



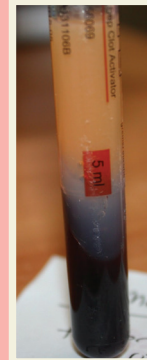
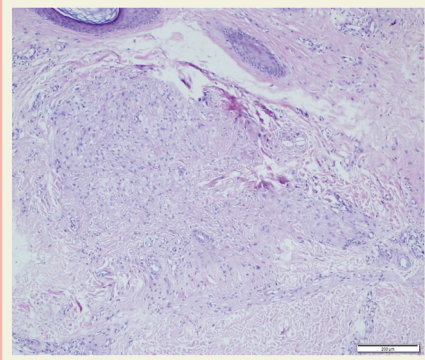
[www.dermatoz.org](http://www.dermatoz.org)

*Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği'nin Yayın Organıdır*

# Dermatoz

**Cilt/Volume: 11 • Sayı/Number: 3 • Eylül/September 2020**

**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](https://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](https://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](https://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](https://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. Nilset 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. Rifkiye 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

Aysel Balta  
Duygu Yıldırım  
Gamze Aksoy  
Gülşah Akın  
Hatice Sever  
Melike Eren  
Meltem Acar  
Özlem Çelik  
Pınar Akpınar  
Rabia Palazoğlu

Research&Development

Mert Can Köse  
Digital Marketing  
Specialist  
Seher Altundemir

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](mailto:info@galenos.com.tr)/[yayin@galenos.com.tr](mailto:yayin@galenos.com.tr)  
Web: [www.galenos.com.tr](http://www.galenos.com.tr)  
Publisher Certificate Number: 14521

Online Publishing Date: December 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](mailto:info@galenos.com.tr)





# Dermatoz

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](http://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](mailto: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

- 27** Dermatolojide Kolşisin Kullanımı  
Use of Colchicine in Dermatology  
*Emel Eşer; Mardin, Türkiye*
- 31** Oksidatif Stres ve Yaşlanma  
Oxidative Stress and Aging  
*Ali Tanakol, Tuğba Kevser Uzunçakmak, Zekayi Kutlubay; İstanbul, Türkiye*

## OLGU SUNUMU/CASE REPORT

- 36** Tüberöz Ksantom: Olgu Sunumu  
Tuberous Xanthoma: A Case Report  
*Ayşe Serap Karadağ, Tuğba Kevser Uzunçakmak, Mümtaz Takır, Ebru Zemheri, Emin Özlü, Burçe Can Kuru, Necmettin Akdeniz; İstanbul, Türkiye*

# Dermatolojide Kolşisin Kullanımı

## Use of Colchicine in Dermatology

Emel Eşer

Midyat Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Mardin, Türkiye

### ÖZ

Kolşisin uzun yıllardır kullanılan etkili, kolay ulaşılabilen ve güvenilir ilaçlardır. Antimitotik ve anti-enflamatuvar etkileri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda kolşisinin dermatolojik hastalıklarda da etkili ve iyi tolere edilebilen bir ilaç olduğu vurgulanmıştır. Bu derlemede kolşisinin farmakolojik özellikleri, dermatolojide kullanım alanları, yan etkileri ve özel gruplarda kullanımından bahsedilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Dermatoloji, kolşisin, tedavi

### ABSTRACT

Colchicine is an effective, easily accessible and safe drug that has been for many years. It has an antimitotic and anti-inflammatory effect. Studies have emphasized that colchicine is also an effective and well tolerated drug in dermatological diseases. This review will focus on the pharmacological properties of colchicine, its use in dermatology, its side effects and its use in special groups.

**Keywords:** Dermatology, colchicine, treatment

### Giriş

Kolşisin, tıbbi özellikleri yüzyıllardır tanınan ve günümüzde halen kullanılmakta olan en eski ilaçlardan biridir. Tarihçesi M.Ö. 1500'lü yıllarda Mısır el yazması olan Ebers Papyrus'a kadar uzanmaktadır (1).

Kolşisin, sonbahar çiğdemi olarak da bilinen Colchium Autumnale bitkisinin soğanlarından elde edilen ve yağda çözünen bir alkaloiddir. Uzun yıllardır gut ve Ailevi Akdeniz Ateşi başta olmak üzere çeşitli romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmayan yanı sıra onkoloji, kardiyoloji ve dermatoloji alanında da geniş kullanım alanı bulmaktadır (1).

### Farmakokinetik ve Farmakodinamiği

Kolşisin hücre içinde tübülünlere bağlanarak, hücre iskeletini oluşturacak olan mikrotübüllerin polimerize olmasını engeller (2). Bu etkisi ile hücre bölünmesini (mitozun metafaz safhasını) inhibe etmiş olur. Kolşisin bilinen en eski antimitotik ilaçlardır. Kolşisinin antimitotik etkisinin dışında anti-enflamatuvar etkileri de vardır. Anti-enflamatuvar etkisinden, lökositlerin sitokin salınımı, hücre göçünü ve adezyonunu baskılaması sorumludur (1).

Kolşisin oral alımdan sonra esas olarak jejunum ve ileumdan emilir. Biyoyararlanımı kişisel olarak değişiklik gösterse de yaklaşık olarak %45'tir (3). Pik konsantrasyona ortalama 1 saat içinde çıkmaktadır. İnce barsak epitel hücrelerinin lümenine bakan kısmında bulunan



**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Uzm. Dr. Emel Eşer, Midyat Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Mardin, Türkiye

**Tel.:** +90 212 414 30 00 **E-posta:** dremeleser@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0001-7333-3998

**Geliş tarihi/Received:** 08.12.2020 **Kabul tarihi/Accepted:** 22.12.2020

**Atıf/Cite this article as:** Eşer E. Use of Colchicine in Dermatology. Dermatoz 2020;11(3):27-30

©Telif Hakkı 2020 Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği / Dermatoz, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Society of Academy of Cosmetology and Dermatology / Dermatoz published by Galenos Publishing House.

P-glikoprotein ve epitel hücrelerinde kolşisini metabolize eden CYP3A4 absorpsiyon üzerinde en önemli etkenlerdendir. Klirensinin %20'lik bir kısmından böbrekler sorumludur. Kolşisin temel olarak hepatobiliyer sistemden atılır (4).

### Dermatolojide Sistemik Tedavide Kullanımı

Kolşisinin, çeşitli dermatolojik hastalıklar için etkili ve iyi tolere edilebilir bir tedavi olduğu bildirilmiştir. Ancak veriler çoğunlukla küçük olgu grupları ile sınırlıdır. Behçet hastalığı, edinsel epidermolizis büllöza (EEB), lökositoklastik vaskülit, Sweet sendromu, palmoplantar püstülozis, püstüler psoriasis ve tekrarlayan aftöz stomatit ise kolşisin tedavisinin daha kapsamlı çalışılmış olduğu dermatolojik hastalıklardandır (1).

### Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı, tekrarlayan oral ve genital ülserasyonlar, artrit ve üveitin yanı sıra, çeşitli kütanöz, gastrointestinal ve nörolojik tutulumlar ile karakterize sistemik bir vaskülitir (1). Kolşisin, Behçet hastalığında çok sık ve yaygın kullanılan bir ilaçtır. Oral ve genital lezyonlar, artrit ve oküler semptomlar üzerinde etkili bulunmuştur. Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, kolşisin kullanan kadın hastalarda genital ülser ve eritema nodosum sıklığının azaldığı, hem erkek hem de kadın hastalarda artrit tedavisinde etkili olduğu belirlenmiştir (5). Davatchi ve ark.'nın (6) 169 hasta ile yaptıkları çalışmada ise, kolşisin grubunda kontrol grubuna göre oral ve genital ülserler, psödofolikülit ve eritema nodosum lezyonlarında belirgin azalma olduğu, kadın ve erkek hastalar arasında da belirgin bir fark bulunmadığı belirtilmiştir.

### Edinsel Epidermolizis Büllöza

EEB, nadir görülen, travmaya maruz kalan yerlerde subepidermal büllerin oluştuğu kronik otoimmün bir hastalıktır. Patogenezinden tip 7 kollajene karşı gelişen otoantikörler sorumludur (7). Bu hastalığın tedavisinde kolşisinin etkinliği ilk olarak 1989'da raporlanmıştır (1). EEB tanılı 30 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada kolşisin düşük yan etki profili nedeni ile birinci basamak tedavi olarak kabul edilmiş, hastalara 1-2 mg/gün dozunda kolşisin uygulanmıştır. Ek olarak oral prednizon ve dapson tedavisi de alan bu hasta grubunda remisyon ortalama 9 ay sürmüştür (8). Kolşisinin EEB'de antikor sekresyonunu baskıladığı düşünülmektedir. Kolşisin tedavisi ile serumda tip 7 kollajene karşı oluşan antikörlerin seviyesinde azalma gösterilmiştir. Klinik olarak, mukozal erozyonlarda, özafagus stenozunda, disfaji semptomları ve kütanöz erozyonlarda iyileşme saptanmıştır (9).

### Lökositoklastik Vaskülit

Lökositoklastik vaskülit palpe edilebilen purpura ve peteşiler ile karakterize, yaygın görülen bir küçük damar vaskülitidir. Kolşisinin

lökositoklastik vaskülitte etkili olduğunu gösteren birçok olgu bildirimi yapılmıştır. Kırk bir hastadan oluşan prospektif bir çalışmada ise 0,5 mg/gün kolşisin ile belirgin bir düzelme görülmemiş, tam düzelme gösteren üç hastada ise tedavi sonlandırıldıktan sonra nüks gözlemlenmiştir (10).

### Sweet Sendromu

Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz), ilk olarak 1964'te Robert Douglas Sweet tarafından tanımlanan nötrofilik bir dermatozdur (1). Genellikle ekstremiteler ve yüzde görülen, iyi sınırlı, eritemli plak ve papüller ile karakterizedir. Suehisa ve ark.'nın (11) yaptığı çalışmada, Sweet tanısı konulan dört hastaya 5 mg/gün dozunda kolşisin verilmiş ve 2-5 günde hızlı bir iyileşme gözlemlenmiştir.

### Palmoplantar Püstülozis

Palmoplantar püstülozis, psoriasis ile yakından ilişkili bir tür kronik püstüler dermatozdur. Mori ve ark. (12) tarafından 32 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 1-2 mg/gün kolşisin tedavisi uygulanmış, 2-8 haftalık tedaviden sonra bir hasta dışında hastaların tümünde kısmi ya da tam remisyon görülmüştür. Bu etkiyi nötrofil kemotaksisini baskılaması ile gösterdiği düşünülmektedir.

### Püstüler Psoriasis

Kolşisinin püstüler ve palmoplantar psoriasis gibi tedavi edilmesi zor veya inatçı psoriasis formlarında etkili olduğuna inanılmaktadır. Zachariae ve ark. (13) püstüler psoriasisli dört hastadan üçünde tam remisyon bildirmişlerdir.

### Tekrarlayan Aftöz Stomatit

Tekrarlayan aftöz stomatit, oral mukozada ağrılı ülseratif veya eroziv lezyonlar ile kendini gösterir. Nüfusun %20'sini etkiler. İdiyopatik olabilir ya da Behçet hastalığı gibi altta yatan bir bağışıklık bozukluğuna eşlik edebilir (1). Katz ve ark. (14) tarafından yapılan çalışmada hastaların tümüne 1,5 mg/gün kolşisin verilmiş, ağrıda %77, ülser sayısında %71 azalma saptanmış ve ilaç kesildiğinde tüm hastalarda nüks olduğu bildirilmiştir. Retrospektif olarak, şiddetli aftöz stomatiti olan 54 immünkompetan hasta (Behçet hastalığı olanlar ve idiyopatik olanlar dahil) üzerinde yapılan çalışmada, hastalar en az üç ay olmak üzere 1-1,5 mg/gün kolşisin ile tedavi edilmiştir. Bu üç aylık sürenin sonunda, 12 hastada tam iyileşme, 22 hastada lezyonların süresi ve sıklığında en az %50'lik azalma görülmüştür. Geri kalan 20 hastada ise iyileşme olmadığı ya da tedaviye tolerans gösteremedikleri bildirilmiştir. Hastalar 72 ay boyunca takip edilmiş ve hastaların dördünde nüks görülmemiştir (15).

## Dermatolojide Topikal Tedavide Kullanımı

### Aktinik Keratoz

Aktinik keratozlar yaygın görülen premalign lezyonlardır ve 10 yıldan fazla süredir tedavi edilmeyen aktinik keratozların skuamöz hücreli karsinoma dönüşüm riski yaklaşık %10'dur (1). Çift kör randomize bir çalışmada topikal kolşisin jel ile topikal diklofenak jelin aktinik keratoz üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Aktinik keratozu olan 70 hasta üzerinde yapılan çalışmada her iki jel de günde iki kez ve üç hafta boyunca uygulanmıştır. Her iki tedavi grubunda da tedavinin sonunda lezyon boyutlarında belirgin azalma saptanmıştır. Lezyon boyutlarında 30, 60 ve 120. günlerde yapılan ölçümlerde her iki grup arasında fark görülmemiştir. Çalışmada kolşisin grubunun diklofenak grubuna göre tedaviyi daha iyi tolere ettiği, diklofenak grubunda yaklaşık %20 hastada görülen eritemin kolşisin grubunda görülmediği de vurgulanmıştır (16). Aktinik keratozu olan 16 hastalık başka bir çalışmada ise, kolşisin kremin %0,5'lik ve %1'lik konsantrasyonlarının etkinliği karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (17).

### Yan Etkileri

Kolşisinin yan etkileri arasında en sık gastrointestinal sistem ile ilgili yan etkiler görülür. Bulantı, kusma ve diyare yaygın görülen yan etkilerdendir ve tedavi edilen hastaların %5-10'unu etkiler (18). Kolşisin kemik iliği baskılanmasına bağlı pansitopeni yapabilmektedir. Erkek hastalarda kolşisin kullanımına bağlı geçici azospermi bildirilmiştir. Genel kas güçsüzlüğü, artmış kreatinin kinaz yüksekliği ve nöromiyopati de yan etkileri arasında olup nöromiyopati özellikle kolşisin ile etkileşen ilaçlar beraberinde kullanıldığında ya da böbrek fonksiyonu bozuk olan kişilerde tespit edilmektedir (18).

## Özel Popülasyonlarda Kullanımı

### Gebelik

Kolşisinin gebelik kategorisi C'dir. Gebelikte kullanımından kaçınmak daha iyidir ve yalnızca faydaları fetal riskten ağır basarsa reçete edilmelidir (4).

### Laktasyon

İlacın yaklaşık %10'u anne sütüne geçer. Bu nedenle, ilacın alınmasıyla birlikte emzirmeden kaçınılması tavsiye edilir (4).

### Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu

Kolşisin bilinen karaciğer fonksiyon bozukluğu olan veya ilaç tedavisi sırasında transaminaz yükselmesi gösteren hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (4).

## Böbrek Fonksiyon Bozukluğu

Kreatinin klirensi düşük olan hastalarda kolşisin dozu titre edilmelidir. Kreatinin klirensi 10 mL/dk'de azsa kolşisin kontrendikedir (4).

### Sonuç

Kolşisin dermatolojide geniş kullanım alanına sahip ilaçlardandır. Nötrofiller üzerindeki baskın etkisi ile nötrofilik dermatozlar üzerinde ve diğer immün sistem hücreleri ve sitokin yolları üzerindeki etkisi ile birçok dermatolojik hastalıkta ucuz, güvenilir, kolay ulaşılabilmir ve yan etki profili düşük bir ilaç olarak günlük pratikte yerini almaktadır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

**Finansal Destek:** Yazar herhangi bir yerden finansal destek almamıştır.

## Kaynaklar

1. Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, Okon L, Brownell I, Sackett DL. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol* 2018; 178: 350-356.
2. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther* 2014; 36: 1465-1479.
3. Ferron GM, Rochdi M, Jusko WJ, Scherrmann. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 874-883.
4. Sardana K, Sinha S, Sachdeva S. Colchicine in dermatology: rediscovering an old drug with novel uses. *Indian Dermatol* 2020; 11: 693-700.
5. Mat MC. Treatment of behcet's disease. *Turkderm* 2009; 43: 92-97.
6. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A, et al. Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 542-549.
7. Gupta R, Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Dermatol* 2012; 30: 60-69.
8. Kim JH, Kim YH, Kim SC. Epidermolysis bullosa acquisita: a retrospective clinical analysis of 30 cases. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 307-312.
9. Adachi A, Komine M, Suzuki M, et al. Oral colchicine monotherapy for epidermolysis bullosa acquisita: mechanism of action and efficacy. *J Dermatol* 2016; 43: 1389-1391.
10. Sais G, Vidaller A, Jucgla A, F Gallardo F, Peyrí J. Colchicine in the treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Results of a prospective, randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 1995;131:1399-1402.
11. Suehisa S, Tagami H, Inoue F, Matsumoto K, Yoshukuni K. Colchicine in the treatment of acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) *Br J Dermatol* 1983; 108: 99-101.
12. Mori S, Hino K, Izumi H. Clinical manifestations and treatment of pustulosis palmaris et plantaris. *J Dermatol* 1976; 86: 671-676.
13. Zachariae H, Kragballe K, Herlin T. Colchicine in generalized pustular psoriasis: clinical response and antibody-dependent cytotoxicity by monocytes and neutrophils. *Arch Dermatol Res* 1982; 274: 327-333.

14. Katz J, Langevitz P, Shemer J, Barak S, Livneh A. Prevention of recurrent aphthous stomatitis with colchicine: an open trial. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 459-461.
15. Fontes V, Machet L, Huttenberger B, Lorette G Vaillant L. [Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases]. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129:1365-1369.
16. Faghihi G, Elahipoor A, Iraj F, Behfar S, Abtahi-Naeini B. Topical colchicine gel versus diclofenac sodium gel for the treatment of actinic keratoses: a randomized, double-blind study. *Adv Med* 2016; 2016: 5918393. doi: 10.1155/2016/5918393.
17. Akar A, Taştan BH, Erbil H, Arca E, Kurumlu Z, Gür AR. Efficacy and safety assessment of 0.5% and 1% colchicine cream in the treatment of actinic keratoses. *J Dermatolog Treat* 2001; 12: 199-203.
18. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Colchicine: old and new. *Am J Med* 2015; 128: 461-470.

# Oksidatif Stres ve Yaşlanma

## Oxidative Stress and Aging

Ali Tanakol, Tuğba Kevser Uzunçakmak, Zekayi Kutlubay

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

### ÖZ

Yaşlanma organizmada birçok değişiklikle karakterize, oldukça karmaşık ve anlaşılması zor bir süreçtir. Çeşitli teorilerle bu süreç açıklanmaya çalışılsa da bu yaklaşımları birbirinden ayrı düşünmemek gerekir. Harman tarafından 1956 yılında ortaya atılan serbest radikal teorisi ve sonrasında mitokondri merkezli olarak bu teorinin düzenlenmesi kabul görmüştür. Patolojik düzeylerde reaktif oksijen ürünlerinin yarattığı hasara karşı antioksidan savunma sistemlerinin reaktif oksijen ürünleriyle bir denge içinde çalıştığı gösterilmiştir. Oksidatif stresin bu dengenin bozulması sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir. Oksidatif strese bağlı yaşlanma dışında çeşitli hastalıkların ortaya çıktığı gösterilmiştir. Fizyolojik dozlarda oluşan reaktif oksijen ürünlerinin ise çeşitli hastalıklara karşı organizmayı koruyabileceği bildirilmiştir. Günümüzde organizmada meydana gelen oksidatif hasar belli düzeylerde ölçülebilmekte ve bu hasar mekanizması bazı hastalıklarda gösterilebilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşlanma, oksidatif stres, antioksidanlar

### ABSTRACT

Ageing is characterized by many changes in the organism and very complex difficult process to understand. Although this process is tried to be explained with various theories, these approaches should not be considered separately from each other. The free radical theory put forward by Harman in 1956 and later the arrangement of this theory centered on the mitochondria were accepted. Antioxidant defense systems have been shown to work in balance with reactive oxygen products against the damage caused by reactive oxygen products at pathological levels. It has been shown that oxidative stress arises as a result of the disturbance of this balance. It has been shown that various diseases other than aging due to oxidative stress occur. It has been reported that reactive oxygen products formed in physiological doses can protect the organism against various diseases. Today, oxidative damage in the organism can be measured at certain levels and this damage mechanism can be shown in some diseases.

**Keywords:** Aging, oxidative stress, antioxidants

### Giriş

Yaşlanma bireyin organizmasında fiziksel görünüm ve işlevinde kolayca tanımlanabilen, karakteristik değişikliklerle ilişkili kaçınılmaz

ve geri dönüşü olmayan bir süreçtir (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kabul edilen yaşlılık tanımı takvim yaşı olarak değerlendirildiğinde 65 yaşın başlangıcıdır. Buradan yola çıkarak



**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Uzm. Dr. Ali Tanakol, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Tel.:** +90 533 770 02 57 **E-posta:** d.r\_alt@hotmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0001-7510-4734

**Geliş tarihi/Received:** 18.12.2020 **Kabul tarihi/Accepted:** 08.01.2021

**Atf/Cite this article as:** Tanakol A, Uzunçakmak TK, Kutlubay Z. Oxidative Stress and Aging. Dermatoz 2020;11(3):31-35

©Telif Hakkı 2020 Kozmetoloji ve Dermatoloji Akademisi Derneği / Dermatoz, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Society of Academy of Cosmetology and Dermatology / Dermatoz published by Galenos Publishing House.

yaşlılık 3 evreye ayrılmıştır: 65-75 yaş arası erken yaşlılık evresi, 75-85 yaş arası orta yaşlılık evresi, 85 yaş ve üstü ileri yaşlılık evresi olarak kabul edilmiştir (2). Ayrıca yaşlılığın daha iyi anlaşılabilmesi için biyolojik, sosyal, ekonomik, fizyolojik, psikolojik ve toplumsal açılardan tanımlamaları yapılmıştır (2). İnsanların daha uzun ve iyi yaşama arzusu, yaşlanmanın nedenlerini araştırma, yaşlanmanın ve yaşlanmayla ilişkilendirilen kanser, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi patolojilerin tedavi edilmesi ve ortaya çıkardığı şikayet ve bulguları engelleme ihtiyacını ortaya çıkarmıştır (3). DSÖ'ye göre 2010 yılında tahmin edilen 65 yaş ve üzeri nüfus, dünya nüfusunun %8'i olan 524 milyon iken; 2050 yılında bu sayının dünya nüfusunun %16'sı olan 1,5 milyar olması beklenmektedir (4).

Biyolojik yaşlanma mekanizması oldukça karmaşıktır. Biyolojik yaşlanma için senescence terimi kullanılmaktadır. Bu kavram 1965 yılında Hayflick tarafından *in vitro* diploid hücre suşlarının sınırlı yaşam süresinin hücre düzeyinde yaşlanmanın bir ifadesi olabileceği hipotezi olarak ortaya atılmıştır (5). Bugün için senescence hücre yaşlanmasının açıklanmasında kullanılan yollardan biridir. Yaşlanma biyolojisinin tek bir teoriyle açıklanabilmesi mümkün olmadığından dolayı sürecin anlaşılabilirliğini artırmak amacıyla yaşlanma teorileri dış etkenler (gelişimsel-kalıtıl) ve iç etkenler (stokastik, dış etkenler) olarak iki ana başlıkta toplanabilir (6):

#### a) Dış Etkenler (Stokastik):

1. Somatik mutasyon ve DNA tamir teorileri
2. Ölümcül hata (error-catastrophe) teorisi
3. Proteinlerin değişikliğe uğraması teorisi
4. Serbest radikal (oksidatif stres)/mitokondriyal DNA

#### b) İç Etkenler (Gelişimsel-kalıtıl):

1. Uzun yaşam (longevity) genleri
2. İvmelenmiş yaşlılık sendromları
3. Nöroendokrin teori
4. İmmünolojik teori
5. Hücre yaşlılık (senescence) teorisi
6. Hücre ölümü teorisi (6)

Bu teorilerin ilk ortaya atılanlarından birisi de yaşlanmada serbest radikal teorisi. Denham Harman tarafından 1956'da yayınlanan makalede organizmalarda oksijen kullanılan normal metabolik süreçlerde oluşan serbest oksijen radikallerinin yaşlanma sürecinde rol aldığı belirtilmiştir (7,8). Harman 1972 yılında hücre içi reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunda mitokondrinin baskın rolünü fark etmiş ve önerisini mitokondriyal serbest radikal yaşlanma teorisi olarak güncelleştir (7). Mitokondri, ökaryot hücre sitoplazmasında

enerjinin yaklaşık %90'ının oksidatif fosforilasyon ve elektron transport zinciri ile adenozin trifosfat olarak üretildiği dinamik bir organeldir (9). Mitokondrideki oksijen metabolizmasının doğal ürünü olarak reaktif oksijen ürünleri oluşur. Bu ürünler moleküler oksijenden üretilen dış orbitallerinde tek sayıda ortaklanmamış elektron taşıyan moleküllerdir. Bu serbest radikaller birçok makromolekül, mitokondriyal ve DNA ile etkileşime girerek hücrede oksidatif strese neden olur (9). Nükleer DNA'dan farklı olarak mitokondriyal DNA her hücrede bulunur ve elektron transport zincirine yakındır. Ayrıca sınırlı onarım mekanizmalarına sahip olması mitokondriyal DNA'yı oksidatif stres hasarına karşı oldukça duyarlı yapar (10). Mitokondriyal elektron transport zincirinde üretilen reaktif oksijen ürünleri mitokondriyal DNA ürünlerine bağlı disfonksiyonel mitokondriyal alt birimlerin oluşmasına neden olur. Sonrasında işlevsiz mitokondri reaktif oksijen ürünlerinin daha fazla sızıtmasına neden olarak mitokondriyal DNA hasarını artırır (9). Ayrıca bu kısır döngü teorisini destekleyen çeşitli çalışmalarda mitokondriyal DNA mutasyonlarının yaşlanmayla ilgili olduğunu ve yaşla beraber mtDNA hasarının arttığı gösterilmiştir (10). Yapılan başka bir çalışmada yaş artışıyla beraber kompleks II ve kompleks IV düzeylerindeki değişim incelenmiş ve kompleks II aktivitesinin, transkripsiyonunun ve protein düzeylerinin azaldığı gözlemlenirken kompleks IV'de herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (9).

Reaktif oksijen ürünleri düşük düzeylerde hücre sinyalinde ve homeostazide önemli rollere sahiptir. Bu durumla ilişkili olarak mitohormezis kavramı ortaya atılmış olup reaktif oksijen ürünlerinin düşük düzeylerde pozitif bir cevap oluşturduğu yüksek konsantrasyonlarda ise hücre hasarı artırdığı gözlemlenmiştir (9). Yapılan çeşitli çalışmalarda bu durum bildirilmiştir. Fiziksel egzersiz sırasında subpatojenik dozda fizyolojik düzeylerde üretilen reaktif oksijen ürünleri kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu cevaplar üretilmediği gösterilmiş, öte yandan patolojik düzeylerde reaktif oksijen ürünlerinin diyabet ile ilişkili ateroskleroza hızlandırdığı bildirilmiştir. Fizyolojik düzeylerde hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen ürünlerinin egzersize bağlı endotelial nitrik oksit sentaz upregülasyonunda rol oynadığı tespit edilmiştir (11).

Yapılan hayvan deneylerinde kontrollü iskemik hasarlarda pozitif oksidatif stres oluşturularak adaptif profilaktik cevaplar oluşturulabileceği gösterilmiştir. Ayrıca pozitif oksidatif stres için protein ve lipid oksidasyon ürünlerinden örnekler de mevcuttur.

Lipid peroksidasyonunun olumlu etkisine örnek olarak oksidize hemoglobin-düşük yoğunluklu protein (LDL) kompleksinin hemooksijenaz 1 ekspresyonunu artırması verilebilir. Ayrıca beyinde endojen olarak oksidasyonla oluşan 24-S-hidroksikolesterolün karaciğer X reseptör hedef genlerinin sentezini artırarak 7-keto

kolesterolün hücrel toksisitesine karşı nöronal koruma sağlaması lipid peroksidasyon ürünlerinin pozitif oksidatif stresine başka bir örnektir (12).

Proteinlerin pozitif oksidatif değişiklikleri arasında ise geri dönüşümlü disülfid yapıları, S-glutatyonylasyon, S-sülfonasyon, S-nitrozilasyon bulunmaktadır (12).

Protein oksidasyon ürünlerinin pozitif etkilerini gösteren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kompleks 1 alt ünitesi olan ND3'ün S-nitrozilasyonunun kardiyomyositleri kardiyak iskemik reperfüzyon hasarına karşı koruyabileceği; Parkinson hastalığında DJ-1 genlerindeki mutasyonların sentezlenen DJ-1 proteinindeki S-sistein sülfonasyonunu engelleyerek DJ-1'in parkinsondaki nöroprotektif etkilerini engelleyebileceği bildirilmiştir (12).

Reaktif oksijen ürünlerinin bu ikili etkisi oksidatif ve antioksidan sistemlerin etkileşimiyle ilgili olabilir fakat bu mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir (11). Ayrıca serbest radikal teorisini yaşlanma ile ilgili diğer teorileri dışlayarak düşünmemek gerekir.

Oksidatif stres oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengesinin sağlanmadığı durumlarda ortaya çıkar. Oksidan maddelerin iki ana kaynağından biri olan reaktif oksijen ürünleri arasında başlıca hidroksil radikali  $\cdot\text{OH}$ , süperoksit anyonu  $\text{O}_2^{\cdot-}$ , hidroperoksil radikali  $\text{HO}_2^{\cdot}$ , tekli oksijen  $^1\text{O}_2$ , hidrojen peroksit  $\text{H}_2\text{O}_2$  yer alır ve endojen ve eksojen kaynaklara bağlı olarak üretilebilmektedir (13).

### Eksojen Kaynaklar

Ultraviyole radyasyon, iyonize radyasyon, tütün maruziyeti, kemoterapötikler, çevresel toksinler ve diğer kirlenmeler DNA hasarına ve mitokondriyal sitozolik reaktif oksijen türlerinin oluşumuna neden olurlar. Özellikle eksojen reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olan kaynaklar deri yaşlanması üzerinde etkilidirler (14).

### Endojen Kaynaklar

Reaktif oksijen türlerinin çoğu hücre içinde çeşitli hücre bölümlerinde farklı enzimlerle üretilir. Hücre içi reaktif oksijen ürünlerinin %90'ı mitokondrinin iç membranında bulunan elektron transport zinciri tarafından oluşturulur (14). Diğer yollar arasında ksantin oksidaz gibi peroksizomal enzimlerin aktivitesi, yağ asitlerinin beta oksidasyonu, endozoplazmik retikulumda elektronların NADPH'den sitokrom p450'ye geçiş süreci, NADPH oksidaz ve demirin aracılığıyla Fenton ve Haber Weiss reaksiyonları bulunmaktadır (14).

Oluşan serbest radikallere karşı biyolojik sistemlerin korunması için eksojen ve endojen antioksidan mekanizmalar mevcuttur.

Endojen antioksidan sistem enzimatik ve enzimatik olmayan yollar içerir. Enzimatik yolda görevli başlıca elemanlar,

süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon-S-transferaz ve glukoz-6-fosfat dehidrojenazdır. Enzimatik olmayan antioksidanların en önemlileri albümin ve ürik asit olup toplam antioksidan kapasitenin %85'inden sorumludurlar. Bilirubin,  $\alpha$ -tokoferol (vitamin E),  $\beta$ -karoten diğer önemli antioksidanlardır (15).

Endojen antioksidanların ekspresyonu başlıca nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2 (Nrf2)-kelch-benzeri ECH-ilişkili protein 1 (Keap 1) yoluyla tarafından düzenlenir. Bu yolla antioksidanları kodlayan genlerin promotör bölgesinde bulunan antioksidan cevap elemanı (ARE) aracılığıyla antioksidanların transkripsiyonuna aracılık eder. Oksidatif stresin olmadığı durumlarda Nrf2, Keap 1 proteini tarafından inaktive edilirken, oksidatif stres durumunda Nrf2, Keap 1 proteininden ayrılarak nükleusta ARE bölgesine bağlanarak antioksidan üretimi yapan genlerin ekspresyonunu uyarır. Bu önemli özelliğinden dolayı Nrf2 oksidatif stres tedavisinde potansiyel bir tedavi hedefi olarak araştırılmaktadır. Nrf2'nin kronik obstrüktif akciğer hastalığında, karaciğer hastalıklarında, nörodejeneratif hastalıklarda ve diğer oksidatif stres ile ilişkili hastalıklarda potansiyel bir tedavi hedefi olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (16).

Ekzojen antioksidanlar arasında askorbik asit (vitamin C),  $\alpha$ -tokoferol (vitamin E), fenolik antioksidanlar, selenyum, çinko ve asetilsistein gibi çeşitli ilaçlar vardır (15).

Bu iki sistem arasındaki redoks dengesinin sağlanmadığı durumlarda makromoleküllerde oksidatif hasar meydana gelir. Yaşlanmanın ana moleküler özelliği makromoleküllerde meydana gelen zamana bağlı hasarların birikimidir (8).

Oksidatif stres hücre membranları ve diğer lipid içeren yapılara hasar verir. Lipidlerin moleküler oksijenle etkileşime geçmesiyle lipid peroksil radikali oluşur. Sonrasında lipid peroksil başka bir yağ asidiyle etkileşir ve lipid hidroperoksit molekülü oluşur. Sonrasında bu molekül başka yağ radikalleri veya kendisiyle etkileşime girerek çeşitli lipid radikalleri oluşturur. Bu döngüye lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonu da denilmektedir. Oluşan bu radikaller hücre zarına zarar verir (13). Lipid peroksidasyonunun son ürünleri olan malondialdehid, 4-hidroksi-2-nonenol ve F2-izoprostanlar biyolojik sistemde birikirler (17).

Reaktif oksijen moleküllerinin bir başka hedefi DNA bazlarıdır. En çok saptanan oksidasyon ürünü 8-hidroksi-2-deoksiguanozindir (8). DNA bazları dışında DNA polimeraz aktivitesi de etkilenebilir. Oksidatif stres sitoplazmik nükleer sinyal transdüksiyon yollarını da aktifleyebilir (18). Reaktif oksijen ürünleri, p21 gen transaktivasyonu ve p53 stabilizasyonu ile DNA hasar cevap yolunu tetikleyerek hücre siklusunun durmasına sebep olur. DNA



hasarının devamında p38/MAPK yolağı aracılığıyla p16 aktive olur ve nükleer lamin B1 azalır. Kromatin yeniden düzenlenmesi, yüksek yoğunluklu kromatin bölgelerinin oluşumuyla birlikte uyarıldığında senescence ile ilişkili heterokromatin odakları olarak adlandırılır. Senescence-spesifik proenflamatuvar sekretom bu bölgelerle yakın ilişki içerisindedir ve reaktif oksijen ürünleriyle birlikte DNA hasar cevabı aracılığıyla hücrel yaşlanmayı artırır (19).

Proteinlerin karbonil türevleri aminoasitlerin oksidatif hasarıyla direkt veya karbonhidrat ve lipidlerin reaktif karbonil parçalarının sekonder reaksiyonlarıyla dolaylı olarak meydana gelir (18). Glikasyon ve lipoksidasyon son ürünleri, karbonil eklerini lizin sistein ve histidinden meydana getirir. Oksidatif hasar, proteinlerin fonksiyonlarında ve yapısal etkinliğinde kayıplara neden olur. Protein karbonilleri yaşlanmayla ve çeşitli patolojik durumlarda dokularda saptanabilir (18). Yapılan çalışmalarda stres rezistans proteinler (Hsp60p ve Hsp70p) ve glukoz metabolizmasında sorumlu enzimlerin yaşlı hücrelerde karbonillenerek biriktiği gösterilmiştir (20).

Reaktif oksijen ürünlerinin yarı ömrü kısa olduğundan organizmada meydana gelen oksidatif hasar tespiti hasarın meydana getirdiği moleküler modifikasyonların tespiti üzerinden gerçekleşir. Yüksek performanslı likid kromatografi, mass spektrometri, ve antikör kullanımıyla 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin or 8-oxo-7, 8-dihidro-2'-deoksiguanozin tespiti DNA hasarında karsinogenez ve oksidatif stres belirteci olarak tespit edilebilir. İdrarda tespit edilen metabolitler vücudun DNA onarım düzeyi için bir göstergedir (21).

Malondialdehit, tiyobarbiturik reaktif asit maddeleri, lipid hidroperoksidaz, konjuge dienler, 4-hidroksinonenal ve F<sub>2</sub>-isoprostanlar (8-epiPGF<sub>2</sub>) lipid peroksidasyon hasar belirteçleridir. Bunlar immünoiblot, immünositokimyasal, enzime bağlı immünosorbent test, mass spektrometri gibi çeşitli yöntemlerle saptanabilir (21).

Protein karbonilasyonu ise 2, 4-dinitrofenilhidrazin ile kimyasal olarak birleştirilmesi sonrasında antikörler kullanılarak tespit edilebilir (21).

Uzun süren ve kontrolsüz oksidatif stres, yaşlanma dışında kronik ve dejeneratif hastalıklara sebep olabilir. DNA'nın eksojen ve endojen yollarla oluşan oksidatif hasarı sonrasında kanser dışında kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde de oksidatif stres etkilidir. Dolaşımdaki LDL reaktif oksijen ürünleriyle oksidize olarak köpük hücre yapısıyla yağ birikimine ve aterosklerotik plaklara sebep olduğu gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalar oksidatif stresin ateroskleroz, iskemi, hipertansiyon, kardiyomiyopati, kardiyak hipertrofi ve konjestif kalp yetmezliğinde rolü olduğunu göstermiştir (22).

Oksidatif stresin Parkinson, Alzheimer, amyotrofik lateral skleroz,

multipl skleroz, depresyon ve hafıza kaybı gibi çeşitli nörolojik patolojilerde rol oynadığı gösterilmiştir. Alzheimer hastalığının oluşması ve ilerlemesinden sorumlu nörodejenarasyonla ilişkili β-amiloid peptidinin serbest radikal etkisiyle oluştuğu bildirilmiştir (22).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının oluşmasında lokal ve sistemik kronik enflamasyondan sorumlu olan oksidatif stres sorumlu tutulmuştur. Romatoid artrit hastalarında sinoviyal sıvıda artmış izoprostan ve prostaglandin seviyeleri hastalığın başlangıcı ve ilerlemesinde serbest radikal hasarının önemini göstermektedir (22).

Oksidatif stresin zarar verdiği bir başka organ böbreklerdir. Glomerülonefrit, tübülointerstisyel nefrit, renal yetmezlik, proteinüri ve üremi oluşumunda oksidatif stresin rol oynadığı bildirilmiştir. Stres durumunda reaktif oksijen ürünleri enflamatuvar hücreleri ve proenflamatuvar sitokin üretimini uyarır. Enflamasyonun erken evresinde TNF-α, IL-1b gibi mediyatörler ve NF-κB transkripsiyonel faktör olarak rol oynar. İleriki evrelerde TGF-β üretiliminin artışıyla ekstrasellüler matris sentezi uyarılır. Sonuç olarak erken iltihabi yanıtı ve doku fibrozisini organ yetmezliği izler. Çeşitli ilaçların ve metallerin de serbest radikal miktarını artırarak bu hasara sebep olabileceği belirtilmiştir (22). Ayrıca oksidatif hasarın sarkopeni ve diyabet gibi durumlarda rol aldığı bildirilmiştir (15).

## Sonuç

Yaşlanma şu anki bilgilerimizle kaçınılmaz ve anlaşılması oldukça zor bir süreçtir. Oksijen kullanan ökaryotik hücrelerin maruz kaldığı oksidatif stres, organizmalarda eksojen ve endojen yollarla reaktif oksijen ürünleri üretir. Bu ürünler belli düzeyin üzerinde bir süre sonra hücreye zarar vermeye başlar. Patolojik düzeylerde reaktif oksijen ürünlerinin verdiği hasara karşı eksojen veya endojen olabilen antioksidan sistemler devreye girer. Bu sistemler arasındaki dengenin yönüne göre hücre işlevlerine devam eder veya bozulma sürecine geçer. Yaşlanma sürecini şu an için tamamen ortadan kaldırmamak da, yaşlanmayı geciktirmek veya kaliteli, sağlıklı bir şekilde yaşlanmak için oksidatif stres maruziyetini azaltacak sigara, kötü beslenme, sedanter yaşam ve çevre kirliliği gibi çeşitli çevresel faktörlerden uzaklaşmak ve/veya antioksidanların doğru kullanımına yönelmek uygun bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca çeşitli hastalıklarda oksidatif stresin rolünün daha iyi anlaşılması ve oksidatif hasarın vücuda verdiği zararların ölçümü, ileride geliştirilecek tedaviler ve bu tedavilerin takibi açısından oldukça önemlidir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.T., Konsept: A.T., T.K.U., Z.K., Dizayn: A.T., T.K.U., Z.K., Veri Toplama veya İşleme: A.T., Analiz veya Yorumlama: A.T., T.K.U., Z.K., Literatür Arama: A.T., Yazan: A.T.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

## Kaynaklar

- Hou Y, Dan X, Babbar M, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 2019; 15: 565-581.
- Tümerdem Y. Real age. *Turk J Geriatr* 2006; 9: 195-196.
- Luo J, Mills K, le Cessie S, Noordam R, van Heemst D. Ageing, age-related diseases and oxidative stress: What to do next. *Ageing Res Rev* 2020; 57: 100982.
- WHO; US National Institute on Aging; National Institutes of Health; (2011), Global Health and Ageing. Available from: [https://www.who.int/ageing/publications/global\\_health/en/](https://www.who.int/ageing/publications/global_health/en/).
- Kuilman T, Michaloglou C, Mooi WJ, Peeper DS. The essence of senescence. *Genes Dev* 2010; 24: 2463-2479.
- Nalbant S. The biology of aging. *Turk J Phys Med Rehabil* 2006; 52 (Suppl A): 12-17.
- Benz CC, Yau C. Ageing, oxidative stress and cancer: Paradigms in parallax. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 875-879.
- Karasu, Ç. Theories of biological aging: role of oxidative stres. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28(Suppl 1): 1-11.
- Birch-Machin M, Bowman A. Oxidative stress and ageing. *Br J Dermatol* 2016; 175: 26-29.
- Hudson L, Bowman A, Rashdan E, Birch-Machin MA. Mitochondrial damage and ageing using skin as a model organ. *Maturitas* 2016; 93: 34-40.
- Rosenfeldt F, Wilson M, Lee G, et al. Oxidative stress in surgery in an ageing population: pathophysiology and therapy. *Exp Gerontol* 2013; 48: 45-54.
- Yan L-J. Positive oxidative stress in aging and aging-related disease tolerance. *Redox Biol* 2014; 2: 165-169.
- Patlevič P, Vašková J, Švorc P Jr, Vaško L, Švorc P. Reactive oxygen species and antioxidant defense in human gastrointestinal diseases. *Integr Med Res* 2016; 5: 250-258.
- Pole A, Dimri M, Dimri G. Oxidative stress, cellular senescence and ageing. *AIMS Mol Sci* 2016; 3: 300-324.
- Liguori I, Russo G, Curcio F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging* 2018; 13: 757-772.
- Kandola K, Bowman A, Birch-Machin MA. Oxidative stress-a key emerging impact factor in health, ageing, lifestyle and aesthetics. *Int J Cosmet Sci* 2015; 37: 1-8.
- Kregel KC, Zhang HJ. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *Am J Physiol* 2007; 292: R18-R36.
- Mateos R, Bravo L. Chromatographic and electrophoretic methods for the analysis of biomarkers of oxidative damage to macromolecules (DNA, lipids, and proteins). *J Sep Sci* 2007; 30: 175-191.
- Bu H, Wedel S, Cavinato M, Jansen-Dürr P. MicroRNA regulation of oxidative stress-induced cellular senescence. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 2398696.
- Aung-Htut MT, Ayer A, Breitenbach M, Dawes IW. Oxidative stresses and ageing. *Subcell Biochem* 2012; 57: 13-54.
- McMurray F, Patten DA, Harper ME. Reactive oxygen species and oxidative stress in obesity-recent findings and empirical approaches. *Obesity (Silver Spring)* 2016; 24: 2301-2310.
- Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, et al. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 8416763.

# Tüberöz Ksantom: Olgu Sunumu

## Tuberous Xanthoma: A Case Report

● Ayşe Serap Karadağ<sup>1</sup>, ● Tuğba Kevser Uzunçakmak<sup>1</sup>, ● Mümtaz Takır<sup>2</sup>, ● Ebru Zemheri<sup>3</sup>, ● Emin Özlü<sup>1</sup>,  
● Burçe Can Kuru<sup>1</sup>, ● Necmettin Akdeniz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

Ksantomlar, sıklıkla dermis veya tendonlarda lipid yüklü histiyosit birikiminin izlendiği klinik olarak sarımsı sert papül ve plaklarla karakterize lipid metabolizma hastalıklarıdır. Klinik özelliklerine göre ksantelezma, erüptif, tendinöz, tüberöz, palmar normolipidemik difüz yassı tipler olmak üzere alt tipleri bulunur ve farklı lipoprotein alt tipleri farklı tip ksantomları oluşturur. Ksantomların tipi hiperlipoproteinlerin tipi konusunda, eşlik edebilen endokrinopatiler ve genetik hastalıklar hakkında önemli ipuçları verebilir. Ksantomlar, özellikle koroner arter hastalığı gibi yaşamı tehdit edebilecek hastalıkların erken tanı ve tedavi açısından klinisyenler için bir klinik ipucu olarak değerlendirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Depo hastalıkları, hiperlipidemi, histiyositoz, ksantom, tendon

### ABSTRACT

Xanthomas are lipid metabolism disorders that are clinically characterized by yellowish hard papules and plaques with accumulation of lipid-loaded histiocytes, often in the dermis or tendons. According to their clinical features, there are different subtypes such as xanthelasma, eruptive, tendinous, tuberous, palmar normolipidemic diffuse flat types, and different lipoprotein subtypes constitute different types of xanthomas. The type of xanthomas can provide important clues about the type of hyperlipoproteins, accompanying endocrinopathies and genetic diseases. Xanthomas should be considered as a clinical clue for clinicians in terms of early diagnosis and treatment of life-threatening diseases, especially coronary artery disease.

**Keywords:** Storage disorder, hyperlipidemia, histiocytosis, xanthoma, tendon

### Giriş

Tüberöz ksantom, ksantomlar içerisinde nadir görülen ve genellikle bilateral diz ve dirsek gibi eklem üzerine yerleşim gösteren

lezyonlardır. Klinik bulgular sistemik hastalıklar içerisinde ailesel dislipidemiler, primer biliyer siroz, biliyer atrezi ve hipotiroidi gibi hastalıklara eşlik edebilmektedir. Tedavide altta yatan hastalığa ve kan lipid düzeyini düşürmeye yönelik tedaviler verilmektedir (1).



**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Uzm. Dr. Tuğba Kevser Uzunçakmak, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Tel.:** +90 530 664 02 26 **E-posta:** tkevserustunbas@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0002-0328-4171

**Geliş tarihi/Received:** 12.11.2020 **Kabul tarihi/Accepted:** 18.02.2021

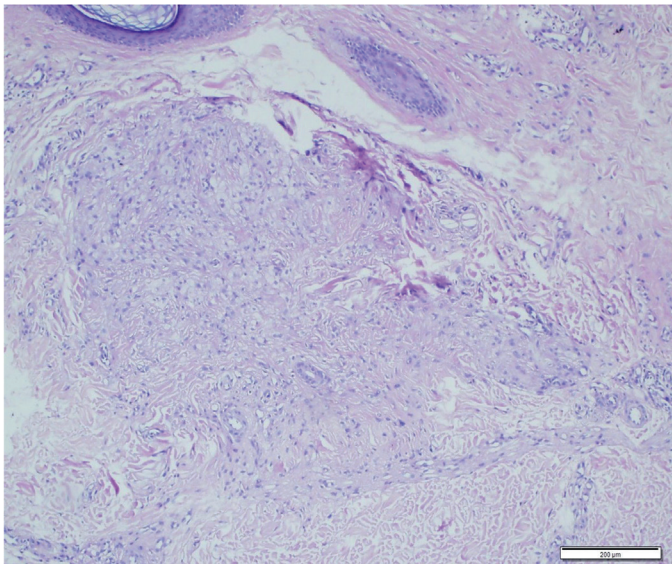
**Atıf/Cite this article as:** Karadağ AS, Uzunçakmak TK, Takır M, Zemheri E, Özlü E, Kuru BC, Akdeniz N. Tuberous Xanthoma: A Case Report. Dermatoz 2020;11(3):36-38

## Olgu Sunumu

Otuz dokuz yaşında sarkoidoz tanılı bayan hasta 5-6 senedir üst göz kapaklarında var olan sert sarımsı lezyonlar nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Hastanın dermatolojik muayenesinde göz kapağı yerleşimli lezyonlara eşlik eden bilateral dirsekler ve sol diz yerleşimli grube sarımsı-turuncu sert papüler lezyonlar izlendi (Resim 1). Hastadan fotoğraf ve biyopsi işlemi için bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra dirsek lezyonlarından 4 mm çapta punch biyopsi yapıldı. Alınan biyopside dermiste az sayıda dev hücre içeren köpüklü histiyosit toplulukları ve etrafında sinir lifleri izlendi (Resim 2). Hastanın yapılan laboratuvar incelemelerinde kolesterol düzeyi: 365 mg/dL trigliserid düzeyi: 456 mg/dL, yüksek yoğunluklu lipoprotein: 36 mg/dL saptandı. Serum örneğinin santrifüjü sonrasında lipidlerin yoğun konsantrasyonu dikkat çekmekteydi



**Resim 1.** Bilateral dirseklerde grube sarımsı-turuncu sert papüler lezyonlar

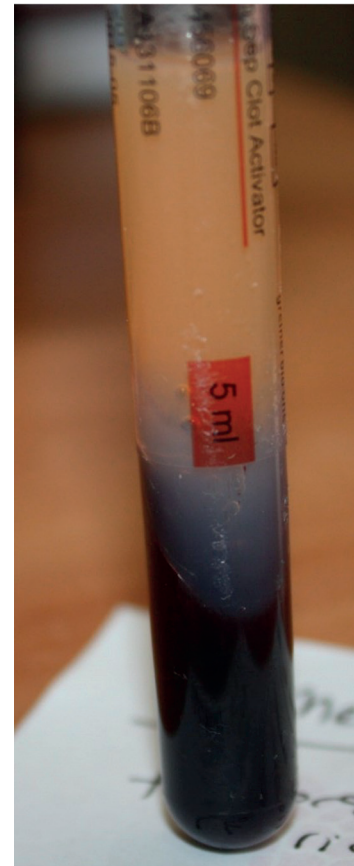


**Resim 2.** Dermiste az sayıda dev hücre içeren köpüklü histiyosit toplulukları ve etrafında sinir lifleri (H&E, x10)

(Resim 3). Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyi saptanamadı. Serum yüksek lipid düzeyleri izlenen hastamız klinik ve histopatolojik bulguları ile ksantom ile uyumlu olarak değerlendirilerek antihiperlipidemik tedavi açısından iç hastalıkları-endokrinoloji bölümüne yönlendirildi.

## Tartışma

Ksantomlar çeşitli lipidlerin, deride ve tendonlarda anormal olarak depolanmasıyla oluşan, klinikte tipik olarak sarı-turuncu renkte, makül, papül, plak ve nodüllerle karakterize lezyonlardır. Sıklıkla altta yatan bir primer veya sekonder lipid metabolizma bozukluğunun belirtisi olarak ortaya çıkarlar ancak nadiren normolipidemik kişilerde de görülebilirler (2). Klinik görünüm ve yerleşim yeri esas alınarak yapılan sınıflandırmada ksantelezma, erüptif, tendinöz, tüberöz, palmar normolipemik diffüz yassı ksantomlar şeklinde farklı gruplara ayrılmıştır (1,2). Histopatolojik incelemede sitoplazmalarında lipid biriken makrofajlardan oluşan köpüksü hücrelerin görülmesi ksantom tanısında ana bulgudur (1). Farklı tip lipoproteinlerin farklı tip ksantomları oluşturması nedeniyle ksantomların tipi hiperlipoproteinlerin tipi konusunda



**Resim 3.** Hastanın serumunun santrifüj edilmesinden sonra lipid kısmının bir tabaka oluşturduğu izlenmektedir

önemli ipuçları verebilir. Ksantomların tanınması altta yatan sistemik hastalığın tanınması ve tedavisi açısından kritik öneme sahiptir. Lezyonlar LDL reseptör genindeki mutasyona bağlı olarak kalıtsal olarak görülebileceği gibi çeşitli primer genetik hastalıklar, diyabet, obstrüktif karaciğer hastalıkları, tiroid hastalıkları, böbrek hastalıkları ve pankreatit gibi sekonder durumlar ksantom oluşumuyla sonlanan hiperlipidemiye sebep olabilmektedir (3-5). Ksantom oluşumunun erken döneminde lipid dağılımındaki bozukluk düzeltilirse, ksantomlar kendini sınırlayıp gerileyebilirken, geç dönemlerde kalıcı olabilirler (3,4).

Tüberöz ksantomlar sıklıkla diz, dirsek gibi eklemler üzerine yerleşen, düz veya yüzeyden hafif kabarık, gruplaşma eğilimi gösteren, sarımsı, ağrısız, nodüllerle karakterize lezyonlardır. Lezyonlar genellikle yavaş gelişirler ve zamanla birleşerek, kalıcı olma eğilimi gösterirler (1). Lezyonlar genellikle el ve ayak parmak eklemleri üzerinde, daha az sıklıkta yüz, göz kapakları, aksilla ve inguinal kıvrım veya kalça yerleşimli görülebilirler. Yeni lezyonlar genellikle sarı renkli ve eritemli iken, eski lezyonlar fibrotik hale gelerek rengini kaybederler. Ailesel hiperkolesterolemi, ailesel disbetalipoproteinemi gibi kolesterol seviyelerinin arttığı primer hiperlipidemilere eşlik edebileceği gibi nadiren normolipidemik bireylerde de görülebilirler (5-7). Tüberöz ksantomda altta yatan hastalığın tedavisi ve kan lipid düzeyini düşürmek tedavide ana hedeftir (4). Literatürde uzun süreli tedavi edilmeyen bir olguda tüberöz ksantom lezyonları üzerinden yassı hücreli karsinom gelişimi bildirilmiştir (8). Bunun yanı sıra ksantomların lenfoproliferatif bozukluklarla da ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır. Ksantomlar genellikle sistemik hiperlipidemilerin göstergesi olup nadir formları bulunmaktadır. Bu formlarda özellikle sistemik komplikasyonların erken dönemde önlenmesi amacıyla ayrıntılı bir araştırma yapılmalıdır.

## Etik

**Hasta Onayı:** Hastadan fotoğraf ve biyopsi işlemi için bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.T., E.Z., N.A., Konsept: A.S.K., T.K.U., E.Ö., N.A., Dizayn: A.S.K., T.K.U., E.Ö., N.A., Veri Toplama veya İşleme: A.S.K., T.K.U., M.T., E.Z., E.Ö., N.A., Analiz veya Yorumlama: A.S.K., T.K.U., M.T., E.Z., B.C.K., Literatür Arama: A.S.K., T.K.U., B.C.K., Yazan: T.K.U.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

## Kaynaklar

1. Massengale WT, Nesbitt LT. Xanthomas. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. Dermatology. 2nd ed. New York: Mosby; 2008: 1411-1419.
2. Serel S, Emiroğlu M, Ersöz S. Xanthomas: is excision really necessary? Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2003; 56: 45-50.
3. Parker F. Xanthomas and hyperlipidemias. J Am Acad Dermatol 1985; 13: 1-30.
4. James WD, Berger TG, Elston DM. Errors in metabolism. Andrews' diseases of the skin. 2006: 530-536.
5. Kong MX, Zhang Q, Cao L, Zhao C, Ru GQ, Bi Q. Familial hypercholesterolaemia with tuberous and tendinous xanthomas: case report and mutation analysis. Clin Exp Dermatol 2015; 40: 765-769.
6. Rachadi H, Ramli I, Touzani A, Hassam B, Ismaili N. Xanthomes tubéreux de présentation spectaculaire révélant une hypercholestérolémie familiale homozygote [Spectacular presentation of tuberous xanthomas revealing a homozygous familial hypercholesterolemia]. Presse Med 2016; 45: 269-271.
7. Akpınar TS, Kose M, Emet S. A rare manifestation of tuberous xanthomas. J Gen Intern Med 2015; 30: 691.
8. Sancheti K, Das A, Podder I, Mohanty S, Gharami RC, Jash PK. Squamous cell carcinoma developing in a long-standing case of tuberous xanthoma: an incident unreported hitherto. Indian Dermatol Online J 2015; 6: S5-S8.