol, propilen glikol ve üre) atmosferden ve derin epidermis ve dermisten stratum korneuma su çeken higroskopik maddelerdir. Yapılan bir çalışmada fizyolojik lipidleri (örneğin; kolesterol, seramid, oleik asit veya palmitik asit) içeren nemlendiriciler ile vazelin gibi non-fizyolojik lipidleri içeren nemlendiriciler arasında iritan kontakt dermatite ait eritem, skuam, transepidermal su kaybı konusunda fark bulunmamıştır. Sağlık çalışanları üzerinde yapılan bir çalışmada, tekrarlayan el yıkamalar sonrası nemlendirici uygulanmasının (günde 15 kez) iritan kontakt dermatit gelişimini engellediği gösterilmiştir (27-30).

Aktif dermatitin tedavisinde palmoplantar bölge için yüksek güçlü topikal kortikosteroidler tercih edilir. Akut ekzemada krem, kronik ekzemada pomad formunda olanlar tercih edilir. Ortalama 2-4 hafta, günde iki kez şeklinde kullanılır. Akut-sulantılı lezyonlarda beraberinde astrenjanlar ile ıslak pansuman önerilir. Topikal kortikosteroidlere dirençli kronik allerjik kontakt dermatitte topikal kalsinörün inhibitörleri alternatif olarak kullanılabilir ancak iritan kontakt dermatitte yeri yoktur. Şiddetli tablolarda ve el ayak fonksiyonlarını etkileyen durumlarda oral prednizon 0,5-1 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün) şeklinde başlanır, 5-7 gün sonra doz %50 oranında azaltılabilir ve daha sonra iki hafta boyunca azaltılmaya devam edilip kesilir (31).

Kronik El Ekzeması

Genel önlemler dishidrotik ekzema ile aynıdır. Hafif-orta şiddet hastalıkta ilk tercih süper güçlü-güçlü topikal kortikosteroidlerdir. Günde iki kez uygulamaya başlanır, ortalama iki ila 4 hafta boyunca gerilemeye kadar uygulanır. Remisyon sağlandıktan sonra aralıklı uygulama ile aylarca devam edilir (32).

Ciddi veya dirençli hastalığı olan hastalarda oral kortikosteroidler, metotreksat, siklosporin, azatiopürin immünosüpresanlar ve oral retinoidler, dar bant ultraviyole B (DB-UVB) veya psoralen ultraviyole A (PUVA) tercih edilebilmektedir. Ciddi veya dirençli hastalarda hızlı bir klinik yanıt için kısa süreli oral kortikosteroidler tercih edilir. 0,5-1 mg/kg (günde maksimum 60 mg) dozunda prednizon ile başlanır. İki hafta içinde doz azaltılarak kesilir. Oral tedavi kesilirken topikal kortikosteroidlerle devam edilir. Alitretinoin (9-cis-retinoik asit), potent topikal kortikosteroidlere yanıt vermeyen ciddi kronik el ekzemasının tedavisinde Avrupa ve Kanada'da ruhsat verilen oral retinoiddir. Topikallere yanıtız ve oral kortikosteroid kullanılamayan veya istenmeyen durumlarda lokal db-UVB veya lokal PUVA önerilir. En az 12 hafta, haftada 2 veya 3 seans uygulama yapılır (33,34).

Nörodermatit

Tedavide dermatolog ve psikiyatristin beraber rolleri vardır. Oklüzyonla veya oklüzyonsuz uygulanan güçlü topikal

kortikosteroidler veya intralezyonel triamsinolon ilk tercihtir. Farmakolojik tedavide ilk basamak selektif serotonin gerilim inhibitörleridir (SSRI). Genellikle minimum etkili dozla başlanır. Fluoksetin 20 mg, paroksetin 20 mg, sitalopram 20 mg, esitalopram 10 mg, fluvoksamin 50 mg ve sertralin 50 mg kullanılır. Doz tolere edildikçe gerekirse her hafta veya 2 haftada bir artırılabilir. Altı-sekiz hafta boyunca yanıt yoksa, başka bir antidepresan sınıfına geçilebilir. Özellikle delüzyonel hastalarda antipsikotikler tercih edilmektedir. Olanzapin, risperidon gibi atipik antipsikotikler SSRI'lar ile beraber ya da tek başına kullanılır. Glutamat düzenleyici ilaçlardan olan N-asetil sistein, özellikle obsesif kompulsif hastalarda SSRI'lar ile beraber ya da tek başına kullanılır. Anksiyolitiklerden akut durumlarda lorazepam, kronik durumlarda buspiron tercih edilir. Gerekli durumlarda davranışsal tedavilere başvurulur (35-37).

Akrodermatitis Enteropatika

1-3 mg/kg/gün çinko sülfat veya glukonat kullanılır. Üç-altı ayda bir serum veya idrar çinko düzeyi ve alkalin fosfataz ölçülür. Normal aralıktaysa doz düşülerek devam edilir. Gebelik ve mental/fiziksel stres durumlarında tedavi dozunu artırmak gerekir. Uzun süreli yüksek doz çinko alımına bağlı toksisite meydana gelebilir. Bakır emilimi bozulur. Tolere edilebilir üst sınırlar yaşa göre değişir. Kronik süreçlerde bu üst sınırlar geçilmemelidir. Tedavi ile 24 saat içinde diyare kesilir, bebeğin huzursuzluğu rahatlar. Deri lezyonları 1-2 hafta içinde iyileşir. Lezyonlar iyileşene kadar ıslak pansumanlar, topikal vazelin uygulanması epitelizasyonu hızlandırır. Lezyonlarda sekonder bakteriyel veya fungal enfeksiyonlar mevcutsa onlara uygun tedavi de verilmelidir. Topikal çinko uygulanmasının faydası yoktur (38,39).

Kallus ve Klavus (Korn)

İyi kalıplı, rahat, düz ayakkabı tercih edilmelidir. Elde sürtünmeye bağlı keratozu engellemek için iş sırasında koruyucu deri eldiven kullanımı ve travma bölgesine koruyucu flaster veya yastıkçık yerleştirilmesi önerilebilir. Gerekli durumlarda ortopedik konsültasyon istenebilir ve lezyonun altındaki olası kemik anomalisi için direk grafi gerekebilir. %40 salisilik asit içeren flasterler reçetesiz olarak uygulanabilen bir tedavi seçeneğidir. Lezyon üzerine yapıştırılır, 48-72 saat sonra çıkartılır, altta çıkan beyaz ölü deri kaldırılır. Bir-iki hafta içinde gerileme yoksa tekrar edilir. Periferik nöropatisi olan hastalarda kullanılmamalıdır. %12-40 salisilik asitli solüsyonlar, %20-50 üreli preparatlar hazırlanıp kullanılabilir. Topikal keratolitikler dışında kriyoterapi veya koterizasyon veya ablatif lazer uygulanabilir (40,41).

Palmoplantar Keratodermalar

Tedavi zor ve nüksler sıktır. Keratodermaya sebep olan altta yatan sifiliz, uyuz, dermatofit, malignite gibi primer hastalık varsa öncelikle onun tedavisi yapılmalıdır. Sınırlı lezyonlarda topikal keratolitikler (%5-10 salisilik asit, %10-40 propilen glikol, %10 laktik asit) uygulanır. Topikal retinoidler denenebilir. Ekzema ve psoriasisle bağlı keratodermalarda topikal keratolitiklerle kombine topikal kortikosteroidler tercih edilir. Yaygın lezyonlarda ikinci seçenek sistemik retinoidlerdir. Asitretin yetişkinde 25-35 mg/gün dozunda, çocukta 0,5-0,7 mg/kg/gün dozunda başlanır. Yanıt aldıktan sonra dozlar düşülebilir. Ek seçenekler arasında topikal kalsipotriol, PUVA, rePUVA, 5-FU, CO₂ lazer, cerrahi yer alır (42,43).

Juvenil Plantar Dermatoz

Juvenil plantar dermatozun yaş ilerledikçe iyileşme şansı vardır. Bu süreçte tedavi semptomatiktir. Terleme ve sürtünme engellenmelidir. Sürtünmeyi azaltmak için iki çift pamuklu çorap ile iyi bir ayakkabı (tercihen deri) tercih edilmelidir. Özellikle banyo sonrası ve yatmadan önce vazelin, gün içinde de sık sık bariyer kremlerin uygulanması önemlidir. Fissürlerin iyileşmesi için istirahat dönemleri gerekir. Fissürler oklüde edildiğinde daha hızlı iyileşir. Çinko oksitli pomadlar veya sprey ve likit bandajlar bu amaçla fissürlere uygulanabilir. Topikal steroidlerin nemlendiricilere üstünlüğü yoktur. O yüzden sadece eritemli kaşıntılı dönemlerde işe yarıyorsa kısa süreli kullanılıp kesilir (44,45).

Palmoplantar Püstüloz

Genel önlemler olarak nemlendiricilerin kullanımı ve iritan ajanlardan uzak durulması önemlidir. Sigarayı bırakmanın da etkisi olacaktır (46).

İlk seçenek tedaviler arasında topikal kortikosteroidler, oral retinoidler ve PUVA yer alır. İkinci seçenek tedaviler arasında re-puva ve siklosporin, metotreksatlar gibi immünoşüpresanlar vardır.

Topikal tedavide ilk olarak süper güçlü topikal kortikosteroidler tercih edilir. Üç günde bir değiştirilen hidrokolloid yara örtüsü ile oklüzyon şeklinde veya alternatif olarak plastik sargılarla da oklüzyon şeklinde uygulanabilir. Bir hafta her gece uygulama sonrası, sıklık azaltılarak devam edilmelidir. Ortalama 2 haftada yanıt elde edilmesi beklenir, 4 hafta içinde yanıt alınmazsa başka tedaviye geçilir. Yanıt alındıktan sonra idame tedavide yüksek güçlü kortikosteroidler oklüzyon olmadan haftada 2 uygulanır.

Asitretin, 25 mg/gün ile başlanıp haftalık doz 10 mg artırılabilir. En az 3 ay tedavi devam ettirilir. Tatmin edici yanıt alındıktan sonra

idameyi sağlayacak en düşük doz ile devam edilir. Fotokemoterapide oral veya topikal psorolen sonrası UVA uygulaması yapılır. Oral psorolen ile olan protokoller, topikale göre daha etkili bulunmuştur. En az 12 hafta, haftada 2 veya 3 uygulama yapılır.

Bu tedavilere yanıt yoksa oral retinoidlerle beraber PUVA tedavisi başlanabilir. PUVA'dan 2-4 hafta önce 25-50 mg/gün retinoid başlanır. PUVA dozu retinoidsiz fototerapiye göre %30- 50 daha düşük dozdan başlatılır. Siklosporin için 3 mg/kg şeklinde doz ayarlanarak tedaviye başlanır. On gün sonra en az %75 iyileşme varsa doz haftalık 25 ila 50 mg azaltılır. Toplam tedavi süresi 12-24 haftadır. Metotreksat 7,5-25 mg/hafta başlanır. On iki-on altı haftada yanıt beklenir. İyileşmeden sonra doz haftalık 5-7,5 mg azaltılarak idameye geçilir (47,48).

Akrodermatitis Continua Hallopeau

İlk seçenek süper güçlü topikal kortikosteroidlerdir. İki-dört hafta boyunca günde 2 kez uygulanır. Tercihen ilk haftalar gece oklüzyon şeklinde uygulama yapılabilir. Tedaviye iyi yanıt verilirse, uygulama sıklığı haftada bir veya iki kez şeklinde azaltılarak idameye geçilir. Alternatif olarak, tedaviye başından itibaren kalsipotriol ile kombine potent steroidle başlanıp, yanıt alındıktan sonra sadece kalsipotriol ile idame devam ettirilir.

Topikal tedaviye yanıt yoksa lokal fototerapi veya sistemik tedaviye geçilir. Sistemik tedavide ilk seçenek oral asitretin, alternatif olarak siklosporin ve metotreksat kullanılır. Klasik sistemik tedavilere yanıt yoksa anti-TNF ajanlar ve ustekinumab denenebilir (49,50).

İnfanfil Akropüstüloz

Genel olarak 2 yılda geriler. İlk seçenek orta-yüksek güçlü topikal kortikosteroidlerdir. Günde bir veya iki kez uygulanır. Ortalama 3-14 gün içinde yanıt elde edilir. Topikal kortikosteroidlere alternatif olarak antienflamatuvar etkisinden dolayı oral eritromisin ve sedasyon yapıcı dozlarda oral antihistaminikler kullanılabilir. Ciddi dirençli hastalarda 1-2 mg/kg/gün dozunda dapson kullanılır (51-53).

Eritromelalji

Eritromelalji için küratif bir tedavi yoktur. Bu nedenle, tedavilerin amacı yaşam kalitesini iyileştirmeye ve semptomları azaltmaya yöneliktir. Eritromelaljisi olan hastalar miyeloproliferatif hastalık gelişimi açısından izlenmelidir. En azından yıllık tam kan sayımı tekrarlanmalıdır. Eğer altta yatan miyeloproliferatif hastalıklar gibi bir durum varsa onun tedavisi ile gerileme şansı vardır.

İlaç dışı tedavi yöntemleri olarak durumu alevlendiren faktörlerden (artan çevre ısı, egzersiz) kaçınılmalı, etkilenen bölgenin kısa sürelerle soğuk suyla teması (örneğin; her 1-2 saatte 5-10 dakika),

bacak elevasyonu, kısa sürelerle fan kullanımı (örneğin; her 1-2 saatte 5-10 dakika) önerilebilir.

Özellikle miyeloproliferatif hastalığı olanlarda aspirin 325 mg/gün dozunda kullanılır (54). Bir ay sonra yanıt yoksa kesilir. Topikal olarak amitriptin %2 ve ketamin %0,5 krem karışımı, midodrin %0,2 krem, lidokain patchler kullanılabilir. Oral tedavide diğer seçenekler gabapentin, pregabalın ve venlafaksindir (55-58).

El-ayak Sendromu (Palmoplantar Eritrodizestezi) (Akral Eritem)

Temel tedavi neden olan ilacın kesilmesi veya doz ayarlanmasıdır. Enflamasyonu azaltmak için topikal kortikosteroidler, erozyon için yara bakımı, hiperkeratozu azaltmak için yumuşatıcılar ve topikal keratolitikler ve ağrı kontrolü için analjezikler kullanılır. Genellikle neden olan ilacın kesilmesinden sonra 2-4 hafta içinde düzelir. İyileşme sıklıkla yüzeysel deskuamasyon ile olur. Genellikle uzun süreli sekelleri yoktur. Ancak uzun süredir devam eden lezyonların bir sonucu olarak palmoplantar keratoderma gelişebilir. El-ayak sendromunu engellemek için kemoterapi sırasında el bileklerine ve ayak bileklerine buz paketleri koyarak soğuk uygulama yapılmasının, el ve ayaklara kan akışını azaltarak yardımcı olabileceği gösterilmiştir (59-61).

Akral Peeling Deri Sendromu

Özel bir tedavisi yoktur. Hastalar, ısı, sürtünme, nem, mekanik travma ve aşırı ter gibi faktörlerden kaçınma konusunda eğitilmelidir. Etkilenen bölgelere nemlendiricilerin uygulanması faydalı olabilir (62).

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: T.B.A., B.E., Dizayn: T.B.A., B.E., Z.K., Veri Toplama veya İşleme: B.E., Z.K., Analiz veya Yorumlama: T.B.A., B.E., S.S., Literatür Arama: T.B.A., Yazan: T.B.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 59: e10-52.
2. Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis: A Review. *JAMA* 2016; 316: 325-337.
3. Klauder JV. Erysipeloid as an occupational disease. *JAMA* 1938; 111: 1345.

4. Venditti M, Gelfusa V, Tarasi A, et al. Antimicrobial susceptibilities of erysipelothrix rhusiopathiae. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2038-2040.
5. Gupta AK, Cooper EA. Update in antifungal therapy of dermatophytosis. *Mycopathologia* 2008; 166: 353-367.
6. Bonifaz A, Badali H, de Hoog GS, et al. Tinea nigra by Hortaea werneckii, a report of 22 cases from Mexico. *Stud Mycol* 2008; 61: 77-82.
7. Sayegh-Carreño R, Abramovits-Ackerman W, Girón GP. Therapy of tinea nigra plantaris. *Int J Dermatol* 1989; 28: 46-48.
8. Kaptanoglu AF, Yuksel O, Ozyurt S. Plantar pitted keratolysis: a study from non-risk groups. *Dermatol Reports* 2012; 4: e4.
9. De Luca JF, Adams BB, Yosipovitch G. Skin manifestations of athletes competing in the summer olympics: what a sports medicine physician should know. *Sports Med* 2012; 42: 399.
10. Blaise G, Nikkels AF, Hermanns-Lê T, Nikkels-Tassoudji N, Piérard GE. Corynebacterium-associated skin infections. *Int J Dermatol* 2008; 47: 884.
11. Salavastru CM, Chosidow O, Boffa MJ, Janier M, Tiplica GS. European guideline for the management of scabies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 1248-1253.
12. Usha V, Gopalakrishnan Nair TV. A comparative study of oral ivermectin and topical permethrin cream in the treatment of scabies. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 236-240.
13. Johnston G, Sladden M. Scabies: diagnosis and treatment. *BMJ* 2005; 331: 619-622.
14. Scheinfeld NS. Is blistering distal dactylitis a variant of bullous impetigo? *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 314-316.
15. Ferson MJ, Bell SM. Outbreak of Coxsackievirus A16 hand, foot, and mouth disease in a child day-care center. *Am J Public Health* 1991; 81: 1675-1676.
16. Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. *Br J Dermatol* 2014; 171: 696-712.
17. Choi MH, Seo SH, Kim IH, Son SW. Comparative study on the sustained efficacy of diphencyprone immunotherapy versus cryotherapy in viral warts. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 398-399.
18. Thiers BH. The use of topical calcipotriene/calcipotriol in conditions other than plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 569-71.
19. Meyer A, Chatelus E, Wendling D, et al. Safety and efficacy of anti-tumor necrosis factor α therapy in ten patients with recent-onset refractory reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1274-1280.
20. Schofield JK, Tatnall FM, Leigh IM. Recurrent erythema multiforme: clinical features and treatment in a large series of patients. *Br J Dermatol* 1993; 128: 542-545.
21. Wetter DA, Davis MD. Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 45-53.
22. Kerob D, Assier-Bonnet H, Esnault-Gelly P, Blanc F, Saiag P. Recurrent erythema multiforme unresponsive to acyclovir prophylaxis and responsive to valacyclovir continuous therapy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 876-877.
23. Sen P, Chua SH. A case of recurrent erythema multiforme and its therapeutic complications. *Ann Acad Med Singap* 2004; 33: 793-796.
24. Veien NK. Acute and recurrent vesicular hand dermatitis. *Dermatol Clin* 2009; 27: 337-353.

25. Warshaw EM. Therapeutic options for chronic hand dermatitis. *Dermatol Ther* 2004; 17: 240-250.
26. Schnopp C, Remling R, Möhrenschrager M, Weigl L, Ring J, Abeck D. Topical tacrolimus (FK506) and mometasone furoate in treatment of dyshidrotic palmar eczema: a randomized, observer-blinded trial. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 73-77.
27. Mollerup A, Johansen JD, Thing LF. Knowledge, attitudes and behaviour in everyday life with chronic hand eczema: a qualitative study. *Br J Dermatol* 2013; 169: 1056-1065.
28. Kampf G, Löffler H. Prevention of irritant contact dermatitis among health care workers by using evidence-based hand hygiene practices: a review. *Ind Health* 2007; 45: 645-652.
29. Lodén M, Wirén K, Smerud K, et al. Treatment with a barrier-strengthening moisturizer prevents relapse of hand-eczema. An open, randomized, prospective, parallel group study. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 602-606.
30. Draelos ZD. New treatments for restoring impaired epidermal barrier permeability: skin barrier repair creams. *Clin Dermatol* 2012; 30: 345-348.
31. Katsarou A, Makris M, Papagiannaki K, Lagogianni E, Tagka A, Kalogeromitros D. Tacrolimus 0.1% vs mometasone furoate topical treatment in allergic contact hand eczema: a prospective randomized clinical study. *Eur J Dermatol* 2012; 22: 192-196.
32. Bissonnette R, Diepgen TL, Elsner P, et al. Redefining treatment options in chronic hand eczema (CHE). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24 Suppl 3: 1-20.
33. Sezer E, Etikan I. Local narrowband UVB phototherapy vs. local PUVA in the treatment of chronic hand eczema. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23: 10-14.
34. Veien NK, Hattel T, Laurberg G. Hand eczema: causes, course, and prognosis I. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 330-334.
35. Koo JY, Ng TC. Psychotropic and neurotropic agents in dermatology: unapproved uses, dosages, or indications. *Clin Dermatol* 2002; 20: 582-594.
36. Selles RR, McGuire JF, Small BJ, Storch EA. A systematic review and meta-analysis of psychiatric treatments for excoriation (skin-picking) disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 2016; 41: 29-37.
37. Gupta MA, Gupta AK. Olanzapine is effective in the management of some self-induced dermatoses: three case reports. *Cutis* 2000; 66: 143-146.
38. Mavarakis E, Fung MA, Lynch PJ, et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 116-124.
39. Neldner KH, Hambidge KM. Zinc therapy of acrodermatitis enteropathica. *N Engl J Med* 1975; 292: 879-882.
40. Arosi I, Hiner G, Rajbhandari S. Pathogenesis and treatment of callus in the diabetic foot. *Curr Diabetes Rev* 2016; 12: 179-183.
41. Freeman DB. Corns and calluses resulting from mechanical hyperkeratosis. *Am Fam Physician* 2002; 65: 2277-2280.
42. Patel S, Zirwas M, English JC. Acquired palmoplantar keratoderma. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 1-11.
43. Braun-Falco M. Hereditary palmoplantar keratoderma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 971-984.
44. Kalia S, Adams SP. Dermacase. Juvenile plantar dermatosis. *Can Fam Physician* 2005; 51: 1203-1213.
45. Gibbs NF. Juvenile plantar dermatosis. Can sweat cause foot rash and peeling? *Postgrad Med* 2004; 115: 73-75.
46. Michaëlsson G, Gustafsson K, Hagforsen E. The psoriasis variant palmoplantar pustulosis can be improved after cessation of smoking. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 737-738.
47. Sevrain M, Richard MA, Barnetche T, et al. Treatment for palmoplantar pustular psoriasis: systematic literature review, evidence-based recommendations and expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28 Suppl 5: 13-16.
48. Lassus A, Geiger JM. Acitretin and etretinate in the treatment of palmoplantar pustulosis: a double-blind comparative trial. *Br J Dermatol* 1988; 119: 755-759.
49. Sehgal VN, Verma P, Sharma S, et al. Acrodermatitis continua of Hallopeau: evolution of treatment options. *Int J Dermatol* 2011; 50: 1195-1211.
50. Bertelsen T, Kragballe K, Johansen C, Iversen L. Efficacy of ustekinumab in palmoplantar pustulosis and palmoplantar pustular psoriasis. *Int J Dermatol* 2014; 53: e464-466.
51. Mancini AJ, Frieden IJ, Paller AS. Infantile acropustulosis revisited: history of scabies and response to topical corticosteroids. *Pediatr Dermatol* 1998; 15: 337-341.
52. Van Praag MC, Van Rooij RW, Folkers E, Spritzer R, Menke HE, Oranje AP. Diagnosis and treatment of pustular disorders in the neonate. *Pediatr Dermatol* 1997; 14: 131-143.
53. Kahn G, Rywlin AM. Acropustulosis of infancy. *Arch Dermatol* 1979; 115: 831-833.
54. Krishnan SG, Yesudian DP, Jayaraman M, Janaki VR, Raj BJ. Erythromelalgia responding to aspirin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1996; 62: 204-205.
55. Poterucha TJ, Weiss WT, Warndahl RA, et al. Topical amitriptyline combined with ketamine for the treatment of erythromelalgia: a retrospective study of 36 patients at Mayo Clinic. *J Drugs Dermatol* 2013; 12: 308-310.
56. Davis MD, Morr CS, Warndahl RA, Sandroni P. Topically applied midodrine, 0.2%, an α 1-agonist, for the treatment of erythromelalgia. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 1025-1026.
57. Gales A, Chaaban B, Husson H, et al. Lidocaine-medicated plaster for treating acute autonomic and sensory neuropathy with erythromelalgia-like presentations. *Rev Neurol (Paris)* 2016; 172: 399-400.
58. Davis MD, Rooke T. Erythromelalgia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2002; 4: 207-222.
59. Dranitsaris G, Vincent MD, Yu J, Huang L, Fang F, Lacouture ME. Development and validation of a prediction index for hand-foot skin reaction in cancer patients receiving sorafenib. *Ann Oncol* 2012; 23: 2103-2108.
60. McLellan B, Ciardiello F, Lacouture ME, Segal S, Van Cutsem E. Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management. *Ann Oncol* 2015; 26: 2017-2026.
61. Manchen E, Robert C, Porta C. Management of tyrosine kinase inhibitor-induced hand-foot skin reaction: viewpoints from the medical oncologist, dermatologist, and oncology nurse. *J Support Oncol* 2011; 9: 13-23.
62. Garg K, Singh D, Mishra D. Peeling skin syndrome: Current status. *Dermatol Online J* 2010; 16: 10.

Müsinözler

Mucinosi

✉ Ayşe Mine Gök, ✉ Burhan Engin, ✉ Zekayi Kutlubay, ✉ Server Serdaroğlu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Musin, dermiste su ve tuz dengesini sürdürmede majör rol oynar ve dermal ekstrasellüler matriksin bir komponentidir ve normalde fibroblastlar tarafından az miktarda yapılır. Kütanöz müsinözler deride anormal miktarda musin birikimi olan heterojen bir grup hastalıktır. Bu yazıda müsinözler hakkında yol gösterici bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Müsinöz, sklerödem adultorum, skleromiksödem

ABSTRACT

Mucin plays a major role in maintaining the balance of water and salt in the dermis and is a component of the dermal extracellular matrix and is normally performed in small amounts by fibroblasts. Cutaneous mucinosis is a heterogeneous group of diseases with abnormal accumulation of mucin in the skin. In this article, it is aimed to give information about musinosis.

Keywords: Mucinosi, scleredema adultorum, scleromyxedema

Müsinözler

Kütanöz müsinözler deride anormal miktarda, diffüz veya fokal musin birikimleri olan heterojen bir grup hastalıklardır (1).

Musin dermal ekstrasellüler matriksin bir komponentidir ve normalde fibroblastlar tarafından az miktarda yapılır. Çok sayıda tekrarlayan polisakkarit ünitelerden oluşan kompleks karbonhidratlar olan asit glikozaminoglikanların, jele benzer amorf karışımıdır (1).

Musin, dermiste su ve tuz dengesini sürdürmede majör rol oynar. Rutin histoloji ile, ya ayrılmış kollajen lifleri arasında mavi boyanan bir materyal ya da dermiste boş alanların varlığı, musin birikimlerinin varlığına iyi bir ipucudur. Doğrulamak için, alsiyan

mavisi, kolloidal demir veya toluidin mavisi gibi özel boyalar uygulanabilir. Buna ilaveten, musin periyodik asit-Schiff negatiftir ve çok sık olarak hyalüronidaza duyarlıdır. Biyopsi kesitlerinin tam alkolde (formalinden çok) fiksasyonu belirlenmesini artırır. Son yıllarda, monoklonal antikorlar, heparan sülfat proteoglikanların belirlenmesinde kullanılmaktadır (1).

Sınıflandırma

Kütanöz müsinözler, klinik olarak farklı lezyonlara yol açan, majör histolojik bulgusu musin depolanması olan; primer müsinöz ve musinin basitçe eşlik eden histolojik bir bulgu olduğu sekonder müsinöz olarak ikiye ayrılabilir. Primer müsinözler da dejeneratif



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ayşe Mine Gök, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 543 536 11 45 **E-posta:** draysebayazit@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0002-6744-471X

Geliş tarihi/Received: 13.01.2019 **Kabul tarihi/Accepted:** 06.04.2019

Atıf/Cite this article as: Gök AM, Engin B, Kutlubay Z, Serdaroğlu S. Mucinosi. Dermatoz 2019;10(3):83-89

©Telif Hakkı 2019 Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği / Dermatoz, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2019 by the Society of Academy of Cosmetology and Dermatology / Dermatoz published by Galenos Publishing House.

enflamatuvar formlar ve hamartomatöz-neoplastik tipler olarak ikiye ayrılabilir. Dejeneratif formlar da musinin klokalizasyonuna göre, dermal ve foliküler formlara ayrılırlar (1).

A) Primer Dejeneratif-enflamatuvar Müsinözler

a) Dermal müsinözler

I- Skleromiksödem=Jeneralize ve Sklerodermoid Liken Miksödematozus=Papüler Müsinöz

Giriş

Genellikle monoklonal gamopati ile ilişkili olarak ortaya çıkan jeneralize papüler ve sklerodermoid kütanöz erüpsiyon ile karakterize primer kütanöz müsinözdür (2).

Etkilenen hastalar histolojik incelemede musin birikiminin, artmış fibroblast proliferasyonunun ve fibrozisin gösterildiği çok sayıda mumsu sert papül ve plaklara sahiptir.

Sistemik bulgular kardiyovasküler, gastrointestinal, pulmoner, kas-iskelet sistemi, renal veya sinir sistemlerini içerebilir ve ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilir.

Skleromiksödem, sınırlı alanları tutan balmumu kıvamında, sert papül ve plaklarla karakterize liken miksödematozusunun bir formu olan lokal liken miksödematozustan ayırt edilmelidir.

Skleromiksödemden farklı olarak, lokal liken miksödematozusta sklerotik özellikler, sistemik tutulum ve monoklonal gamopati yoktur.

Epidemiyoloji

Skleromiksödem, genellikle ırk ve cinsiyet üstünlüğü göstermeyen 30-80 yaş arası orta yaşlı yetişkinleri etkileyen nadir bir hastalıktır (2).

Patogenez

Skleromiksödemin patogenezini bilinmemektedir. Monoklonal gamopati ve altta yatan plazma hücre klonu ile ilişkisinin önemi tartışılmaktadır. Ana hipotez, deride glikozaminoglikan sentezini ve fibroblast proliferasyonunu uyardığı bilinen interlökin-1, TNF-alfa ve TGF-beta gibi dolaşımdaki sitokinlerin rol oynayabileceğidir (3-5).

Birçok yazar, paraproteinlerin kendilerinin de proliferasyonu ve aşırı musin meydana getirmek için fibroblastları harekete geçiren otoantikolar olarak hareket ederek patojenik olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak, bu tezinin uygunluğu ile ilgili veriler çatışmaktadır. Skleromiksödemli hastalardan izole edilen serum bazı *in vitro* çalışmalarda fibroblast proliferasyonunu artırmış olsa da (6,7), bu çalışmalardan birinde serumdan saflaştırılmış

immünoglobulinin fibroblast büyümesini uyarmadığını bulmuştur (6). Ayrıca, paraprotein seviyeleri genellikle hastalığın ciddiyeti, hastalığın ilerlemesi veya tedaviye verilen yanıtla ilişkili değildir (2).

Klinik Bulgular

Hem deri ile ilgili hem de deri dışı bulguları içerir.

Deri bulguları: Skleromiksödemin karakteristik deri bulgusu simetrik dağılım şekli gösteren 2 ila 3 mm arasında, sert, balmumu kıvamında, birbirine yakın, kubbe şeklinde veya düz tepeli el, ön kol, baş, boyun, üst gövde ve uylukları tutan papüllerdir (3,4). Papüller genellikle doğrusal bir şekilde dizilir ve çevresindeki deri parlak ve endüredir (yani sklerodermoid). Glabellada karakteristik aslan yüzüne benzer bir bulguya neden olan derin, uzunlamasına oluklar bulunur. İlgili alanlarda eritem, ödem ve kahverengimsi bir renk bozukluğu görülebilir; kaşıntı nadirdir. Skleromiksödem hastalarında kaş, aksiller ve kasık kıllarında seyrelme olabilir. Mukozalar korunmuştur. Durum ilerledikçe, deri sertleşmesi, sklerodaktili ve ağız ve eklemelerin motilitesinde azalma ile birlikte eritematöz ve infiltre plaklar ortaya çıkabilir. Proksimal interfalangeal eklemlerin üstünde, (deri kalınlaşmasına bağlı) kalkık kenarla çevrili merkezi depresyon görülebilir ve donut tatlısı işareti olarak adlandırılır. Sklerodermanın aksine telenjektazi ve kalsinoz yoktur. Bununla birlikte, Raynaud fenomeni nadiren görülür (3).

Deri dışı bulgular: Skleromiksödemli hastalarda, nörolojik, romatolojik, kardiyovasküler, gastrointestinal, pulmoner ve renal tutulumuna bağlı olarak çeşitli deri dışı bulgularla karşılaşılabilir.

İlişkili Olabilen Hastalıklar

Skleromiksödem paraproteinemi ile ilişkilidir. Monoklonal gamopati genellikle lambda hafif zincirlerinin baskınlığına sahip IgG'dir, ancak IgG kappa baskınlığı da görülebilir (2,8,9). Paraproteinemi yokluğunda skleromiksödemli hastalar, hastalığın atipik bir formuna sahip olarak kabul edilir. Kemik iliği biyopsilerinde hafif, iyi huylu plazmositoz görülmesine rağmen, skleromiksödemli hastaların %10'undan azı multipl myeloma ileler (5).

Histopatoloji

Skleromiksödem aşağıdaki mikroskopik triad ile karakterizedir.

- Üst ve orta retiküler dermiste primer olarak hiyalüronik asitten oluşan yaygın bir musin birikimi,
- Kollajen birikiminde artış,
- İrregüler sıralanmış fibroblastların belirgin bir şekilde çoğalması (10,11).

Tanı

Skleromiksödem tanısı, aşağıdaki klinikopatolojik kriterlerin tanınmasına dayanır:

- Jeneralize papüler ve sklerodermoid erüpsiyonu,
- Musin birikmesi, fibrozis ve fibroblast proliferasyonu veya daha nadiren interstisyel granümatöz benzeri bir patern içeren mikroskobik triad,
- Monoklonal gamopati,
- Tiroid hastalığı yokluğu (11).

Ayırıcı Tanı

Skleromiksödemin ayırıcı tanısında skleroderma (sistemik skleroz), sklerödem ve nefrojenik sistemik fibrozis yer alır (12).

Tedavi

Skleromiksödemin tedavisi yüz güldürücü olmayabilir (1). İntravenöz immünoglobulin ile sistemik tedavi, skleromiksödem hastaları için tercih edilen birinci basamak tedavi yöntemidir (13).

II- Liken Miksödematozün Lokalize Varyantları

Liken miksödematozün lokalize varyantlarında, hastalarda birkaç alanla sınırlı, küçük, sert, balmumu kıvamında papüller veya papüllerin birleşmesi ile plaklar veya nodüller bulunur. Deri tek tutulan alandır ve bu varyantlar skleroz, paraproteinemi, sistemik tutulum veya tiroid hastalığı ile ilişkili değildir. Dört alt gruba ayrılır (1):

- Ayrık papüler form,
- Akral persistan papüler müsinöz,
- Yenidoğanın deri müsinözü,
- Saf nodüler form (1).

HIV enfeksiyonu, toksik yağ ya da L-triptofan maruziyeti sonrasında ve hepatit C viral enfeksiyonu ile birlikte görülebilir (1).

Epidemiyoloji

Lokalize liken miksödematozün özgün varyantlarının gerçek insidans ve prevalans oranı bilinmemektedir (1).

Klinik Bulgular

Ayrık papüler liken miksödematoz: Sayıca birkaç taneden yüzlerceye varabilen, ekstremiteler ve gövdede simetrik, 2-5 mm'lik papüllerle karakterizedir (14). Tutulan deri endüredir ve yüz tutulmaz. Sistemik tutulum olmaksızın lezyonlar yavaş ilerler. Ancak nadiren spontan geriler (1).

Akral persistan papüler müsinöz: Akral persistan papüler müsinöz, beyaz-deri rengine, 2 ila 5 mm boyutlarında, sert,

balmumu kıvamında papüllerin, ellerin ekstansör yüzeyleri, bilek ve bazen de ön kollarla sınırlı tutulumun gözlemlendiği liken miksödematozün lokalize varyantlarından birisidir (5).

Yenidoğanın deri müsinözü: Kolların üst kısmında (özellikle dirseklerde) ve gövdede, ser, opal papüller ortaya çıkar (11). Sistemik semptomlar da spontan rezolüsyon da izlenmez (1).

Saf nodüler form: Ekstremiteler ve gövdede, çok az ya da hiç papüler komponenti olmayan multipl nodüllerle karakterizedir.

Tanı

Lokalize liken miksödematoz tanısı, tutarlı klinik ve histolojik bulguların tespiti ve skleromiksödem veya diğer hastalıkları düşündüren bulguların bulunmamasına dayanılarak koyulur.

Tanı kriterleri şunları içerir (3):

- Lokalize liken miksödematozün alt tiplerinden biri ile uyumlu papüler veya nodüler erüpsiyon,
- Musin birikiminin histolojik bulguları ve değişken derecede fibroblast proliferasyonu,
- Gamopatinin, tiroid hastalığının ve sistemik tutulumun yokluğu.

Patoloji

Liken miksödematozün lokalize formlarında histolojik değişiklikler skleromiksödeme göre daha az karakteristiktir. Musin üst ve orta retiküler dermiste birikir ve fibroblast proliferasyonu değişkendir, fibrozis belirgin değildir ve hatta bazen hiç olmayabilir (1).

Ayırıcı Tanı

Derinin histopatolojik incelemesi, lokalize liken miksödematozu, granuloma annulare, liken amiloidoz, liken planus ve diğer likenoid erüpsiyonlar, papüler elastoreksis ve erüptif kollajenomalar gibi benzer görünlere sahip, çeşitli papüler erüpsiyonlardan ayırt etmede yardımcı olur (1).

Tedavi

Lokalize liken miksödematoz tedavi gerektirmez ve "bekle ve gör" yöntemi önerilir (1).

III- Kendiliğinden İyileşen Kütanöz Müsinöz

Önceleri lokalize liken miksödematozün bir alt tipi olarak düşünülmeye rağmen, kendi kendine iyileşen kütanöz müsinözü, primer dermal müsinözün farklı nadir bir formu olarak tanımlamak en doğrusu olacaktır (1). İlk olarak yaşları 1'den 15'e kadar değişen çocuklarda tanımlanmıştır (15). Aynı hastalık, daha sonraları birkaç yetişkinde de görülmüştür. Kendiliğinden iyileşen kütanöz müsinöz şu klinik bulgularla karakterizedir (1):

- Yüz, boyun, saçlı deri, abdomen ve bacaklarda, bazen lineer infiltrate plaklar oluşturacak şekilde birleşen, multipl papüllerden oluşan akut bir erüpsiyon,
- Periorbital şişlikle birlikte yüzde ve periartiküler bölgelerde müsinöz subkütan nodüller (1).

Deri bulgularına sistemik semptomlar eşlik edebilir, fakat paraproteinemi kemik iliği plazmositozisi ve tiroid disfonksiyonu görülmez. Birkaç haftadan birkaç aya değişen periyotta spontan rezolüsyon karakteristiktir (1).

IV- Sklerödeme=Buschke'nin Skleredema Adultorumu

Sklerödeme vücudun üst kısmının, musin birikimi ve kalınlaşmış dermise bağlı simetrik diffüz endurasyonudur (1).

Epidemiyoloji

Sklerödemin kesin prevalansı bilinmemektedir. Sklerödeme tüm ırkları etkiler ve cinsiyet farkı yoktur (16). Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde sklerödeme gelişebilir (17,18); bununla birlikte, sklerödeme için yaş dağılımı hastalığın alt türüne göre değişir.

Etiyoloji

Sklerödeme öncelikle 3 sınıf bozuklukla ortaya çıkar: diabetes mellitus, enfeksiyon (genellikle üst solunum yollarında streptokok enfeksiyonu), monoklonal gamopati. Hastalığın en yaygın şekli olarak kabul edilen diabetes mellitus ile ilişkili skleredema, öncelikle yetişkinleri, özellikle orta yaşlı obez bireyleri etkiler (19). Buna karşılık, enfeksiyonla ilişkili sklerödeme, ağırlıklı olarak genç yetişkinleri ve çocukları etkiler. Monoklonal gamopati ile ilişkili sklerödeme, sklerödemin en az görülen şeklidir ve neredeyse sadece yetişkinlerde görülür.

Patogenez

Sklerödeme patogenezi büyük ölçüde bilinmemektedir. Diyabet ile ilişkili sklerödeme, kollajenin geri dönüşümsüz glikosilasyonun yanı sıra kollajenaz aktivitesindeki değişiklikler, kollajen ve musinin aşırı birikmesine neden olabilir (20). Ayrıca, hipoksi ve mikrovasküler hasara bağlı profibrotik etkiler öne sürülmüştür (21). Diyabet ile ilişkili olmayan sklerödeme, streptokok aşırı duyarlılık veya paraproteineminin doğrudan etkileri artmış kollajen üretimine yol açabilir.

Klinik Bulgular

Sklerödemin klinik prezentasyonu ve seyri etiyolojiden etkilenir:

Diabetes mellitus ile ilişkili sklerödeme: Daha çok obez, orta yaşlı, insülin bağımlı diyabeti olan erkeklerde görülür (Sklerödema diyabetikorum) (1). Diabetes mellitus ile ilişkili sklerödeme genellikle

yavaş ilerler. Tipik olarak etkilenen bölgeler arasında boyun arkası, sırtın interskapuler bölgesi ve göğüs bulunurken, ekstremiteler genellikle korunur. Kronik olma eğilimindedir (16). Bu bölgelerde endurasyon sık görülür, deride portakal kabuğu görünümü vardır (1).

Enfeksiyon Sonrası Sklerödeme: Esas olarak, orta yaşlı kadınları tutarken, çocukları da etkileyebilir. Ateş, kırıklık ve üst solunum yolu enfeksiyonu öncülük eder (1). Ani bir başlangıçla karakterizedir. Sklerödeme belirtileri, önceki enfeksiyondan birkaç hafta sonra başlamaya meyillidir (22,23). Serviko fasiyal bölgenin derisi, gövdeye ve proksimal üst ekstremiteye yayılacak şekilde aniden sertleşir. Yüz ifadesizleşir, dil ve farinks tutulumuna bağlı olarak ağız açmak ve çiğnemek güçleşir (1). Baskın olarak servikofasiyal bölgeyi etkiler, ancak hastalığın daha sonraki bir aşamasında, gövde ve üst ekstremiteler de tutulabilir. Daha şiddetli formlarda, disfaji ve disfoniyeye yol açan ağız ve farinks tutulumu oluşabilir. Streptokok sonrası sklerödeme sıklıkla birkaç ay sonra tam klinik gerileme gösterir (24).

Monoklonal Gamopati ile ilişkili Sklerödeme: Bu alt tipin klinik bulguları diabetes mellitus ile ilişkili sklerödeme çok benzerdir. Hastalık, yavaş başlangıçlı ve yavaş ilerlemeyle karakterize edilir; kendiliğinden gerileme genellikle oluşmaz (25,26).

Çoğu hastada, sklerödeme semptomları ve belirtileri deri ile sınırlı kalmaktadır. sklerödemin sistemik tutulumu nadirdir ve çoğunlukla ciddi hastalıkta görülür. Literatürde oküler (oküler kas palsisi), gastrointestinal (disfaji), solunum (disfoni), kas (miyozit) ve kardiyak semptomlar bildirilmiştir (16,17,27-29).

Histopatoloji

Sklerödemin histopatolojik bulguları patognomonik değildir, ancak klinik bulgularla birlikte tespit edildiğinde tanı için değerlidir. Sklerödeme anahtar histopatolojik bulgular:

- Normal epidermis,
- Kalınlaşmış retiküler dermis, değişken miktarda musin ile birbirinden ayrılmış gibi görünen belirgin kollajen demetlerinin şişmesi,
- Fibroblast proliferasyonunun olmaması (30).

Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda sklerödema, skleromiksödeme düşünülmelidir (1).

Tedavi

Streptokok enfeksiyonları ile ilişkili sklerödeme, kendi kendini sınırladığından, tedavi gereksizdir. Diyabet ve monoklonal gamopati ile ilişkili sklerödemin regresyonu daha nadirdir ve özgün

bir tedavisi yoktur. Hipergliseminin kontrolü deride hiçbir etki yapmaz. Psoralen ve ultraviyole A, sistemik steroid, siklofosomid, siklosporin, faktör 13 enfüzyonu ve elektron-beam tedavilerinin yararlı olduğu bildirilmiştir (1).

V- Bozulmuş Tiroid Fonksiyonu ile İlişkili Müsinözler

1) Lokalize Miksödem

Genellikle hipertiroidizm (en sıklıkla Graves hastalığına bağlı) ile ilişkilidir fakat tiroid hastalığı tedavisinin arkasından da ortaya çıkabilir. Ekzoftalmusu olan Graves'li hastalarda olmayanlara göre daha fazla görülür (1).

Patogenez

Serumda salgılanan bir faktör fibroblastların musin üretimini uyarır, özellikle pretibial bölge daha duyarlı şekilde reaksiyon verir (31).

Klinik Bulgular

Karakteristik olarak portakal kabuğu görünümündeki eritemli, deri renginde bazen mor-kahverengi veya sarımsı olabilen, balmumu kıvamında nodül veya plaklarla karakterizedir. Lezyonlar genellikle bacağın alt bölümleri anterolateral yüzüne ve ayaklara lokalizedir (1). Lezyonlar kaşıntılı bazen ağrılıdır (31).

Histopatoloji

Kollajen bantlarını ayıran musin depolanması, elastik liflerde azalma, lenfositik infiltrasyon epidermiste hiperkeratoz ve papillamatoz bulunur (31).

Ayırıcı Tanı

Liken simpleks kronikus, hipertrofik liken planus, lenfödem, venöz hipertansiyon gibi diğer nedenlerle oluşan elefantiazis ayırıcı tanıda akla gelmeli (17).

Tedavi

Topikal steroidlerin oklüzyon veya intralezyoner enjeksiyonları tercih edilebilir (31). Eşlik eden hipertiroidizmin tedavisi kütanöz lezyonları iyileştirmez ve sıklıkla lokalize miksödem tedavi başladıktan sonra ortaya çıkar. Spontan olarak düzelmeye gösterebilir (1).

2) Jeneralize Miksödem

Hipotiroidi sonucunda musinin yıkımında bozukluk oluşur ve genel hipotiroidik semptomlarla birlikte deride parlaklık, soğukluk, kuruluk, mumsu bir görünüm vardır (31). Histopatolojik incelemede; esas olarak perivasküler ve perifoliküler musin depolanmaları görülür. Fibroblastlar sayıca artmaz, elastik lifler

azalmıştır (1). Primer hipotiroidide görülen miksödem sekonder hipotiroidide gözlenmez. Tedavide tiroid hormonu replasmanı esastır (31).

VI- Retiküler Eritematöz Müsinöz

Retiküler eritematöz müsinöz, nadir görülen, kronik ve kalıcı bir durumdur.

Sırt veya göğsün orta hattında eritemli, papüler veya plak benzeri erüpsiyon olarak tanımlanır. Papüller genellikle retiküler veya ağ benzeri bir yapıya sahiptir. Genç ve orta yaşlı kadınlarda daha sık görülse de, erkekleri ve çocukları da etkileyebilir. Tüm dünyada görülür ve güneş ışığı nedensel veya tetikleyici bir faktör olabilir. Virüsler de nedensel bir rol oynayabilir, ancak bu tartışmalıdır ve literatürde iyi bir şekilde belgelenmemiştir. Lezyonlar hafif kaşıntılı olabilir ve nadiren telanjiektaziler bulunabilir. Güneş ışınlarına maruz kalma genellikle döküntüleri kötüleştirir, ancak zaman zaman yararlı olduğu bildirilmiştir. Genel olarak, sistemik hastalıklar veya anormal laboratuvar testleri ile ilişkili değildir. Özellikle sistemik lupus eritematozus, diabetes mellitus ve idiyopatik trombositopenik purpura gibi otoimmün hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Hastalarda meme, akciğer ve kolon karsinomu, miksödem, hipotiroidi, Hashimoto tiroiditi, monoklonal gamopati ve HIV enfeksiyonu gibi diğer durumlar bildirilmiştir. Oral kontraseptifler, menstruasyon, hamilelik, ısı, x ışını tedavisi ve terleme lezyonları şiddetlendirebilir (32). Histopatolojik incelemede; epidermis normaldir, üst dermiste perivasküler ve bazen de perifoliküler T-hücre infiltrasyonu yanı sıra az miktarda interstisyel musin birikimi görülür. Genellikle direkt immünofloresan inceleme negatiftir, fakat nadiren, dermo-epidermal bileşkede granüler tarzda IgM, IgA ve C3 birikimi görülmektedir (1). Ayırıcı tanıya; lupus eritematozus, seboreik dermatit ve diğer dermal müsinözler alınmalıdır (32). Tedavide antimalaryaller, geniş spektrumlu güneş koruyucuları vb. kullanılabilir (1).

VII- Kütanöz Lupus Müsinöz

Sistemik lupus eritematozuslu hastaların yaklaşık %1-22'sinde sırt veya göğüs ön yüzde gözlenen deri renginde bazen plak yapan papüllerdir. Bazen ortada çöküklük ve pigmentasyon görülebilir. Hastalığın şiddeti ile paralel bir seyir izleyebilir. Güneş lezyonları artırır. Tedavide sistemik lupus eritematozusun tedavisi yapılır (31).

VIII- Kütanöz Fokal Müsinöz

Tipik olarak, orta yaşlı yetişkinlerde her iki cinsiyeti de etkileyen çoğunlukla yüz, gövde veya ekstremitelerdeki asemptomatik soliter papül veya nodül olarak ortaya çıkar. Eksizyon tercih edilen tedavi yöntemidir (33).

b) Primer foliküler müsinözler

Musin iki ayrı primer hastalıkta foliküler epitelde birikir: Pinkus foliküler müsinöz ve ürtiker benzeri foliküler müsinöz.

Primer foliküler müsinöz: Aşkar olarak lenfomayla ilişkisiz olan, hastalığın idiyopatik benign bir formudur. Klinik olarak, çocuklar ve genç erişkinlerde akut ve subakut erüpsiyon olarak karşımıza çıkar ve bir veya birkaç pembe plak (bazen skuamı da bulunan) veya gruplaşmış foliküler papüllerden oluşan plaklarla karakterizedir. Lezyonlar yüz ve saçlı deride sınırlı olup, alopesiyle birliktedir. Histopatolojik incelemede: musin foliküler epitelde, yağ bezlerinde birikerek keratinositler arasındaki bağlantıyı koparır. Daha ileri lezyonlarda, foliküller, musin, enflamatuvar hücreler ve bozulmuş keratinositler içeren kistik boşluklara dönüşür. Ayırıcı tanıya mikozis fungoidesle ilişkili foliküler müsinöz alınmalıdır. Özel bir tedavisi yoktur (1).

Ürtiker benzeri foliküler müsinöz: Esas olarak orta yaşlı erkeklerde görülen, çok nadir bir hastalıktır. Baş ve boyunda, eritematöz, seboreik bir zeminde, kaşıntılı ürtikeryal papül ve nodüller ortaya çıkar. Lezyonlar gerilerken, kırmızı maküller birkaç hafta kalır. Birkaç aydan 15 yıla kadar süren bir periyotta, irregüler olarak dalgalanma ve solmalar gösterir. İlişkili hiçbir sistemik hastalık yoktur. Tedavide antimalaryaller ve dapson yararlı bulunmuştur (1).

B) Primer Hamartomatöz-neoplastik Müsinözler

a) Müsinöz nevüs

Müsinöz nevüs, bir kütanöz müsinöz veya bağ dokusu nevüsü olarak sınıflandırılan nadir görülen bir antitedir. Tek taraflı veya zosteriform bir şekilde büyüyen grube papüller ve plaklar olarak ortaya çıkar (34). Nevüs genellikle doğumda veya erken yetişkinlik döneminde gövde üzerinde gelişir (35,36).

Anahtar histopatolojik özellik, yüzeysel dermiste bant benzeri bir musin birikimidir (34).

b) Anjiyo-miksoma

Kütanöz miksoma, edinsel benign bir neoplazmdir. "Anjiyomiksoma" ve "miksoma" terimleri sinonimdir. Bu tümörler, herhangi bir sistemik anomali olmaksızın soliter veya multipldir. Multipl olduklarında Carney kompleksinin (kütanöz miksomalara, kardiyak miksoma, çok sayıda lentigo, çok sayıda mavi nevus, endokrin aşırı aktivite) bir belirtisi olabilirler (1).

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.M.G., B.E., Z.K., S.S., Dizayn: A.M.G., B.E., Z.K., S.S., Veri Toplama veya İşleme: A.M.G., Analiz veya Yorumlama: A.M.G., Literatür Arama: A.M.G., Yazan: A.M.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

- Rongioletti F. Mucinoses. In: Dermatology. Ed. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. 4th ed. China, Elsevier, p.742-753.
- Rongioletti F, Merlo G, Cinotti E, et al. Scleromyxedema: a multicenter study of characteristics, comorbidities, course, and therapy in 30 patients. J Am Acad Dermatol 2013; 69: 66-72.
- Rongioletti F, Rebora A. Mucinoses. In: Dermatology, Bologna J, Jorizzo JL, Schaffer JV, et al. 3rd ed, Philadelphia, Elsevier, 2012.p.687.
- Rongioletti F. Lichen myxedematosus (papular mucinosis): new concepts and perspectives for an old disease. Semin Cutan Med Surg 2006; 25: 100-104.
- Cokonis Georgakis CD, Falasca G, Georgakis A, Heymann WR. Scleromyxedema. Clin Dermatol 2006; 24: 493-497.
- Harper RA, Rispler J. Lichen myxedematosus serum stimulates human skin fibroblast proliferation. Science 1978; 199: 545-547.
- Ferrarini M, Helfrich DJ, Walker ER, Medsger TA Jr, Whiteside TL. Scleromyxedema serum increases proliferation but not the glycosaminoglycan synthesis of dermal fibroblasts. J Rheumatol 1989; 16: 837-841.
- Dinneen AM, Dicken CH. Scleromyxedema. J Am Acad Dermatol 1995; 33: 37-43.
- Blum M, Wigley FM, Hummers LK. Scleromyxedema: a case series highlighting long-term outcomes of treatment with intravenous immunoglobulin (IVIg). Medicine (Baltimore) 2008; 87: 10-20.
- Rongioletti F, Rebora A. Cutaneous mucinoses: microscopic criteria for diagnosis. Am J Dermatopathol 2001; 23: 257-267.
- Rongioletti F, Rebora A. Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. J Am Acad Dermatol 2001; 44: 273-281.
- Nashel J, Steen V. Scleroderma mimics. Curr Rheumatol Rep 2012; 14: 39-46.
- Knobler R, Moizadeh P, Hunzelmann N, et al. European dermatology forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 2: Scleromyxedema, scleredema and nephrogenic systemic fibrosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31: 1581-1594.
- Sulit DJ, Harford R, O'Neill JT. Discrete papular form of lichen myxedematosus: a case report and review of the literature. Cutis 2005; 75: 105-112.
- Cowen EW, Scott GA, Mercurio MG. Self-healing juvenile cutaneous mucinosis. J Am Acad Dermatol 2004; 50(5 Suppl): S97-100.
- Boin F, Hummers LK. Scleroderma-like fibrosing disorders. Rheum Dis Clin North Am 2008; 34: 199-220.
- Isaac A, Costa I, Leal I. Scleredema of Buschke in a child with cardiac involvement. Pediatr Dermatol 2010; 27: 315-317.
- Nagi A, Memon IA. Scleredema of Buschke in pediatric age group. J Coll Physicians Surg Pak 2005; 15: 311-312.

19. Rongioletti F, Kaiser F, Cinotti E, et al. Scleredema. A multicentre study of characteristics, comorbidities, course and therapy in 44 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2399-2404.
20. Haustein UF. Scleroderma-like lesions in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 13: 50-53.
21. Varga J, Gotta S, Li L, Sollberg S, Di Leonardo M. Scleredema adultorum: case report and demonstration of abnormal expression of extracellular matrix genes in skin fibroblasts in vivo and in vitro. *Br J Dermatol* 1995; 132: 992-999.
22. Kurtoğlu S, Yüksel S, Gündüz Z, et al. Use of high-dose intravenous corticosteroid treatment in a child with scleredema. *J Emerg Med* 2004; 26: 245-246.
23. Venencie PY, Powell FC, Su WP, Perry HO. Scleredema: a review of thirty-three cases. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 128-134.
24. Cron RQ, Swetter SM. Scleredema revisited. A poststreptococcal complication. *Clin Pediatr (Phila)* 1994; 33: 606-610.
25. Beers WH, Ince A, Moore TL. Scleredema adultorum of Buschke: a case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:355.
26. Kövary PM, Vakilzadeh F, Macher E, Zaun H, Merk H, Goerz G. Monoclonal gammopathy in scleredema. Observations in three cases. *Arch Dermatol* 1981; 117: 536-539.
27. Ioannidou DI, Krasagakis K, Stefanidou MP, Karampekios S, Panayiotidis J, Tosca AD. Scleredema adultorum of Buschke presenting as periorbital edema: a diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 41-44.
28. Paz RA, Badra RE, Martí HM, Maxit MJ. [Systemic Buschke's scleredema with cardiomyopathy, monoclonal IgG kappa gammopathy and amyloidosis. Case report with autopsy]. *Medicina (B Aires)* 1998; 58: 501-503.
29. Wright RA, Bernie H. Scleredema adultorum of Buschke with upper esophageal involvement. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 9-11.
30. Weedon D. Cutaneous mucinosis. In: *Weedon's Skin Pathology*. 3rd ed. China, Elsevier, 2010.p.353.
31. Uğşal Ü. Metabolik ve beslenme bozukluklarına bağlı hastalıklar. *Dermatoloji*. Ed. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Aksungur VL, Gürer MA, Oğuz O. 3rd ed. İstanbul, Nobel tıp kitabevleri, 2008.p.1235-1284.
32. Thareja S, Paghdal K, Lien MH, Fenske NA. Reticular erythematous mucinosis- a review. *Int J Dermatol* 2012; 51: 903-909.
33. Gutte R, Garg G, Kharkar V, Khopkar U. Asymptomatic nodule over the shin. Cutaneous focal mucinosis (CFM). *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78: 123
34. Lee MY, Byun JY, Choi HY, Choi YW. Mucinous Nevus. *Ann Dermatol* 2018; 30: 465-467.
35. Cobos G, Braunstein I, Abuabara K, Chu EY, James W. Mucinous nevus: report of a case and review of the literature. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 1018-1019.
36. Tardío JC, Granados R. The cellular component of the mucinous nevus consists of CD34-positive fibroblasts. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 1019-1020.

Dermatolojide İnterferon Tedavisi

Interferon Therapy in Dermatology

● Güllü Gencebay, ● Özge Aşkın, ● Server Serdaroğlu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

İnterferon (IFN), antiviral, antiproliferatif ve immüno-regulatuvar etkileri bulunan terapötik olarak kullanılan ilk sitokindir. Dermatolojide Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onaylı olarak kondiloma aküminata, AIDS ilişkili Kaposi sarkomu, melanom ve kronik granümatöz hastalıkta kullanılmaktadır. Endikasyon dışı kullanımda kütanöz T-hücreli lenfoma, bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, aktinik keratoz, keratoakantom, keloid, verruka vulgaris, hemanjiomlar ve Behçet hastalığı gibi sistemik hastalıklar bulunmaktadır. IFN- α 2a, α 2b, β ve γ en sık kullanılan formlardır. Bu derlemede IFN'nin etki mekanizması, antiviral, antiproliferatif, immüno-regulatuvar etkileri, dermatolojideki klinik kullanımı, yan etkileri ve kontraendikasyonlarından bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Dermatoloji, dermatoonkoloji, interferon, tedavi

ABSTRACT

Interferon (IFN) is the first cytokine to be used therapeutically with antiviral, antiproliferative and immunoregulatory effects. Dermatologic Food and Drug Administration approved indications for IFNs include condyloma accuminata, AIDS-related Kaposi sarcoma, melanoma, chronic granulomatous disease. Off-label dermatologic uses are cutaneous T-cell lymphoma, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, actinic keratosis, keratoacanthoma, keloid, verruca vulgaris, hemangioma and Behçet disease. IFN- α 2a, α 2b, β and γ are the most common forms used in skin diseases. This review will focus on mechanism of action for IFNs, antiviral, antiproliferative and immunoregulatory effects, the dermatologic indications, side effects and contraindications.

Keywords: Dermatology, dermatooncology, interferons, treatment

Giriş

İnterferonlar (IFN), 1957 yılında Isaacs ve Lindenmann tarafından keşfedilen, çeşitli uyarılara karşı hücrelerden salgılanan antiviral etkiye sahip proteinlerdir. Terapötik olarak kullanılan ilk sitokindir (1). Antiviral, antiproliferatif ve immüno-regulatuvar etkileri bulunmaktadır (2).

Nükleotid dizilerine, spesifik reseptörlerine ve kimyasal yapılarına göre tip 1 IFN, tip 2 IFN ve IFN benzeri sitokinler olmak üzere sınıflandırılır (3). Tip 1 IFN'ler, insanlarda IFN- α , β , ω , ϵ , κ , tip 2 IFN ise IFN- γ 'den oluşmaktadır. IFN benzeri sitokinler ise interlökin (IL)-28A, IL-28B ve IL-29 olmak üzere tip 1 IFN gibi işlev gören sitokinlerden oluşmaktadır (1). Tip 1 veya tip 2 IFN tarafından kullanılan reseptörlerden farklı olan bir heterodimerik reseptör



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Güllü Gencebay, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 554 434 01 96 **E-posta:** gullugencebay5@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0002-1195-4200

Geliş tarihi/Received: 12.02.2019 **Kabul tarihi/Accepted:** 22.05.2019

Atıf/Cite this article as: Gencebay G, Aşkın Ö, Serdaroğlu S. Interferon Therapy in Dermatology. Dermatoz 2019;10(3):90-95

©Telif Hakkı 2019 Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği / Dermatoz, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2019 by the Society of Academy of Cosmetology and Dermatology / Dermatoz published by Galenos Publishing House.

kompleksi üzerinden sinyal vermeleri nedeniyle hem tip 1 hem de tip 2 IFN'lerden farklıdır (4).

Orijinlerine göre bakıldığında IFN- α , insanda en sık bulunan sitokin olup lökosit kökenlidir. IFN- β fibroblast, IFN- γ ise T lenfositlerde üretilir. IFN- γ , intraselüler patojenlere karşı hücrel immün cevapta rol oynarken, IFN- α ve β 'nin antiviral aktivitelerini artırmaktadır (5).

Farmakoloji ve Etki Mekanizması

Her biri 165-172 aminoasitten oluşan 30'dan fazla IFN- α alt tipi vardır. IFN- α -2a ve IFN- α -2b sadece bir amino aside göre farklılık gösterir. IFN- β , IFN- α ile %29 oranında yapısal olarak benzer özelliklere sahip iken IFN- γ ile hiçbir yapısal benzerliği yoktur (6).

IFN'lerin etki edebilmesi için, hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanması gerekir. Tip 1 IFN'ler, IFN- α R1 ve IFN- α R2 gibi iki peptidten oluşan bir reseptör tarafından tanınırlar. Tip 2 IFN olan IFN- γ , IFNGR-1 ve IFNGR-2 zincirlerinden oluşan reseptörlerine bağlanır. IFN benzeri sitokinler ise λ R1 IFN ve IL-10R2 alt birimleri tarafından oluşturulan reseptörler üzerinde etkilidir. Bu reseptörler yoluyla JAK-STAT bağımlı ve bağımsız sinyal yolları üzerinden gen ekspresyonunu düzenleyerek antiviral, antiproliferatif ve immüno-regülatuar etki gösterirler (3).

Antiviral Etkileri

IFN- α , IFN- β ve IFN- γ yüksek düzeyde antiviral etki göstermektedir. Antiviral aktivite, doğal ve kazanılmış immünitinin aktivasyonu sonucu oluşur. Bu aktivasyon ile protein kinaz RNA, ribonükleaz 2-5A yolağı ve Mx protein gibi bazı antiviral ajanlar ve birçok apoptotik yolak indüklenir. Virüslerin hücrelere bağlanması ve viral partiküllerin hücrelere penetrasyonu engellenir. Transkripsiyon ve translasyon aşamalarının bozulması ile virion oluşumu önlenir ve viral m-RNA yıkımı ile viral protein zincir sentezi engellenmiş olur (3).

Antiproliferatif Etkileri

Mitoz inhibisyonu, çeşitli büyüme faktörlerinin inhibisyonu, c-myc, c-ras, c-fos gibi onkogenlerin Down-regülasyonu yolu ile antiproliferatif etki gösterirler (5). MHC klas 1 antijenlerinin ekspresyonunu, NK ve sitotoksik T-hücrelerinin aktivasyonunu, sitokin indüksiyonu ve endojen IFN üretimini artırır (7,8).

İmmüno-regülatuar Etkileri

Sağlam hücreler ve tümör hücreleri üzerinde MHC klas 1 ve 2 antijen ekspresyonunu artırma ve NK hücre sayısı ve aktivitesinde artış göstermektedirler (5).

Klinik Kullanımı

IFN'ler, intralezyonel veya parenteral olarak kullanılmaktadır. İntramusküler veya subkütan uygulama ile IFN- α 'nın sistemik emilimi %80, IFN- γ 'nin %70'tir. Enjeksiyondan 3-12 saat sonra maksimum seviyeye ulaşır ve 24 saatte kandan tamamen temizlenir. Renal katabolizmaya uğrarlar. Pegile edilmiş IFN- α formları, terapötik etkilerini uzatan polietilen glikol yan zincirleri içerir. Bu formlar ile haftada bir uygulama kolaylığı sağlanır (5,7). IFN'nin dermatoloji alanındaki kullanımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. İnterferon ile tedavi edilen dermatolojik hastalıklar

FDA onaylı endikasyonlar (tedavide kullanılan interferon tipi)
Kondiloma aküminata (α)
AIDS ilişkili Kaposi sarkomu (α)
Melanoma (adjuvan) (α)
Kronik granulomatöz hastalık (γ)
Endikasyon dışı dermatolojik kullanımlar
Neoplazmlar
Bazal hücreli karsinom (α)
Aktinik keratoz (α)
Skuamöz hücreli karsinom (α)
Buschke-Lowenstein tümörü (α)
Kütanöz T-hücreli lenfoma (α , β , γ)
Granülomatöz gevşek deri (α , γ)
İnfanıl hemanjiom (α)
Tufted anjiom (α)
Enfeksiyonlar
Verruka vulgaris (α , β , γ)
Epidermodisplaziya verrusiformis (α)
Herpes zoster (α)
Herpes simpleks (α)
Nekrolitik akral eritem (Hepatit C enfeksiyonu) (α)
Leishmaniasis (γ)
Lepra (γ)
<i>Mycobacterium avium</i> kompleks enfeksiyonları (γ)
Enflamatuvar/Diğer
Atopik dermatit (γ)
Keloid (α , γ)
Behçet hastalığı (α)
Sistemik skleroz (γ)
Skleromiksödem (α)
* α : İnterferon alfa, β : İnterferon beta, γ : İnterferon gama, FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

FDA Onaylı Endikasyonlar

Kondiloma Aküminata

Sıklıkla IFN- α tedavisi uygulanmaktadır. İntralezyonel veya topikal uygulama önerilmektedir. Lokal bir hastalık olduğu için yerel uygulamaya daha duyarlıdır ve sistemik uygulama ile daha düşük intralezyonel etki olmaktadır. Yapılan bir derlemede lokal uygulamanın sistemik IFN tedavisi ve plaseboya göre daha etkili ve etki süresinin uzun olduğu bildirilmiştir (9). Tedavi maliyeti ve uygulama sıklığı nedeniyle diğer tedavilerden fayda görmeyen hastalarda kullanılmaktadır.

AIDS İlişkili Kaposi Sarkomu

IFN- α 2a ve 2b tek başına veya antiretroviral tedavi ile kombine olarak kullanılmaktadır. Zidovudin ile kombine veya vinblastin ve bleomisin tedavisi sonrası idame tedavi olarak kullanılabilir. Antiretroviral tedavi ile birlikte kullanıldığında, plazma HIV p24 antijenlerinin baskılandığı tespit edilmiştir. Yüksek doz IFN tedavisi yerine, düşük doz IFN ile zidovudinin kombine kullanılması Kaposi sarkomunun gerilemesinde daha etkilidir (10,11). Yapılan bir çalışmada zidovudin tedavisi altında olan HIV ile enfekte Kaposi olgularından bir gruba 1 MiU/gün IFN- α , diğer gruba 8 MiU/gün IFN- α tedavisi verilerek yanıtları karşılaştırılmış ve daha yüksek doz kullanan grupta yanıt %31 oranda yüksek bulunmuştur (12).

Melanom

Yüksek riskli melanomlarda adjuvan tedavi olarak IFN- α tedavisi kullanılmaktadır. Evre 2B ve evre 3 melanomlarda cerrahi sonrası nüks gelişen olgularda önerilmektedir (13). En etkili doz şeması net olarak belirlenememiştir. Yüksek doz tedavi Amerika ve Avustralya'da kullanılırken, orta ve düşük doz tedavi Avrupa'da kullanılmaktadır. Pegile IFN ise sadece İsviçre'de mikrometastaz ve ülser primer tümörler için kullanımı onaylanmıştır (14). Yüksek doz tedavi 20 MiU/m² intravenöz yolla haftada 5 gün süreyle 4 hafta uygulanır. İdame tedavi 10 MiU/m²/gün subkütan yolla 48 hafta devam edilmektedir (13). Yüksek riskli melanomda IFN kullanımı ile ilgili yapılmış bir meta-analiz çalışmasında IFN'nin relaps riskini azalttığı ve daha az oranda toplam hayatta kalma katkısı sağladığı gösterilmiştir. Ülser tümörler üzerinde, ülser olmayan tümörlere göre etkinliğin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (15).

Melanom ve immün hücreler üzerindeki MHC-1 ekspresyonu üzerinde uyarıcı etki, melanom hücrelerinin proliferasyonunun inhibisyonu ve doz bağımlı proapoptotik mekanizmasıyla etki göstermektedir (16).

Kronik Granümatöz Hastalık

NADPH oksidaz bağımlı fagosit fonksiyonunun bozukluğu ile karakterize, yenidoğan veya çocukluk döneminden itibaren ciddi bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar ile seyreden bir hastalıktır. Atopik dermatit benzeri semptomlar, sistemik ya da derin yerleşimli deri enfeksiyonları, fasiyal granülom, diskoid lupus eritematozus ve seboreik dermatit gibi deri bulguları hastalığa eşlik etmektedir.

Bu hastalıkta IFN- γ 'nin makrofajlardaki reaktif oksijen ara ürünleri üretimini artırdığı ve mikroorganizmaların ölümüne yol açtığı gösterilmiştir. IFN- γ tedavisi ile belirgin bir toksisite göstermeksizin, enfeksiyon sıklığında, hastaneye yatış sıklığında ve yaşam kalitesinde düzelleme sağlandığı saptanmıştır. Vücut yüzey alanı >0,5 m² çocuklarda 50 mcg/m², yüzey alanı <0,5 m² çocuklarda 1,5 mcg/m² şeklinde subkütan yolla haftada 3 gün uygulanmaktadır (17).

Endikasyon Dışı Dermatolojik Kullanımlar

Bazal Hücreli Karsinom

İlk tedavi seçeneği cerrahi olsa da intralezyonel olarak IFN, 5-fluorourasil, bleomisin tedavileri monoterapi veya kombine tedavi şeklinde uygulanabilmektedir. IFN- α 2a ve α 2b, IFN- β , IFN- γ bazal hücreli karsinom tedavisinde kullanılmaktadır. Önerilen tedavi rejimi, intralezyonel olarak 1,5 MiU haftada 3 kez, 3 hafta boyuncadır. Bazal hücreli karsinomun yüksek riskli grupları olan morfeiform, infiltratif ve rekürren olgular çalışmalara dahil edilmemiştir. Tedaviden 3 ay sonrasında dermatolojik muayene ile birlikte histopatolojik değerlendirmenin yapılması önerilir (5,18).

Skvamöz Hücreli Karsinom

Cerrahi tedavinin uygulanmadığı veya diğer tedavilerin başarısız olduğu durumlarda kullanılabilir. IFN- α en sık kullanılan ajandır. Yapılan bir çalışmada baş-boyun skuamöz hücreli karsinomunda hücrelerin HLA-1 aleli ve tümör antijeni ekspresyonuna rağmen, kütanöz T-lenfositler tarafından *in vitro* olarak iyi tanınmamaktadır (19). IFN- γ ile T-lenfositlerin antijen sunumunun arttığı gösterilmiştir (5). Bir derlemede 31 invaziv ve 9 *in situ* skuamöz hücreli karsinom olgusuna IFN- α tedavisi uygulanmış, invaziv olgularda %90, *in situ* olgularda ise %89 oranında tam yanıt elde edilmiştir (18). Beş yıl içerisinde 9 kez nükseden skuamöz hücreli karsinom olgusunda intralezyonel olarak IFN- α 2b, 1,5 MiU, haftada 3 kez, 8 hafta süreyle uygulanmış ve 8 yıl takipte relaps gözlenmemiştir (20).

Aktinik Keratoz

IFN'nin aktinik keratozdaki kullanımı sınırlıdır. IFN- α 2b ve β kullanılmaktadır. İntralezyonel olarak kullanılmakla birlikte bir

çalışmada, içerisinde 30 MiU IFN- α 2b bulunan topikal jel günde 4 kez, toplam 4 hafta süreyle, 24 aktinik keratoz olgusuna uygulanmıştır. Klinik yanıt gözlenmiş fakat plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (21).

Kütanöz T-hücreli Lenfoma

IFN- α ve γ , kütanöz T-hücreli lenfoma tedavisinde primer olarak kullanılan IFN'lerdir. IFN- γ ile ilgili çalışmalar sınırlıdır, birkaç olgu serisi bildirilmiştir.

IFN- α , Th2 aktivitesini baskılamak, CD8-T hücrelerini ve NK hücrelerini aktive eder. Sezary hücrelerini ve normal T-hücresinin IL-4 ve IL-5 üretimini inhibe eder. Monoterapi veya kombine tedavi olarak fototerapi, retinoid veya fotoferez ile birlikte kullanılmaktadır (22). Optimal doz ve süre belirtilmemiş olsa da, IFN- α genellikle uzun süreli uygulanmaktadır. Başlangıçta düşük doz başlanıp, dozu yükseltile hastalar, başlangıçta yüksek doz ile başlanan hastalara kıyasla yüksek doz tedaviyi daha iyi tolere edebilmektedirler. Haftada 3 kez 1-3 MiU şeklinde düşük doz başlanıp, tolere edilebilirse 9-12 MiU/gün dozuna çıkılmaktadır. IFN- α monoterapide tüm evrelerde etkinlik göstermekle birlikte erken evrede daha etkilidir. %29-80 arasında yanıt oranı bildirilmiştir. IFN- α tedavisi en az 3 ay sürekli devam ettirildikten sonra 6-12 ayda kademeli bir şekilde doz düşürülerek, nüks gelişmediği takdirde sonlandırılmaktadır (23).

Keratoakantom

Sıklıkla spontan gerilemekle birlikte ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Ancak cerrahi yapılamayan perioral veya periorbital bölgeler gibi anatomik alanlarda veya geniş tümörlerde IFN tercih edilebilir. IFN- α 2a ve 2b kullanılmaktadır. Bir olgu serisine 3 MiU/hafta dozda IFN- α 2b tedavisi uygulanmış, 5-7 enjeksiyon sonrası tama yakın iyileşme gözlenmiştir (24).

Buschke-Löwenstein Tümörü

Nadiren metastatik olabilen lokal agresif bir tümördür. Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi tedavi seçenekleridir. Ancak tedavilerin etkinliği düşük ve nüks riski bulunmaktadır. IFN tedavisi sistemik veya intralezyonel uygulanabilmektedir. Haftada 3 kere 10 MiU IFN- α uygulanan bir olguda 12 ayda tam yanıt alınmış, tedaviye 28 ay devam edilerek 4 aylık gözlemlerde nüks olmadığı belirtilmiştir (25). Oral retinoid ile kombine olarak kullanılan intramüsküler IFN- γ tedavisi sonrası 3 ayda lezyonlar tamamen gerilemiş, 2 yıldan uzun süreli takipte nüks gözlenmemiştir (26).

Keloid/Hipertrofik Skar

In vitro çalışmalar, IFN- α , IFN- β ve IFN- γ 'nin keloidal fibroblastlar tarafından üretilen kollajen tip 1 mesajcı RNA üretimini azalttığı

ve IFN- α 2b'nin kollajenaz aktivitesini artırdığını göstermiştir (27). IFN- α ve IFN- γ tedavide kullanılmaktadır. Cerrahi tedaviler ya da intralezyonel steroid enjeksiyonlarına yanıt vermeyen hastalarda denenebilir. IFN- α 2b, keloidlerde intralezyonel olarak 1,5 MiU günde 2 kez veya hipertrofik skarda haftada 3 kez uygulanmaktadır (28).

İki haftada bir intralezyonel steroid yapılan 20 keloid olgusu ile intralezyonel steroid ile birlikte haftada 2 kez intralezyonel IFN- α 2b uygulanan 20 keloid olgusunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, keloid lezyonlarının kalınlık ve hacim azalmasında kombine grupta tek başına intralezyonel steroid verilen gruba göre belirgin şekilde azalma gösterdiği belirtilmiştir (29).

Hemanjiom

IFN- α 2a anjiyogenezis inhibisyonu nedeniyle hayatı tehdit edici veya kortikosteroidlere yanıt vermeyen olguların tedavisinde kullanılmıştır. Spastik dipleji komplikasyonu gelişen olgular ortaya çıkması nedeniyle kullanımı sınırlanmıştır (30).

Behçet Hastalığı

Haftada 3 kez subkütan yolla 3 MiU ile başlanıp 18 MiU'ya çıkılarak verilen IFN- α 2a uygulamasında başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Göz, mukokütanöz ve eklem tutulumunda IFN tedavisi kullanılmaktadır (31). Erken relapsları önlemek için haftalık 1 veya 2 kez idame dozları gereklidir.

Yan Etkileri (6)

Yan etkiler, doza bağlıdır. Tedavinin ilerleyen dönemlerinde azalır veya kaybolurlar. Tedavi kesildikten sonra hızla kaybolurlar (6).

⇒ **Deri bulguları:** IFN uygulama bölgesinde psoriasis plağı gelişebileceği gibi, psoriasisinde alevlenme görülebilir. Diğer görülen deri bulguları alopesi, kserozis ve vitiligodur. Enjeksiyon yapılan bölgede postenflamatuvar pigmentasyon, ülserasyon ve granülom görülebilmektedir (6).

⇒ **Grip benzeri semptomlar:** En sık görülen yan etkidir. Eklem ağrısı, baş ağrısı, kas ağrısı, halsizlik, titreme ve ateş ortaya çıkabilmektedir. Enjeksiyondan 1-2 saat önce profilaktik olarak alınan asetaminofen, aspirin ya da non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (örneğin; ibuprofen) bu yan etkileri önleme açısından faydalı olmaktadır (6).

⇒ **Nörolojik ve psikiyatrik yan etkiler:** Spastik dipleji, 1,0-3,6 MiU dozunda IFN- α 2a ile tedavi edilen infantil hemanjiom hastalarında raporlanmıştır. Bu durumdan enjeksiyonların içinde koruyucu olarak görev yapan benzil veya fenil alkolün sorumlu olabileceği, bu nedenle koruyucu içermeyen tuzlu solüsyonlar kullanılması önerilmiştir. Yenidoğanların santral sinir sisteminin

henüz yeterince olgunlaşmamasına bağlı da gelişebileceği bildirilmiştir (6). İntihar düşüncesi, intihar girişimi ve depresif davranış bozuklukları, görülebilen diğer yan etkiler arasındadır (6).

⇒ **Gastrointestinal yan etkiler ve kemik iliği süpresyonu:** Bulantı, kusma, diyare, anoreksi, hepatit görülebilmektedir. Yüksek doz IFN kullanan hastalarda veya kemik iliği süpresyonu yapabilecek ek ilaç kullanımı olan hastalarda kemik iliği süpresyonu gelişebilmektedir. Karaciğer fonksiyon testleri ve tam kan sayımı rutin aralıklarla bakılmalıdır (6).

⇒ **Kardiyovasküler yan etkiler:** Ciddi hipotansiyon, aritmi veya taşikardi IFN tedavisi ile ortaya çıkabilmektedir. Aritmi hikayesi olan veya yakın zamanda miyokard enfarktüsü gelişen hastalar yakın takip edilmelidir. Dozun azaltılması veya tedavinin sonlandırılması ile bu yan etkiler düzelmektedir (6).

⇒ **Rabdomiyoliz:** Rabdomiyoliz bazen görülmekle birlikte yüksek doz IFN- α 2b (20 MiU IV, günde 2 kez, 5 gün) en az bir hastada fatal seyrebilmektedir. Artmış serum kreatin kinaz seviyeleri, dozun düşürülmesi veya tedavinin kesilmesi için uyarıcı olmalıdır (6).

İlaç Etkileşimleri (6)

IFN- α 2a, sitokrom p450 enzim inhibisyonu ile aminofilinin atılımını azaltır. İnterferon diğer miyelosüpresif (zidovudin gibi) veya nörotoksik (örneğin; vinka alkaloidler) ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Aynı zamanda IL-2 ile birlikte uygulandığında böbrek yetmezliği riski artabilir (6).

Gebelik (6)

Gebelik kategorisi C'dir. Fare sütüne geçmesine rağmen insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir (6).

Kontraendikasyonları (6)

Kesin kontraendikasyonları, fare immünoglobülinleri, IFN- α ve IFN- γ formülasyonlarına karşı hipersensitivite gelişimidir. Rölatif kontraendikasyonları, kardiyak aritmiler, depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıklar, lökopeni, koagülopatiler, organ transplantasyonu ve gebeliktir.

Sonuç

IFN'lerin farklı reseptörler üzerinden etki etmesiyle dermatolojide değişik klinik kullanımları bulunmaktadır. Çalışmaların genişletilmesiyle selektif reseptörlerin keşfi, dermatolojide farklı klinik kullanımların ortaya çıkmasına olanak verecektir. Aynı zamanda doz şemasının standardize edilebilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: G.G., Konsept: G.G., Dizayn: Ö.A., S.S., Veri Toplama veya İşleme: G.G., Analiz veya Yorumlama: Ö.A., S.S., Literatür Arama: G.G., Yazan: G.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Pestka S, Krause CD, Walter MR. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev* 2004; 202: 8-32.
2. Ismail A, Yusuf N. Type I Interferons: Key Players in Normal Skin and Select Cutaneous Malignancies. *Dermatol Res Pract* 2014; 2014: 847545.
3. Bandurska K, Król I, Myga-Nowak M. [Interferons: between structure and function]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2014; 68: 428-440.
4. Donnelly RP, Kotenko SV. Interferon-lambda: a new addition to an old family. *J Interferon Cytokine Res* 2010; 30: 555-564.
5. Kaçar S, Özüğuz P. İnterferonlar. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2014; 7: 71-79.
6. Jackson J, Callen J. *Systemic immunomodulators*. Bologna Ed. 4th edition. London, Elsevier, 2242-2244.
7. Arnaud P. [The interferons: pharmacology, mechanism of action, tolerance and side effects]. *Rev Med Interne* 2002;(23 Suppl 4): 449s-458s.
8. De Andrea M, Ravera R, Gioia D, Gariglio M, Landolfo S. The interferon system: an overview. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;6 Suppl A:A41-6; discussion A55-8.
9. Yang J, Pu YG, Zeng ZM, Yu ZJ, Huang N, Deng QW. Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 156.
10. Krown SE. AIDS-associated Kaposi's sarcoma: is there still a role for interferon alfa? *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18: 395-402.
11. Kirkwood J. Cancer immunotherapy: the interferon-alpha experience. *Semin Oncol* 2002; 29(3 Suppl 7): 18-26.
12. Shepherd FA, Beaulieu R, Gelmon K, et al. Prospective randomized trial of two dose levels of interferon alfa with zidovudine for the treatment of Kaposi's sarcoma associated with human immunodeficiency virus infection: a Canadian HIV Clinical Trials Network study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1736-1742.
13. Di Trollo R, Simeone E, Di Lorenzo G, Buonerba C, Ascierio PA. The use of interferon in melanoma patients: a systematic review. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015; 26: 203-212.
14. Dimitriou F, Braun RP, Mangana J. Update on adjuvant melanoma therapy. *Curr Opin Oncol* 2018; 30: 118-124.
15. Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM, et al. Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017; 82: 171-183.
16. Domingues B, Lopes JM, Soares P, Pópulo H. Melanoma treatment in review. *Immunotargets Ther* 2018; 7: 35-49.

17. Filiz S, Uygun DF, Yeğın O. Chronic Granulomatous Disease. *Turk J Immunol* 2013; 1: 22-31.
18. Kirby JS, Miller CJ. Intralesional chemotherapy for nonmelanoma skin cancer: a practical review. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 689-702.
19. López-Albaitero A, Nayak JV, Ogino T, et al. Role of antigenprocessing machinery in the in vitro resistance of squamous cell carcinoma of the head and neck cells to recognition by CTL. *J Immunol* 2006; 176: 3402-3409.
20. Hanlon A, Kim J, Leffell DJ. Intralesional interferon alfa-2b for refractory, recurrent squamous cell carcinoma of the face. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 1070-1072.
21. Edwards L, Levine N, Smiles KA. The effect of topical interferon alpha 2b on actinic keratoses. *J Dermatol Surg Oncol* 1990; 16: 446-449.
22. Spaccarelli N, Rook AH. The Use of Interferons in the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatol Clin* 2015; 33: 731-745.
23. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:223.e1-17; quiz 240-242.
24. Oh CK, Son HS, Lee JB, Jang HS, Kwon KS. Intralesional interferon alfa-2b treatment of keratoacanthomas. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(5 Suppl): S177-80.
25. Geusau A, Heinz-Peer G, Volc-Platzer B, Stingl G, Kirnbauer R. Regression of deeply infiltrating giant condyloma (Buschke-Lowenstein tumor) following long-term intralesional interferon α therapy. *Arch Dermatol* 2000; 136: 707-710.
26. Tian YP, Yao L, Malla P, Song Y, Li SS. Successful treatment of giant condyloma acuminatum with combination retinoid and interferon- γ therapy. *Int J STD AIDS* 2012; 23: 445-447.
27. Berman B. Biological agents for controlling excessive scarring. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11(Suppl 1): 31-34.
28. Arno AI, Gauglitz GG, Barret JP, Jeschke MG. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: a useful guide. *Burns* 2014; 40: 1255-1266.
29. Lee JH, Kim SE, Lee AY. Effects of interferon-alpha2b on keloid treatment with triamcinolone acetonide intralesional injection. *Int J Dermatol* 2008; 47: 183-186.
30. Grimal I, Duveau E, Enjolras O, Verret JL, Giniès JL. [Effectiveness and dangers of interferon-alpha in the treatment of severe hemangiomas in infants]. *Arch Pediatr* 2000; 7: 163-167.
31. Wechsler B, Du-Boutin LT. [Interferons and Behçet's disease]. *Rev Med Interne* 2002;(23 Suppl 4): 495s-499s.

Erüptif Vellüs Kıl Kisti: Nadir Bir Olgu

Eruptive Vellus Hair Cyst: As A Rare Dermatose

Özlem Akın Çakıcı¹, Elif Cömert Özer¹, Züleyha Özgen¹, Aslı Feride Kaptanoğlu¹, Beyza Keskin², Leyla Cinel²

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Erüptif vellüs kıl kisti genellikle gövdede ve ekstremitelerde yerleşen, asemptomatik, çapları 1-7 mm arasında değişen, deri renginde papüllerle karakterizedir. Vellüs kıl folikülünün hatalı gelişiminden kaynaklandığı düşünülen, nadir görülen bir epidermal kist formudur. Burada özgün klinik ve histopatolojik bulgular ışığında tanı konulan 24 yaşında kadın erüptif vellüs kıl kisti olgusu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Dermatoloji, kıl folikülü, vellüs kıl kisti

ABSTRACT

The eruptive vellus hair cyst is characterized by asymptomatic, skin-colored papules often located on the trunk and extremities, with a diameter of 1-7 mm. Eruptive vellus hair cyst is a rare form of epidermal cyst that is thought to be caused by the developmental anomaly of the vellus hair follicle. Here, a 24-year-old female case of eruptive vellus hair cyst with specific clinical and histopathological features is presented.

Keywords: Dermatology, hair follicle, vellus hair cyst

Giriş

Erüptif vellüs kıl kisti (EVKK) ilk kez 1977 yılında Esterly ve ark. (1) tarafından iki pediatrik olguda tanımlanmıştır. EVKK sıklıkla göğüs, karın ve ekstremitelerde yerleşen, genellikle asemptomatik, çapları 1-7 mm arasında değişen, kubbe şekilli, deri renginde, yumuşak kıvamlı papüllerle karakterize nadir görülen bir epidermal kist formudur (2). Benign bir hastalık olmakla birlikte kozmetik nedenlerle tedavi gerekebilmektedir. Burada, özgün klinik ve

histopatolojik özelliklere sahip olan kazanılmış edinsel EVKK olgusu sunulmaktadır.

Olgu

Yirmi dört yaşındaki kadın hasta göğüs ve karın bölgesinde 2 yıl önce gebelik döneminde ortaya çıkan, zamanla sayıca artış gösteren küçük kabarıklıklar yakınması ile polikliniğimize başvurdu. Dermatolojik muayenesinde boyunda, gövdede, sırtta, ekstremita proksimallerinde ve fleksural bölgelerde deri renginde,



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özlem Akın Çakıcı, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 536 273 06 58 **E-posta:** ozlm_akin@hotmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0003-3161-4139

Geliş tarihi/Received: 04.06.2019 **Kabul tarihi/Accepted:** 14.08.2019

Atf/Cite this article as: Akın Çakıcı Ö, Cömert Özer E, Özgen Z, Kaptanoğlu AF, Keskin B, Cinel L. Eruptive Vellus Hair Cyst: As A Rare Dermatose. Dermatoz 2019;10(3):96-98

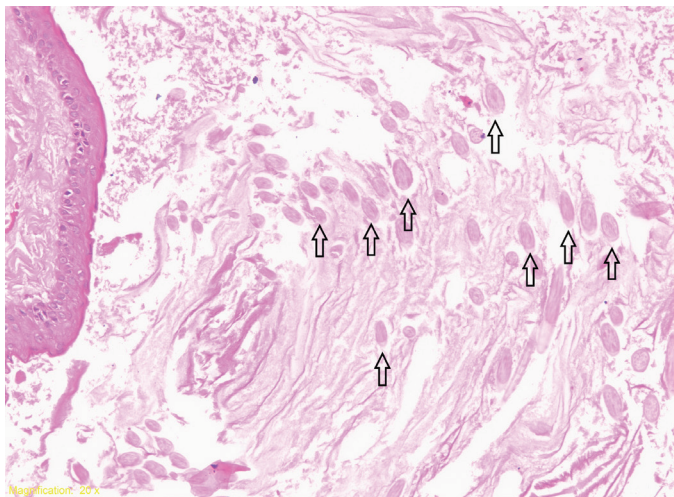
©Telif Hakkı 2019 Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği / Dermatoz, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2019 by the Society of Academy of Cosmetology and Dermatology / Dermatoz published by Galenos Publishing House.

çapları 2-5 mm arasında değişen, multipl monomorfik papüler lezyonlar saptandı (Resim 1). Papüllerin birinden alınan punch biyopsinin histopatolojik incelemesinde; çok katlı yassı epitel ile çevrili kistik yapı içerisinde çok sayıda vellüs kıl şaftları, keratinöz materyal ve destrükte kist duvarı gözlemlendi (Resim 2). Hastaya klinik ve histopatolojik bulgular ışığında EVKK tanısı konuldu. Hastanın lezyonları asemptomatik olmasına rağmen, kozmetik açıdan tedavi isteği olması nedeniyle çapları daha büyük olan lezyonlara ince koter ucu ile insizyon ve cerrahi drenaj uygulandı. Takiben hastaya sistemik isotretinoin tedavisi başlandı. Hastadan yazılı ve sözlü onam alındı.



Resim 1. Deri renginde, çapları 2-5 mm arasında değişen multipl, monomorfik papüler lezyonlar



Resim 2. Çok katlı yassı epitel ile çevrili kistik yapı içerisinde çok sayıda vellüs kıl şaftları (oklar kıl şaftı kesitlerini göstermekte), keratinöz materyal (HEx20)

Tartışma

EVKK'nin otozomal dominant kalıtımına dair kanıtlar olsa da genetik yatkınlık olmayan sporadik olgular da bildirilmiştir (3). Sporadik olgular ailevi formlara göre daha geç yaşlarda gözlenmekte, lezyon bölgelerinde travma ve iritasyon öyküsü bulunmamaktadır (4). Cinsiyet ve ırka göre prevalansı benzerdir. EVKK'nin etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, vellüs kıl folikülünün gelişimsel anomalisi sonucunda oluşan foliküler oklüzyon ve kistik dilatasyon yoluyla veya foliküler hamartamatöz bir oluşum ile ortaya çıkabileceği ileri sürülmektedir (5). Göğüs, karın ve ekstremiteler EVKK'nin en sık görüldüğü bölgeler olmakla birlikte yüz, glutea, inguinal bölge ve labium majör gibi atipik yerleşimli lezyonları olan olgular da literatürde bildirilmiştir (5-8).

EVKK genellikle izole görülmekle birlikte konjenital pakonişya, ektodermal displazi ve kronik böbrek yetmezliği gibi diğer tıbbi durumlar ve sendromlarla da ilişkilendirilmiştir (9-11). Bizim olgumuzun detaylı muayenesinde EVKK'ye eşlik edebilecek patolojik bulgu saptanmamıştır. Bu olguda görüldüğü gibi lezyonların gebelik döneminde ortaya çıkışının rastlantısal bir durum mu yoksa tetikleyici bir faktör mü olduğu tartışmalıdır. Melanositik ve non-melanositik bazı deri tümörlerinin gebelik ile tetiklenebileceği veya değişikliğe uğrayabileceği bilinmekle birlikte güncel literatürde EVKK'nin gebelik ile ilişkisi konusunda yeterli veri bulunmamaktadır (12).

Olgularının %25'inde muhtemelen transepidermal eliminasyon yolu ile spontan gerileme görülmektedir (13).

Lezyonlar benign karakterde olup tedavisi kozmetik kaygı nedeniyle yapılmakta ancak standart bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Literatürde topikal retinoik asit, laktik asit, %10 üre, kalsipotriol, sistemik isotretinoin, elektrokoter, karbondioksit ve erbiyum YAG lazer tedavileri uygulanan ve olumlu yanıt alınan olgu bildirimleri yer almaktadır (14, 15). Klinik ve histopatolojik ayırıcı tanısına adneksiyel tümörler, pilar keratoz, dermoid kist, perforan dermatozlar, folikülit, akneiform erupsiyon, molluskum contagiosum, siringom, milia ve steatokistoma multipleks girmektedir. Bu nedenle EVKK'nin bu tip lezyonların ayırıcı tanısında akılda tutulması önem arz etmektedir. Olgumuzda gebelik tesadüfen eş zamanlı olabileceği gibi patogenezdaki muhtemel tetikleyici rolü de göz önünde bulundurulmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan yazılı ve sözlü onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.C.Ö., Z.Ö., B.K., Konsept: Ö.A.Ç., E.C.Ö., B.K., Dizayn: Ö.A.Ç., E.C.Ö., A.F.K., B.K., Veri Toplama veya İşleme: E.C.Ö., Analiz veya Yorumlama: E.C.Ö., Literatür Arama: Ö.A.Ç., E.C.Ö., Yazan: Ö.A.Ç., E.C.Ö., A.F.K., B.K., L.C.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Esterly NB, Fretzin DF, Pinkus H. Eruptive vellus hair cysts. *Arch Dermatol* 1977; 113: 500-503.
2. Zaharia D, Kanitakis J. Eruptive vellus hair cysts: report of a new case with immunohistochemical study and literature review. *Dermatology* 2012; 224: 15-19.
3. Stiefeler RE, Bergfeld WF. Eruptive vellus hair cysts --an inherited disorder. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 425.
4. Hayashibe K, Hori K, Nakanishi T, Mishima Y, Jimbo T, Ichihashi M. Eruptive vellus hair cysts: first case of onset in middle age. *Arch Dermatol* 1986; 122: 141.
5. Kumakiri M, Takashima I, Iju M, Nogawa M, Miura Y. Eruptive vellus hair cysts - a facial variant. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 461-467.
6. Torchia D, Vega J, Schachner L. Eruptivevellus hair cysts: a systematic review. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13: 19-28.
7. Nogita T, Chi H, Nakagawa H, Ishibashi Y. Eruptive vellus hair cysts with sebaceous glands. *Br J Dermatol* 1991; 125: 475-476.
8. Park J, Her Y, Chun B, Kim C, Kim S. A case of eruptive vellus hair cysts that developed on the labium major. *Ann Dermatol* 2009; 21: 294-296.
9. Takeshita T, Takeshita H, Irie K. Eruptive vellus hair cyst and epidermoid cyst in a patient with pachyonychia congenita. *J Dermatol* 2000; 27: 655-657.
10. Kose O, Tastan HB, Deveci S, Gur AR. Anhidrotic ectodermal dysplasia with eruptive vellus hair cysts. *Int J Dermatol* 2001; 40: 401-402.
11. Mieno H, Fujimoto N, Tajima S. Eruptive vellus hair cyst in patients with chronic renal failure. *Dermatology* 2004; 208: 67-69.
12. Walker JL, Wang AR, Kroumpouzos G, Weinstock MA. Cutaneous tumors in pregnancy. *Clin Dermatol* 2016; 34: 359-367.
13. Takeda H, Miura A, Katagata Y, Mitsuhashi Y, Kondo S. Hybrid cyst: case reports and review of 15 cases in Japan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 83-86.
14. Helbig D, Bodendorf M, Grunewald S, et al. Comparative treatment of multiple vellus hair cysts with the 2940 nm Er:YAG and 1540 nm Er:Glass laser. *J Cosmet Laser Ther* 2011; 13: 223-226.
15. Urbina-González F, Aguilar-Martínez A, Cristóbal-Gil MC, Sánchez de Paz F. The treatment of eruptive vellus hair cysts with isotretinoin. *Br J Dermatol* 1987; 116: 465-466.

Ayak Tabanı Lezyonları için Eczacı Önerisiyle Metotreksat Kullanımı Sonrası Gelişen Metotreksat İntoksikasyon Olgusu

A Case of Methotrexate Intoxication Who Used Methotrexate for Plantar Lesions on Recommendation by Pharmacist

● Selda Pelin Kartal, ● Beyza Nur Deveci

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Metotreksat psoriasis tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Psoriasis tedavisinde haftalık düşük dozlarda kullanılmasına rağmen renal yetmezlik, folik asit eksikliği, ileri yaş gibi risk faktörleri varlığı veya ilacın yanlılıkla fazla kullanılması gibi nedenlerden dolayı metotreksat toksisitesiyle karşılaşabilmekteyiz. Biz burada 48 yaşında kadın hastada her iki ayak tabanındaki lezyonlar için eczacı tarafından önerilen metotreksat tabletlerini kullanması sonrası gelişen metotreksat intoksikasyonunu sunuyoruz. Deri ve mukozal ülserasyonları olan hastanın tarafımıza başvurmadan bir hafta önce ilacı bırakmış olması nedeniyle hafif şiddetli seyreden olguda sadece folik asit replasmanı ile lezyonlarının gerileme göstermesi dikkat çekiciydi. Aynı zamanda metotreksat gibi yüksek riskli ilaçların reçetesiz satışının yapılmaması gerekliliğini de vurgulamak istedik.

Anahtar Kelimeler: ilaç reaksiyonları, intoksikasyon, metotreksat

ABSTRACT

Methotrexate is used in the treatment of psoriasis. Although, weekly low doses used in psoriasis, in the presence of renal deficiency, folic acid deficiency, elderly age or accidentally use of high doses, methotrexate toxicity can be seen. Here we report a 48-year-old woman with methotrexate intoxication who used methotrexate tablets for her plantar lesions on recommendation by pharmacist. Interestingly; because of she had discontinued medication before applied to our clinic, her clinical symptoms are mild and we treated her only folic acid. By presenting the case we also want to emphasize that drugs which should be used with precautions should not be sold without prescription.

Keywords: Drug reactions, intoxication, methotrexate



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Doç. Dr. Selda Pelin Kartal, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 386 98 82 **E-posta:** pelin@dr.com **ORCID:** orcid.org/0000-0001-7310-8635

Geliş tarihi/Received: 03.08.2019 **Kabul tarihi/Accepted:** 23.08.2019

Atıf/Cite this article as: Kartal SP, Deveci BN. A Case of Methotrexate Intoxication Who Used Methotrexate for Plantar Lesions on Recommendation by Pharmacist. *Dermatoz* 2019;10(3):99-102

©Telif Hakkı 2019 Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği / *Dermatoz*, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2019 by the Society of Academy of Cosmetology and Dermatology / *Dermatosis* published by Galenos Publishing House.

Giriş

Metotreksat 1960 yıllarından beri otoimmün hastalıklar ve enflamatuvar deri hastalıklarında kullanılan immünoşüpresif bir ilaçtır (1). Dermatolojide orta -ciddi plak psoriasis, püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasis gibi psoriasisin farklı tiplerinde de sıklıkla tercih edilir (1). Genellikle tıpta kanser kemoterapisinde yüksek dozlarda kullanılırken psoriasis tedavisinde haftalık düşük dozlarda (5-22,5 mg) (2) 12 saatte bir bölünmüş olarak kullanılır.

Metotreksat toksisitesi genellikle ilacın yanlılıkla fazla kullanımı sonucu karşımıza çıkabilmektedir (3). Bu da genellikle hastanın haftalık alması gereken dozunu yanlılıkla günlük alması şeklinde karşımıza çıkar. Toksikite bulguları deri, gastrointestinal sistem, böbrek, karaciğer ve kemik iliği gibi çeşitli organlarda bulgulara neden olur.

Burada el içi ve ayak tabanındaki plak şeklinde lezyonlar nedeniyle eczacı tarafından önerilen metotreksat tabletlerini kullanan hastada gelişen metotreksat intoksikasyonu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Kırk sekiz yaşında kadın hasta polikliniğimize sağ bacağında, ağzında ve kalçasının sağ tarafında yaralar şikayetiyle başvurdu. Hastanın hikayesinden öğrenildiğine göre son altı aydır el ve ayak tabanında beyaz kepekli yaralar geliştiği ve bu şikayeti için çeşitli topikal tedaviler kullandığı ve yanıt alamadığından eczacının önerisiyle metotreksat tableti iki hafta boyunca günlük kullandığı öğrenildi. Hasta şikayetlerinin başlamasından sonra ilacı bıraktığı halde bir haftada şikayetlerinin geçmemesi üzerine polikliniğimize başvurdu. Dermatolojik muayenesinde alt dudak iç



Resim 1. Alt dudakta 1*1 cm ve 0,5*0,5 cm çaplı iki adet aftöz ülser

kısımda 1*1 cm ve 0,5*0,5 cm çaplı iki adet aftöz ülser mevcuttu (Resim 1). Her iki avuç içi ve parmaklarda püstüller mevcuttu. Gluteal bölgenin sağ tarafında 2*3 cm çaplı etrafı mor halkayla çevrili erode lezyon (Resim 2) ve sağ bacak medial malleolden başlayıp dizin 1/3 altına uzanan ısı artışının eşlik ettiği üzerinde yer yer nekroze, krutlu, püstüler lezyonlar olan sınırları belirsiz, eritemli plak (Resim 3) ve her iki ayak tabanında üzerinde yer yer



Resim 2. Gluteal bölgenin sağ tarafında 2*3 cm çaplı erode lezyon



Resim 3. Sağ bacakta üzerinde yer yer nekroze, krutlu, püstüler lezyonlar olan eritemli plak



Resim 4. Her iki ayak tabanında üzerinde yer yer açılmış püstüllerin bulunduğu 3*3 cm plaklar

açılmış püstüllerin bulunduğu 3*3 cm plaklar mevcuttu (Resim 4). Genital mukoza doğaldı. Hasta metotreksat intoksikasyonu ön tanısıyla kliniğimize yatırıldı. Hastanın bacak üzerindeki lezyonları kütanöz ülser ile uyumluydu. Vital bulguları doğal olan hastanın hemogloblin değeri 10,7 g/dL (normal değer aralığı 13,2-17,3 g/dL), trombosit sayısı $157 \times 10^3/\mu\text{L}$ (normal değerler $150-372 \times 10^3/\mu\text{L}$), beyaz küre sayısı ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptandı (aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz: 133/198 U/L). Hematoloji konsültasyonu sonucu hastanın ilacı bir hafta önce bırakmış olması ve kemik iliği tutulumunun ciddi olmaması nedeniyle metotreksat intoksikasyonu acil tedavisinde kullanılan folinik asit tedavisi verilmeye gerek görülmedi. Hastaya tarafımızca folik asit 5 mg başlandı. Aynı zamanda sağ bacakta ağrı ve ısı artışı nedeniyle selülit mevcut olan hastaya ampicilin sulbaktam intavenöz başlandı. Hastanın ayak tabanından tanı amaçlı biyopsi alındı. Takiplerinde hemogloblin, beyaz küre düşüklüğü izlenmedi. Karaciğer fonksiyon testleri düzeldi. Deri ve mukoza bulguları hızlı bir şekilde düzeldi. Hastanın deri biyopsi sonucu ekzema ile uyumlu geldi. Hasta iki hafta sonra topikal önerilerle taburcu edildi. Olgudan fotoğraflarının kullanılması için hasta onamı alınmıştır.

Tartışma

Metotreksat bir folat antagonisti olup dihidrofolat redüktaz sentezini inhibe eder. Amino-imidazol-4-karboksamid ribonükleotid transformilaz enzimini inhibe eder. Antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünoşüpresif etki gösterir (1). Metotreksat toksisitesi için risk faktörleri renal yetmezlik, folat eksikliği, ileri yaş, alkol kullanımı,

hipoalbuminemi, ilaç etkileşimleri ve ilaç dozunun yanlılıkla fazla kullanımlarıdır (4).

Toksisite durumlarında hızlı turnovera uğrayan başlıca deri, gastrointestinal ve hemopoetik hücreler etkilenir.

Toksisite bulguları kütanöz erozyon ve ülserler, mukozit, bulantı-kusma, transaminazlarda yükselme, saç dökülmesidir ve daha ciddi bulgular olarak hepatik ve renal yetmezlik, kemik iliği tutulumuna bağlı pansitopeni, enfeksiyonlara yatkınlık görülebilir (4).

Tedavide akut toksisite ve kemik iliği tutulumunda hasta hospitalize edilmeli, imkan varsa kan metotreksat düzey ölçümü yapılmalıdır. Folinik asit kurtarma tedavisi 100 mg/m^2 dozunda intavenöz olarak başlanmalı ve her 6 saatte bir tekrarlanmalıdır (1). Folinik asit hücre içi folik asit depolarını yerine koyarak metotreksatın hücre içine alımını inhibe ederek etki gösterir (5). Granülosit koloni stimule edici faktör toksik kemik iliği tutulumu varlığında $5 \mu\text{g/kg/gün}$ dozunda subkütan olarak başlanabilir (1). Ayrıca metotreksatın hızlı eliminasyonu için hasta iyi hidrate edilmeli ve sodyum bikarbonatla idrar alkalize edilmelidir. Folik asitin dışardan replasmanı hücre içi folik asit depolarını artırarak toksisiteyi geri döndürmeye yardımcı olur. Akut intoksikasyon olmayan ve kemik iliği tutulumu ciddi olmayan durumlarda bizim hastamızda olduğu gibi folik asit replasmanı 5 mg/gün başlanıp hasta kliniği takip edilebilir.

Sonuç

Biz bu olgu ile deri bulguları ve transaminaz yüksekliği ile seyreden ciddi kemik iliği tutulumu görülmeyen hafif şiddetli bir metotreksat intoksikasyon olgusunu tüm hekimlerin dikkatine sunduk. Bu olguda hastanın bize başvurmada bir hafta önce ilacı kullanmayı bırakmış olması dolayısıyla akut bir intoksikasyon olmaması nedeniyle sadece folbiol 5 mg/gün tedavisi başlandı ve hızlı bir klinik düzelme gözlemlendi. Folik asit replasmanı, folinik asit tedavisi verilmeye gerek görülmeyen hafif şiddetli olgularda hastanın kliniğinin düzelmesine katkı sağlayacaktır. Bu olgunun diğer bir ilgi çekici yanı metotreksatın reçetesiz, yüksek dozda kullanılmasıyla gelişmesidir. Sağlık otoritelerinin ve diğer hekimlerin metotreksat ve diğer yüksek riskli ilaçların reçetesiz alınmasının engellenmesi için yapılması gereken yasal düzenlemelere öncü ve destek olması gerekmektedir.

Etik

Hasta Onayı: Olgudan fotoğraflarının kullanılması için hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.P.K., B.N.D., Konsept: S.P.K. Dizayn: S.P.K., Veri Toplama veya İşleme: B.N.D., Analiz veya Yorumlama: S.P.K., Literatür Arama: B.N.D., Yazan: S.P.K., B.N.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Warren RB, Weatherhead SC, Smith CH, et al. British association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016. Br J Dermatol 2016; 175: 23-44.
2. Mrowietz U, de Jong EM, Kragballe K, et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate to severe plaque psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28: 438-453.
3. Sosin M, Handa S. Low dose methotrexate and bone marrow suppression. Br Med J 2003; 326: 266-267.
4. Bookstaver PB, Norris L, Rudisill C, DeWitt T, Aziz S, Fant J. Multiple toxic effects of low dose methotrexate in a patient treated for psoriasis. Am J Health Syst Pharm 2008; 65: 2117-2121.
5. Shaikh N, Sardar M, Raj R, Jariwala P. A rapidly fatal case of low-dose methotrexate toxicity. Case Rep Med 2018; 2018: 9056086.