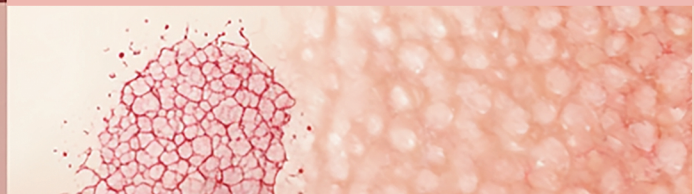
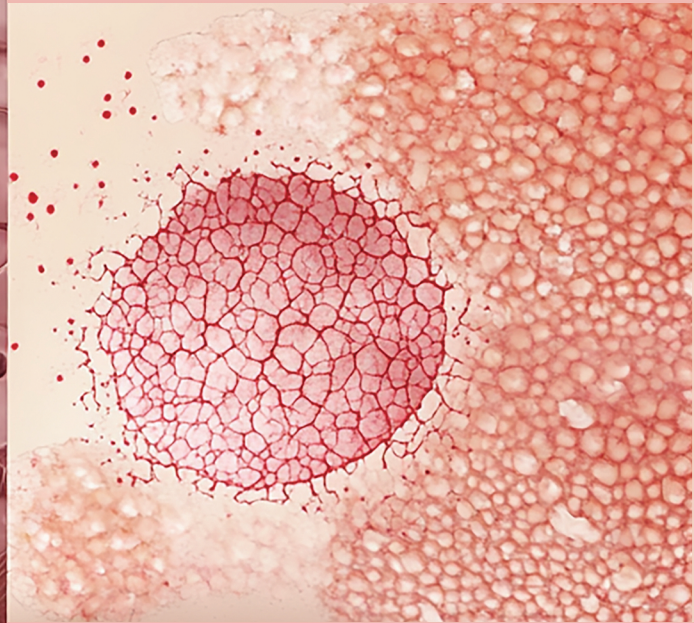
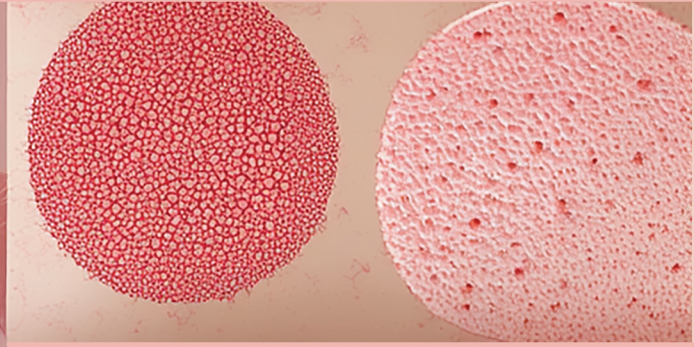
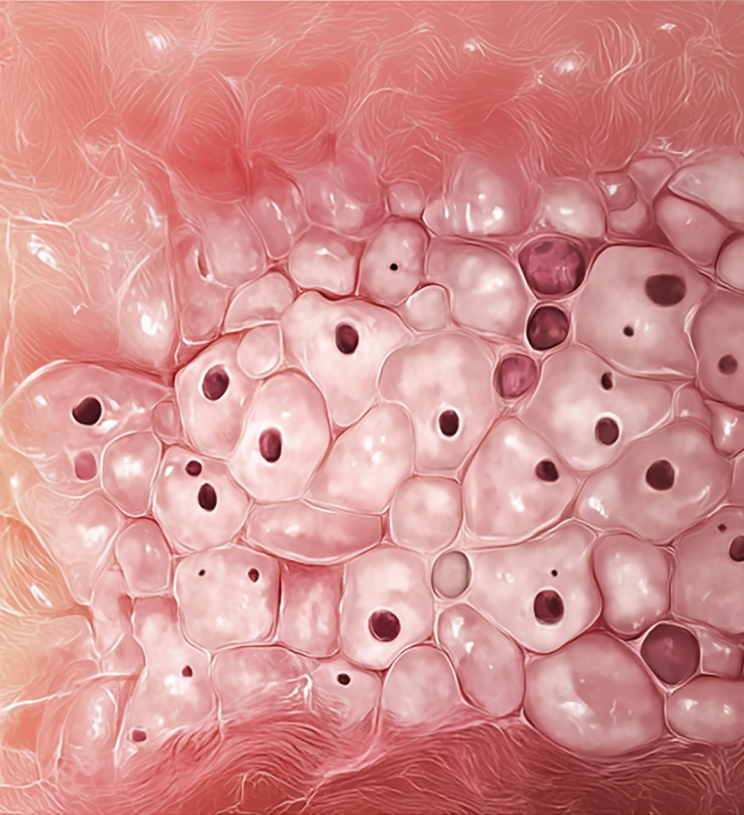




GERİATRİK DERMATOLOJİK TEDAVİ

Editör: Prof. Dr. Ümit TÜRSEN



**İstanbul
Tıp Kitabevi**



GERİATRİK DERMATOLOJİK TEDAVİ

Editör

Prof. Dr. Ümit Türsen

Editör Yardımcıları

Serkan Yazıcı

Özge Zorlu

Abdullah Demirbaş

Berna Solak

Andaç Salman

Selami Aykut Temiz

İsa An

Özge Karstarlı

Seçil Vural

İSTANBUL TIP KİTABEVİ



TÜRM DERMATOLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI No:11

ISBN: 978-625-5967-34-3

Basım Tarihi: İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 18.03.2025

Kitabı hazırlayanlar ve yayıncı sarf malzeme, ilaç seçimi ve ilaç dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde kabul edilen standartlara ve klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirdiği için, ilaç prospektüslerinde yer alan doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Bu durum özellikle yeni ve az kullanılan ilaçlar için geçerlidir. Tüm ilaç tedavileri, taşıdığı riskler ve beklenen yarar ışığında, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kitabın amacı güncel bilgilerin aktarılması olup, verilen bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmamaktadır. Öneri niteliğinde olan bilgiler, ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak olan işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmelidir.

Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Türk Dermatoloji Derneği, Editörler, Yönetim Kurulu ve Yayıncı kitaptaki hatalardan veya bilgilerin kullanımından doğacak olan sonuçlarından dolayı sorumluluk kabul etmez.

Tüm hakları saklıdır.

Bu kitabın hiçbir bölümü Türk Dermatoloji Derneği'nden yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotoğraf olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

Yayınevi: İstanbul Medikal Sağlık ve Yay. Hizm. Tic. Ltd. Şti
Turgut Özal Caddesi Börekçi Veli Sokak No: 4/A Fatih/İstanbul

ÖNSÖZ

Yaşlanma, insanların yaşam döngüsünün doğal bir parçası olarak, birçok fiziksel ve psikolojik değişiklikle birlikte gelir. Cilt, yaşlanmanın en belirgin belirtilerini gösteren organlarımızdan biridir. Geriyatrik bireylerin cilt sağlığı, sadece estetik bir kaygı olmanın ötesine geçerek, genel sağlık ve yaşam kalitesi üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir. Bu nedenle, dermatolojik tedavilere ilişkin bilgi ve uzmanlık, geriatri alanında çalışan sağlık profesyonelleri için kritik bir alan haline gelmiştir. “Geriyatrik Dermatolojik Tedavi” kitabı, bu bağlamda, yaşlı bireylerin dermatolojik sorunlarını kapsamlı bir şekilde ele almayı amaçlamaktadır. Kitap, yaşlılıkta sıkça karşılaşılan cilt problemleri, bu problemlerin nedenleri, tanı yöntemleri ve en güncel tedavi yaklaşımlarını içermektedir. Özellikle geriatri alanında uzmanlaşmak isteyen dermatologlar, hekimler, hemşireler ve diğer sağlık profesyonelleri için değerli bir kaynak olma niteliğindedir. Bu kitapta yer alan bilgiler, farklı uzmanlık alanlarından gelen akademik katkılarla zenginleştirilmiş ve güncel literatür taramalarıyla desteklenmiştir. Nihai olarak, bu eser; yaşlı bireylerin dermatolojik sağlıklarını koruma, geliştirme ve tedavi etme konusundaki bilgi boşluklarını doldurmayı hedeflemektedir. Yazarlar, bu değeri yüksek kaynağın, geriyatrik dermatolojik tedavi alanında yeni bir referans noktası olacağına inanmakta ve ummaktadır. Unutulmamalıdır ki, yaşlılık yalnızca bir dönem değil, aynı zamanda yaşamın her aşamasında saygı ve özen göstermemiz gereken bir süreçtir. Kitabın her sayfasının, okuyuculara faydalı olmasını ve gittikçe sayısı artan geriatri hastaları için daha iyi bakım sağlamada bir ilham kaynağı olmasını umuyoruz.

Editör
Ümit Türsen

YAZARLAR KURULU

Uzm. Dr. Merve Akbay

Medicana İnternational, Dermatoloji Bölümü,
Beylikdüzü, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Selen Taner Akbay

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Hatay

Uzm. Dr. Ecem Akçay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir
Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Araş. Gör. Dr. Meryem Aktaş

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, İstanbul

Prof. Dr. Aslı Aksu

SBÜ, Şişli Hamidiye Etfal Suam,
Dermatoloji AD, İstanbul

Doç. Dr. İsa An

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve
Zührevi Hastalıklar Kliniği, Şanlıurfa

Doç. Dr. Volkan Atmış

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Geriatri Bilim Dalı, Ankara

Doç. Dr. Erhan Ayhan

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Diyarbakır

Dr. Öğr. Üyesi Özge Sevil Karstarlı Bakay

Pamukkale Üniversitesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Denizli

Prof. Dr. Kansu Büyükaşar

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tibbi Farmakoloji AD, Mersin

Dr. Öğr. Üyesi Nazlı Caf

Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar AD

Dr. Öğr. Üyesi Özlem Akın

Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul

Dr. Çelebi Çelik

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tibbi Farmakoloji AD, Mersin

Dr. Öğr. Üyesi Tubanur Çetinarslan

Manisa Celal Bayar Üniversitesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Manisa

Doç. Dr. Nurşad Çıfci

Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Dermatoloji AD, Kocaeli

Araş. Gör. Dr. Ayşe Türkmen Dedeoğlu

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Patoloji AD, Mersin

Uzm. Dr. Gizem Demir

Amerikan Tıp Merkezi,
Dermatoloji Bölümü, İstanbul

Arş. Gör. Batuhan Mustafa Demir

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Bursa

Doç. Dr. Abdullah Demirbaş

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Kocaeli

Araş. Gör. Dr. Hanife Uçgun Demirtaş

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Necmettin
Erbakan Üniversitesi Hastanesi, Deri ve Zührevi
Hastalıkları AD, Konya

Prof. Dr. Deniz Demirseren

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir
Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Özer Dursun

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, Mersin

Dr. Öğr. Üyesi Pınar Dursun

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, Mersin

Prof. Dr. Recep Dursun

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Necmettin
Erbakan Üniversitesi Hastanesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Konya

Araş. Gör. Dr. Sevdâ Edis

Pamukkale Üniversitesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Denizli

Doç. Dr. Sevil Savaş Erdoğan

Nişantaşı, İstanbul

Sevilay Ertürk

Arsuz Devlet Hastanesi,
Dermatoloji Bölümü, Hatay

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Esen

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Diyarbakır

Dr. Öğr. Üyesi Arzu Ferhatosmanoğlu

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Trabzon

Uzm. Dr. Özlem Devran Gevher

Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Şanlıurfa

Uzm. Dr. Oğuzhan Gümüştubuk

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Geriatrı Bilim Dalı

Prof. Dr. Filiz Cebeci Kahraman

SBÜ Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Üsküdar, İstanbul

Prof. Dr. Yasemin Yuyucu Karabulut

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Patoloji AD, Mersin

Uzm. Dr. Kadir Kaya

Özel Bağlar Hastanesi, Deri ve Zührevi
Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır

Araş. Gör. Bengisu Meral Ketenci

Pamukkale Üniversitesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Denizli

Prof. Dr. Zekayi Kutlubay

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, İstanbul

Araş. Gör. Dr. Muhammed Ali Mergen

Manisa Celal Bayar Üniversitesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Manisa

Uzm. Dr. Adil Özcanlı

Koç Üniversitesi Dermatoloji Bölümü, İstanbul

Araş. Gör. Dr. Kaan Mert Özel

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Bursa

Dr. Öğr. Üyesi Elif Cömert Özer

Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, İstanbul

Uzm. Dr. Defne Özkoca

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, İstanbul

Doç. Dr. Murat Öztürk

Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Van

Doç. Dr. Elif Demirci Saadet

Medicana Ankara Hastanesi, Atılım Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD, Ankara

Doç. Dr. Andaç Salman

Acıbadem Üniversitesi Mehmet Ali Aydınlar Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Özlem Aptı Sengkioun

Acıbadem Üniversitesi Mehmet Ali Aydınlar Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, İstanbul

Araş. Gör. Dr. Semanur Çakır Serinbaş

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi
Hastalıkları AD, Kocaeli

Uzm. Dr. Suat Sezer

Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Dermatoloji Bölümü, Batman

Doç. Dr. Berna Solak

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, Sakarya

Uzm. Dr. Gül Şekerlisoy Tatar

LIV Hospital, Dermatoloji Bölümü, Samsun

Araş. Gör. Fatma Selcen Hoşgören Tekin

Sultanbeyli Devlet Hastanesi
Dermatoloji Bölümü, İstanbul

Doç. Dr. Selami Aykut Temiz

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Necmettin
Erbakan Üniversitesi Hastanesi, Deri ve Zührevi
Hastalıkları AD, Konya

Doç. Dr. Erdinç Terzi

Özel Yıldırım Doruk Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği, Bursa

Uzm. Dr. Mustafa Tümtürk

Harbiye, Abdi İpekçi Cd., 34000 Şişli/İstanbul

Prof. Dr. Ümit Türsen

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, Mersin

Uzm. Dr. Sibel Yıldız

Necmettin Erbakan Üniversitesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Konya

Doç. Dr. Seçil Vural

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, İstanbul

Uzm. Dr. Elif Irmak Yazıcı

Bursa Şehir Hastanesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği

Doç. Dr. Serkan Yazıcı

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Bursa

Uzm. Dr. Sera Nur Yücesoy Temiz

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi,
Dermatoloji ABD, İstanbul

Dr. Öğr. Üyesi Özge Zorlu

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Tekirdağ

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1. Dünyada Toplumsal Yaşlanma	1
Özge Zorlu	
Bölüm 2. Yaşlanma, Kırılgnlık ve Metabolik Değişiklikler.....	5
Oğuzhan Gümüşçubuk, Volkan Atmış	
Bölüm 3. Uzun Dönem Bakımda ve Yaşlı Bakım Merkezlerindeki Dermatolojik Sorunlar ve Tedavi	13
Özge Zorlu	
Bölüm 4. Yaşlılarda Deri Hastalıkları	21
Özge Zorlu	
Bölüm 5. Geriatrik Hastalarda Saç ve Saçlı Deri Hastalıkları	27
Sera Nur Yücesoy, Zekayi Kutlubay	
Bölüm 6. Yaşlı Bireylerde Bacak, Ayak ve Tırnak Hastalıklar	35
Nazlı Caf, Ümit Türsen	
Bölüm 7. Yüzeyel Fungal Enfeksiyonlar	47
Mustafa Esen, İsa An	
Bölüm 8. Parazitik Deri Enfeksiyonları.....	57
Murat Öztürk, İsa An	
Bölüm 9. Yaşlılarda (Geriatrik Popülasyonda) Otoimmün Büllöz Hastalıklar	65
Abdullah Demirbaş, Semanur Çakır Serinbaş	
Bölüm 10. Deride Advers İlaç Reaksiyonlar	75
Selen Taner Akbay, Ümit Türsen	
Bölüm 11. Geriatrik Hastalarda Bacak Ülserleri.....	83
T. Ecem Akçay, Deniz Demirseren	
Bölüm 12. Atopik Dermatit ve Diğer Dermatitler	93
Elif Cömert Özer, Andaç Salman	
Bölüm 13. Ürtiker.....	107
Selcen Hoşgören Tekin, Andaç Salman	
Bölüm 14. Psoriasis	125
Özge Sevil Karstarlı Bakay, Sevda Edis	
Bölüm 15. Yaşlılarda Kaşıntı	131
Özlem Akın Çakıcı, Andaç Salman	

Bölüm 16. Liken Planus.....	141
<i>Erdiç Terzi</i>	
Bölüm 17. Liken Sklerozus.....	157
<i>Erdiç Terzi</i>	
Bölüm 18. Geriatrik Populasyonda Diyabetin Sa ve Tırnak Bulguları.....	169
<i>Filiz Cebeci Kahraman, Sevil Savaş Erdoğan</i>	
Bölüm 19. Geriatrik Hastalarda Diyabetin Deri Bulguları.....	179
<i>Filiz Cebeci Kahraman, Nurşad ifti</i>	
Bölüm 20. Melanom Dışı Deri Kanserleri: Geriatrik Hastalarda Yönetim ve Tedavi	189
<i>Berna Solak</i>	
Bölüm 21. Melanom: Geriatrik Hastalarda Yönetim ve Tedavi	195
<i>Berna Solak</i>	
Bölüm 22. Kutanoz T Hücreli Lenfomalar: Geriatrik Hastalarda Yönetim ve Tedavi	199
<i>Berna Solak</i>	
Bölüm 23. Premalign Deri Tümörleri: Geriatrik Hastalarda Yönetim ve Tedavi	207
<i>Berna Solak</i>	
Bölüm 24. Paraneoplastik Dermatozlar	215
<i>Batuhan Mustafa Demir, Serkan Yazici</i>	
Bölüm 25. Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar.....	223
<i>Murat Öztürk, İsa An</i>	
Bölüm 26. Deri Enfeksiyonları	229
<i>Erhan Ayhan, İsa An</i>	
Bölüm 27. Geriatrik Populasyonda Bağ Doku Hastalıkları, Behçet Hastalığı ve Diğer Vaskülitler	239
<i>Defne Özkoca, Seçil Vural</i>	
Bölüm 28. Geriatrik Populasyonda Kozmetik Uygulamalar.....	247
<i>Haniğe Uçgun Demirtaş, Selami Aykut Temiz, Recep Dursun</i>	
Bölüm 29. Antihistaminikler	259
<i>Özlem Apti Sengkioun, Andaç Salman</i>	
Bölüm 30. Topikal ve Sistemik Steroidler.....	265
<i>Gizem Demir, Andaç Salman</i>	
Bölüm 31. Geriatrik Populasyonda Topikal ve Sistemik Retinoidler	273
<i>Merve Akbay, Sevilay Ertürk</i>	
Bölüm 32. Topikal ve Sistemik Antibiyotikler	285
<i>Özlem Devran Gevher, İsa An</i>	
Bölüm 33. Topikal ve Sistemik Antiviraller	295
<i>Kadir Kaya, İsa An</i>	
Bölüm 34. Topikal ve Sistemik Antifungaller	301
<i>Mustafa Esen, İsa An</i>	
Bölüm 35. Siklosporin	313
<i>Suat Sezer</i>	
Bölüm 36. Metotreksat	321
<i>Özge Sevil Karstarlı Bakay</i>	
Bölüm 37. Geriatrik Hasta Grubunda Biyolojik Ajanlar.....	327
<i>Özge Sevil Karstarlı Bakay, Bengisu Meral Ketenci</i>	
Bölüm 38. Küçük Moleküller.....	337
<i>Meryem Aktaş, Andaç Salman</i>	

Bölüm 39. Geriatrik Popülasyonda Uv (Ultraviyole), Pdt (Fotodinamik Tedavi) ve Ebds (Enerji Bazlı Cihazlar)	345
<i>Hanife Uçgun Demirtaş, Selami Aykut Temiz</i>	
Bölüm 40. Kriyoterapi ve Elektrocerrahi	357
<i>Sibel Yıldız, Selami Aykut Temiz</i>	
Bölüm 41. Dermatocerrahi	363
<i>Sibel Yıldız, Selami Aykut Temiz</i>	
Bölüm 42. Geriatrik Popülasyonda Aşılama & Deri Testleri.....	371
<i>Adil Özcanlı, Seçil Vural</i>	
Bölüm 43. Nutrisyonel Dermatolojik Hastalıklar	377
<i>Elif Irmak Yazıcı, Serkan Yazıcı</i>	
Bölüm 44. Alzheimer Hastalığı, Demans ve Diğer Serebrovasküler Problemlerde Deri Problemleri.....	389
<i>Elif Demirci Saadet</i>	
Bölüm 45. Yaşlılıkta İlaç Metabolizmasında Görülen Değişiklikler.....	395
<i>Kansu Büyükaşar, Çelebi Çelik</i>	
Bölüm 46. Dermatolojide Geriatrik Farmakoterapi ve İstenmeyen İlaç Etkileşimleri	405
<i>Arzu Ferhatosmanoğlu, Serkan Yazıcı</i>	
Bölüm 47. Yaşlı Hasta Popülasyonunda (Geriatrik Hastalarda) Cilt Lezyonlarında İzlenen Patolojik Bulgu	411
<i>Ayşe Türkmen Dedeoğlu, Yasemin Yuyucu Karabulut</i>	
Bölüm 48. Geriatrik Dermoskopi	441
<i>Muhammed Ali Mergen, Tubanur Çetinarslan</i>	
Bölüm 49. Geriatrik Hastalarda Psikodermatolojik Yaklaşımlar	453
<i>Gül Şekerlisoy Tatar, Aslı Aksu</i>	
Bölüm 50. Geriyatrik Periorbital Dermatozlar ve Tedavi	457
<i>Pınar Dursun, Özer Dursun</i>	
Bölüm 51. Geriatrik Dermatolojinin Geleceği	469
<i>Kaan Mert Özel, Serkan Yazıcı</i>	
Bölüm 52. Geriatrik Dermatolojide Yapay Zekanın Yeri	475
<i>Uzm. Dr. Mustafa Tümtürk</i>	

Dünyada Toplumsal Yaşlanma

Özge Zorlu

Özet

Günümüzde, 65 yaş ve üzeri kişiler yaşlı nüfus olarak adlandırılmaktadır. Azalan doğurganlık ve artan yaşam beklentisi, tüm ülkelerde nüfusun yaşlanmasına yol açmıştır. Yaşlı nüfusun 2050 yılına kadar yaklaşık iki katına çıkacağı tahmin edilmektedir. Yaşlı bireylerde aynı anda farklı rahatsızlık ve hastalıklar bir arada görülme eğilimindedir. Önümüzdeki on yıl “Sağlıklı Yaşlanma On Yılı” olarak adlandırılmıştır ve Dünya Sağlık Örgütü bu amaçla eylemler belirlemiştir. Bu bölüm, dünya genelindeki toplumsal yaşlanmaya genel bir bakış sağlamayı amaçlamaktadır.

Dünyada Toplumsal Yaşlanma

Yaşlanma kaçınılmaz bir süreçtir ve genellikle kronolojik yaşa göre ölçülür. Yaşlanmaya ilgi antik çağlara dayanır. Romalı bir politikacı ve hatip olan Cicero, yaşlılık yükünü hafifletmek için MÖ 44’te “De Senectute” (Yaşlılık Üzerine) adlı eserini yazmıştır. Bu eserde Cicero, yaşlılıkta sağlık ve canlılığı koruma konusunda fikirler vermektedir.¹

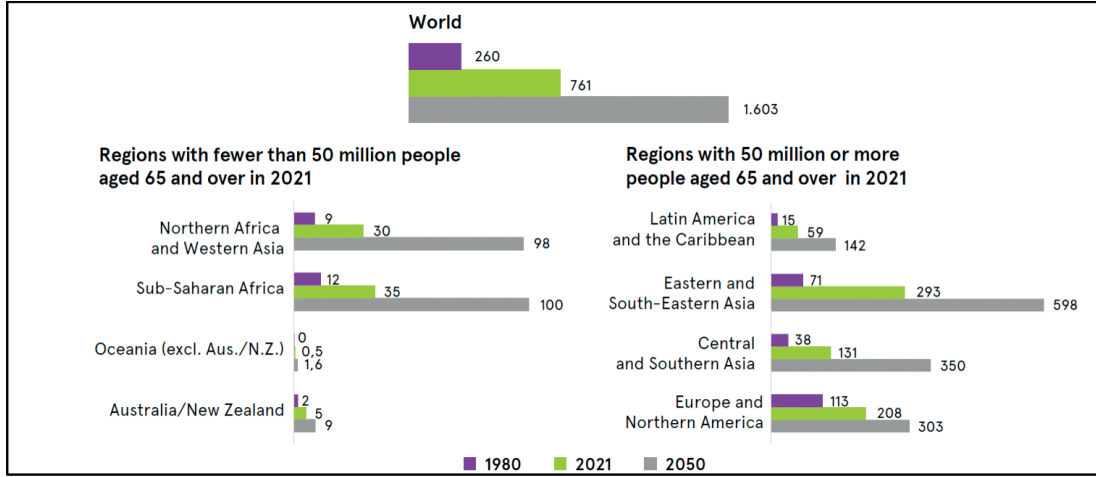
Genetik, yaşam tarzı ve genel sağlıktaki farklılıklar nedeniyle, yaşlanma toplum genelinde aynı değildir.² Biyolojik yaşlanma, zaman içinde çok çeşitli moleküler ve hücrel hasarların birikmesinden kaynaklanır ve fiziksel ve mental kapasitede kademeli bir azalmaya, hastalık riskinde artışa ve nihayetinde ölüme yol açar. Bu değişiklikler doğrusaldır ve sürekli değişlidir. Bu nedenle kronolojik yaş, ‘yaşlı insan-

lar’ arasında gözlemlenen heterojenliği yakalamada başarısız olur.³ Yine de günümüzde, 65 yaş ve üzeri kişiler yaşlı nüfus olarak adlandırılmaktadır.

Bir ülkenin nüfus dağılımının daha ileri yaşlara doğru kayması, toplumsal yaşlanma olarak isimlendirilmektedir. Artan yaşam beklentisi ve azalan doğurganlık oranları, dünya genelinde hızlı bir toplumsal yaşlanmaya yol açmıştır. 1950’de hiçbir ülke nüfusunun %11’den fazlası 65 yaş ve üzeri değilken, 2000 yılında en yüksek oran %18’di. Bununla birlikte, bu artış eğiliminin önümüzdeki on yıllarda daha da artması beklenmektedir.⁴

Toplumsal yaşlanma tüm ülkeleri etkiliyor. Birleşmiş Milletler’in 2023 Dünya Sosyal Raporu’na göre, 65 yaş ve üzeri insanların sayısının, 2021 (761 milyon) yılına göre 2050’de (1,6 milyar) iki katından fazla artması beklenmektedir (Şekil 1). Seksen yaş ve üzeri nüfus ise daha da hızlı büyümekte olup 2021’de 155 milyondan 2050’de 459 milyona çıkması öngörülmektedir. 2021’de 10 kişiden 1’i olan 65 yaş ve üzeri grubun 2050’de dünya çapında 6 kişiden 1’ini oluşturacağı öngörülmektedir.⁵

Toplumsal yaşlanma, gelişmiş ülkeler için uzun yıllardır devam eden bir durum olsa da, günümüzde, birçok düşük ve orta gelirli ülkenin nüfusu hızla yaşlanmayla karşı karşıyadır. Bu nedenle, Dünya’nın en yaşlı ülkelerinin dağılımı değişmektedir. Bölgeler arasında, Avrupa ve Kuzey Amerika, bir arada, en yüksek yaşlı nüfus oranına sahiptir. Ülkeler arasında ise Japonya, İtalya ve Finlandiya en yaşlı nüfusa



Şekil 1. Dünya ve bölgelere göre 1980, 2021 ve 2050 yıllarında 65 yaş ve üstü insanların sayısı (milyon olarak).⁵

Kaynak: United Nations, World Social Report 2023: leaving no one behind in an ageing world.⁵

sahiptir. Öte yandan, Birleşmiş Milletler verilerine göre, Kuzey Afrika ve Batı Asya ile Sahra Altı Afrika'nın önümüzdeki üç dekada 65 yaş ve üzeri kişi sayısında en hızlı büyümeye sahip olması beklenmektedir (Şekil 1) (Tablo 1).⁵

OECD (Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü) verilerine göre, 38 OECD ülkesinde nüfusun yaklaşık %18'i 65 yaş ve üzerindedir.⁶ Toplumsal yaşlanma hızı, OECD ülkeleri arasında değişmektedir. Japonya

son otuz yıldır hızlı yaşlanmasına rağmen, önümüzdeki yıllarda OECD üye ülkeleri arasında en hızlı toplumsal yaşlanma Kore'de bekleniyor. OECD üyesi olmayan ülkelerde ise, Brezilya ve Çin'in önümüzdeki dekadlarda hızlı yaşlanması beklenen ülkeler olduğu tahmin edilmektedir (Şekil 2).⁷

Erkeklerden daha uzun yaşam beklentisi nedeniyle, kadınlar yaşlı nüfusun çoğunluğunu oluşturma eğilimindedir. Erkeklerin yaşam beklentisinin kade-

Tablo 1. 1980, 2021 ve 2050'de en fazla 65 yaş ve üzeri nüfusa sahip ülke ve bölgeler. (2021 ortalarına kadar nüfusu 90.000 veya daha fazla olan ülkeler ve bölgeler için)⁵

Sıra	1980		2021		2050	
	Ülke/Bölge	≥ 65 yaş (%)	Ülke/Bölge	≥ 65 yaş (%)	Ülke/Bölge	≥ 65 yaş (%)
1	İsveç	16.3	Japonya	29.8	Çin, Hong Kong, özel idari bölgeler	40.6
2	Almanya	15.7	İtalya	23.7	Güney Kore	39.4
3	Avusturya	15.4	Finlandiya	22.9	Japonya	37.5
4	Birleşik Krallık	14.9	Portekiz	22.6	İtalya	37.1
5	Norveç	14.8	Yunanistan	22.5	İspanya	36.6
6	Belçika	14.4	Bulgaristan	22.4	Çin, Tayvan	35.3
7	Danimarka	14.4	Porto Riko	22.4	Yunanistan	34.8
8	Fransa	14.0	Almanya	22.2	Portekiz	34.5
9	İsviçre	13.8	Martinik	22.1	Singapur	34.2
10	Lüksemburg	13.6	Hırvatistan	22.0	Kuveyt	33.6

Kaynak: United Nations, World Social Report 2023: leaving no one behind in an ageing world.⁵



Şekil 2. 2021 ve 2050'de 65 yaş ve üstü ile 80 yaş ve üstü nüfus payları.⁷

Kaynak: OECD Demographic trends, Health at a Glance 2023.⁷

meli olarak kadınlarınkine yaklaşması öngörüldüğünden, yaşlı nüfus içindeki kadın hakimiyeti önümüzdeki dekadlarda kademeli olarak azalacaktır.⁵

Yaşlı bireylerde aynı anda farklı rahatsızlıklar ve hastalıklar bir arada görülme eğilimindedir. Diğer taraftan, tek tip bir yaşlı insan yoktur. Başka bir deyişle, her yaşlı insan benzer veya eşit zihinsel veya fiziksel aktiviteye sahip değildir. Seksen yaşında bir kişi, 65 yaşından küçük bir kişiyle benzer veya daha iyi zihinsel veya fiziksel kapasitelere sahip olabilir. Bunun tersi de geçerlidir. Bu nedenle, yaşlı bakımı, yaşlı insanların geniş spektrumlu deneyimlerini ve ihtiyaçlarını ele almalıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımına göre, "sağlıklı yaşlanma", yaşlılıkta refahı sağlayan işlevsel yeteneği geliştirme ve sürdürme sürecidir.^{8,9} Genetik, cinsiyet, etnik köken, sosyokültürel faktörler, fiziksel ve sosyal çevre sağlıklı yaşlanmayı etkileyebilir, sağlıkta eşitsizliklere yol açabilir ve yaşlı insanlar arasındaki farklılıkların nedeni olabilir¹⁰

Toplum yaşlanması ile yaşam kalitesi önemli bir sorun haline gelmektedir. 2016 yılında DSÖ tarafın-

dan yaşlanma ve sağlık için küresel bir strateji (2016-2020) ve eylem planı geliştirildi.¹¹ Daha sonra, DSÖ, "Sağlıklı Yaşlanma On Yılı" olarak isimlendirilen 2021-2030 döneminin hedefleri için somut eylemler belirledi.¹² Ana amaç, yaşa ve yaşlı ayrımcılığına yönelik tutumları değiştirerek sağlık eşitsizliklerini azaltmak ve yaşlıların yaşamlarını iyileştirmektir. Yaşlıların yeteneklerinin geliştirilmesi; kişi merkezli entegre bakım, yaşlılara duyarlı birincil sağlık hizmetleri ve kaliteli uzun vadeli bakım sağlanması hedeflenmiştir.

Yaşla birlikte katarakt, kas-iskelet ağrısı, işitme kaybı, metabolik sorunlar, idrar kaçırma, depresyon veya cilt rahatsızlıkları gibi birçok sağlık sorunu ortaya çıkar. Artan geriatrik popülasyonun bir sonucu olarak, dermatologlar da yaşla birlikte artan şikayetleri olan veya yeni oluşumlar gösteren çok daha fazla geriatrik hastayla karşılaşacaktır. Yaşlı insanlarda sıklıkla kseroz, pruritus, dermatit, enfeksiyonlar, cilt ülserleri veya neoplazmalar gibi cilt hastalıkları görülmektedir. Ancak, ciltte yaşa bağlı değişiklikler nedeniyle, bazen klinik bulgular yanıltıcı olabilmek-

tedir. Ayrıca, bu yaş grubunda çeşitli sistemik hastalıkların bir arada görülmesi ve polifarmasi cilt hastalıklarının tedavisinde zorluklar oluşturmaktadır.

Yaşam süresinin uzaması ve yaşlı nüfusun oranının artması nedeniyle bu yaş grubunda cilt bakımı, cilt hastalıklarının önlenmesi ve tedavisi konusunda yeni rehber ve önerilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Cicero MT. *De Senectute*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1923.
2. Levine ME. Modeling the rate of senescence: can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(6):667-74.
3. World Health Organization. *Aging and Health*. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. (accessed 2024-07-22)
4. United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. *World population ageing: 1950-2050*. New York; United Nations: 2001.
5. United Nations Department of Economic and Social Affairs. *An Ageing World*. In: *World social report 2023 : leaving no one behind in an ageing World*. United Nations, 2023. p. 17-34.
6. World Bank Group DataBank. *World Development Indicators*. Available from: <https://databank.worldbank.org/reports.aspx?source=2&series=SP.POP.65UP.TO.ZS&country=OED#>. (accessed 2024-07-23)
7. OECD. *Demographic trends*. In: *Health at a Glance 2023: OECD Indicators*. Paris; OECD Publishing: 2023. <https://doi.org/10.1787/7a7afb35-en>.
8. Michel JP, Sadana R. "Healthy Aging" Concepts and Measures. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(6):460-4.
9. Fallon CK, Karlawish J. Is the WHO Definition of Health Aging Well? Frameworks for "Health" After Three Score and Ten. *Am J Public Health*. 2019;109(8):1104-6.
10. Rudnicka E, Napierała P, Podfigurna A, Męczekalski B, Smolarczyk R, Grymowicz M. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*. 2020;139:6-11.
11. World Health A. *The Global strategy and action plan on ageing and health 2016–2020: towards a world in which everyone can live a long and healthy life*. Geneva: World Health Organization; 2016.
12. World Health Organization. *UN Decade of Healthy Ageing: Plan of Action 2021-2030*. <https://www.who.int/publications/m/item/decade-of-healthy-ageing-plan-of-action> (accessed 2024-07-23).

Yaşlanma, Kırılganlık ve Metabolik Değişiklikler

Oğuzhan Gümüşçubuk, Volkan Atmış

Giriş

Yaşlanma Nedir?

Yaşlanma, zamanla çeşitli biyolojik, fizyolojik ve işlevsel değişikliklerin birikmesiyle oluşan uzun ve karmaşık bir süreçtir. Bu süreç, genetik faktörler, çevresel maruziyetler ve yaşam tarzı seçimleri gibi birçok değişik faktörden etkilenmektedir. Yaşlanma olgusu hücrel yaşlanma, DNA hasarı, telomer kısalması, epigenetik değişiklikler ve mitokondriyal disfonksiyon gibi çok çeşitli biyolojik mekanizmaları içeren karmaşık bir durumdur. (López-Otín ve diğerleri, 2013; Campisi ve diğerleri, 2019).

Yaşlanmanın temel özelliklerinden birini, DNA hasarının zamanla hücrelerde birikmesi oluşturur. Zamanla hücrelerde, oksidatif stres, UV ışınlarından kaynaklanan radyasyon ve replikasyon hataları gibi çeşitli durumlarla DNA hasarı oluşur. Hücrelerin bu hasarı onarma yetenekleri zamanla azalır ve bu da mutasyonların ve genomik kararsızlığın hücrelerde birikmesine neden olur (López-Otín ve diğerleri, 2013). Telomer kısalması yaşlanmanın bir diğer önemli mekanizmasıdır. Telomerler, kromozomların uçlarındaki koruyucu kapaklardır ve her hücre bölünmesinde kısalır. Telomerler kritik derecede kısa hale geldiğinde, hücreler yaşlanma veya apoptoz durumuna girer ve bu da doku işlev bozukluğuna ve yaşlanmaya katkıda bulunur (Blackburn ve diğerleri, 2006).

Epigenetik değişiklikler, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonuna yol açarak yaşlanmada

önemli bir rol oynar. Bu modifikasyonlar gen ekspresyonu modellerini değiştirebilir ve kritik hücrel süreçlerde düzensizliğine yol açabilir. Örneğin, yaşa bağlı DNA metilasyon değişiklikleri, kanser ve kardiyovasküler hastalık gibi yaşa bağlı hastalıkların gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (Jones ve diğerleri, 2015).

Mitokondriyal disfonksiyon da yaşlanmadan sorumlu önemli başka bir mekanizmadır. Mitokondri, hücrenin enerji santrali olup ATP formunda enerji üretmekten sorumludur. Yaşla birlikte mitokondriyal fonksiyon azalır ve bu da enerji üretiminin azalmasına ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin artmasına yol açar. Sonuçta bu mitokondriyal disfonksiyon, hücrel hasara yol açar ve yaşlanma sürecine katkıda bulunur (Finkel ve diğerleri, 2007).

Yaşlanma aynı zamanda kronik düşük dereceli inflamasyonla karakterize bir durumdur. Bu kalıcı inflamatuvar durumun, yaşlı hücrelerin birikimi, mikrobiyal yük ve bağışıklık fonksiyonundaki değişiklikler gibi mulifaktöriyel durumlar nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. İnflamasyon, ateroskleroz, tip 2 diyabet ve Alzheimer hastalığı gibi çeşitli yaşa bağlı hastalıklarla yakından ilişkilidir (Franceschi ve diğerleri, 2000).

Yaşlanmanın Mekanizmaları

Yaşlanmaya neden olan mekanizmaları açıklamak için birkaç teori öne sürülmüştür. Bu teoriler arasında oksidatif stres teorisi, mitokondriyal teori ve genetik ve epigenetik yaşlanma teorileri yer almaktadır.

Oksidatif stres teorisi, hücre yapılara, örneğin lipit, protein yapılar ve DNA'ya oksidatif hasarın birikmesinin yaşlanma sürecinin altında yatan ana neden olduğunu öne sürer. Reaktif oksijen türleri (ROS), normal hücre metabolizmasının yan ürünleridir ve seviyeleri yaşla birlikte artar. Zamanla, oksidatif hasarın birikmesi hücre fonksiyonu bozabilir ve yaşa bağlı hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir (Harman, 1956).

Mitokondriyal yaşlanma teorisi, mitokondriyal disfonksiyonun yaşlanma sürecindeki ana etmen olduğunu öne sürer. Mitokondri, hücreler içinde ROS'un temel kaynağıdır ve yaşla birlikte fonksiyonları azalır. Bu mitokondriyal fonksiyon azalması, enerji üretiminin azalmasına ve oksidatif stresin artmasına yol açar, bu da hücre hasara neden olabilir ve yaşlanmaya katkıda bulunabilir (Bratic & Larsson, 2013).

Genetik ve epigenetik yaşlanma teorileri, yaşlanma sürecinde genetik ve epigenetik değişikliklerin rolüne odaklanır. Mutasyonlar ve polimorfizmler gibi genetik faktörler, yaşam süresini etkileyebilir. DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu gibi epigenetik değişiklikler, gen ekspresyonunu etkileyebilir ve yaşlanma sürecine katkıda bulunabilir (Jones ve diğerleri, 2015; López-Otin ve diğerleri, 2013).

Yaşlanmanın Etkileri

Yaşlanma uzun bir süreçtir. Bu süreç bireylerin sağlığı ve hastalıklar üzerinde çok önemli ve kritik etkilere sahiptir. Bireyler yaşlandıkça, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve metabolik bozukluklar gibi çeşitli kronik durumlara daha duyarlı ve açık hale gelirler. Yaşlanmanın biyolojik mekanizmalarını anlamak, sağlıklı yaşlanmayı teşvik eden ve kronik hastalıkların birey ve topluma olan yükünü azaltan etkin tedavilerin ve veya koruyucu önlemlerin geliştirilmesi için önemlidir.

Yaşlanma üzerine yapılan son araştırmalar, DNA onarımı, mitokondriyal fonksiyon ve inflamasyon gibi yollara etki edecek potansiyel terapötik hedeflerin tanımlanmasını hedeflemektedir. Kalori kısıtlaması, farmakolojik ajanlar ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi müdahaleler, çeşitli model organizmalarda yaşam süresini uzatmada ve sağlık süresini iyileştirmede umut vaat etmiştir (Fontana ve diğerleri, 2010; Longo ve diğerleri, 2015).

Kırılganlık

Kırılganlığın Tanımı ve Önemi

Kırılganlık, insan vücudundaki birçok sistemde fizyolojik rezervlerin azalmasına bağlı olarak stres faktörlerine karşı artan duyarlılık ile tanımlanan klinik bir sendromdur. Genellikle yaşlı yetişkinlerde görülür ve düşmeler, sakatlık, hastaneye yatış ve ölüm gibi olumsuz sağlık sonuçlarıyla ilişkilidir. Kırılganlık, normal yaşlanmadan farklıdır ve aynı kronolojik yaşta bireylerde farklı düzeylerde işlevsel bozulma ile ortaya çıkabilir (Fried ve diğerleri, 2001; Rockwood ve diğerleri, 2005).

Kırılganlık, sarkopeni, malnütrisyon, bilişsel bozukluklar ve kronik hastalıklar gibi birçok faktörden oluşmaktadır. Bu, stres faktörleri bireylerin genel sağlığı ve işlevlerinde önemli düşüşlere yol açabilir. Kırılganlığı tanımlamak ve yönetmek, yaşlı yetişkinlerde yaşam kalitesini ve sağlık sonuçlarını iyileştirmek için hayati önem taşır (Fried ve diğerleri, 2001).

Kırılganlık Belirtileri ve Ölçümleri

Kırılganlık, çeşitli araçlar ve kriterler kullanılarak ölçülebilir. Fried Kırılganlık Fenotipi (FKF) ve Kırılganlık İndeksi (KI), kırılganlığı değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan iki farklı yaklaşımdır.

Fried Kırılganlık Fenotipi (FKF), kırılganlığı aşağıdaki kriterlerden üçünün veya daha fazlasının varlığına göre tanımlar:

1. İstem dışı kilo kaybı (son bir yılda ≥ 10 pound veya \geq vücut ağırlığının %5'i)
2. Kendi bildirdiği yorgunluk
3. Zayıflık (tutma gücü ile ölçülür)
4. Yavaş yürüme hızı
5. Düşük fiziksel aktivite (Fried ve diğerleri, 2001)

Bu kriterlerden bir veya ikisine uyan bireyler prefrail olarak kabul edilirken, üç veya daha fazlasına uyanlar frail olarak sınıflandırılır.

Kırılganlık İndeksi (KI), kronik hastalıklar ve laboratuvar anormallikleri gibi ek parametreleri de göz önünde bulunduran bir yaklaşımı benimser. Daha yüksek bir KI skoru, daha fazla kırılganlık ve olumsuz sağlık sonuçları riski anlamına gelir (Mitnitski ve diğerleri, 2001).

Kırılgnlığın Patofizyolojisi

Kırılgnlığın, inflamasyon, hormonal değişiklikler ve metabolik düzensizlikler gibi birçok patofizyolojik süreçten ve bu süreçlerin biriken etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Kronik inflamasyon veya inflamaging, kırılgnlığın gelişiminde önemli bir rol oynar. C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar belirteçlerin yüksek seviyeleri, yaşlı yetişkinlerde artmış kırılgnlık riski ve olumsuz sağlık sonuçları ile ilişkilidir (Ferrucci ve diğerleri, 2005). İnflamatuvar sitokinler kas katabolizmasını teşvik edebilir, bu da sarkopeniye ve işlevsel düşüşe yol açar.

Anabolik hormonlar, testosteron, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi azalmış hormon seviyeleri, kırılgnlığın gelişimine katkıda bulunur. Bu hormonal değişiklikler kas atrofisine, azalmış kemik yoğunluğuna ve bozulmuş fiziksel performansa yol açabilir (Morley ve diğerleri, 2001).

İnsülin direnci ve glikoz metabolizmasındaki değişiklikler dahil olmak üzere metabolik düzensizlikler de kırılgnlığın patofizyolojisinde rol oynar. İnsülin direnci, kas protein sentezinin bozulmasına ve artmış kas yıkımına yol açabilir, bu da sarkopeni ve kırılgnlığa katkıda bulunur (Fried ve diğerleri, 2001).

Kırılgnlığın Etkileri

Kırılgnlık, sağlık ve sağlık hizmetleri üzerinde önemli etkilere sahiptir. Kırılgn yaşlı yetişkinler, düşmeler, kırıklar, hastaneye yatış ve ölüm gibi olumsuz sonuçlar bakımından normal yaşlı bireylere göre anlamlı derecede yüksek risk altındadır. Ayrıca bu hastalarda uzun hastane kalışları, artmış sağlık maliyetleri ve azalmış yaşam kalitesi daha sık gözlenir. (Clegg ve diğerleri, 2013).

Kırılgnlığı erken tanımlamak ve doğru müdahalelerde bulunmak, sağlık sonuçlarını iyileştirebilir ve kırılgnlığın hasta ve toplum üzerindeki yükünü azaltabilir. Egzersiz programları, beslenme desteği ve kapsamlı geriyatrik değerlendirmeler hastaların fiziksel işlevini iyileştirebilir ve kırılgn yaşlı yetişkinlerdeki olumsuz sonuçları azaltmada klinisyene yardımcı olabilir (Izquierdo ve diğerleri, 2021; Landi ve diğerleri, 2018).

Metabolik Değişiklikler

Yaşlanma ve Metabolizma

Yaşlanma, bireylerdeki metabolik hızı ve harcanan enerjiyi önemli ölçüde etkiler. Bazal metabolik hızın

yaşla birlikte azalması ve enerji gereksinimlerindeki değişiklikler hastalarda kilo alımına yol açar. İnsülin direnci ve glikoz metabolizması bozuklukları yaşlılarda sıklıkla görülür. İnsülin direnci, tip 2 diyabet riskini artırırken, azalmış tiroid fonksiyonu metabolik hızı yavaşlatır (Roberts & Rosenberg, 2006).

Metabolik değişiklikler, yaşlanma sürecinde önemli bir rol oynar ve yaşlı bireylerin genel sağlığı üzerinde önemli etkilere sahiptir. Enerji metabolizmasındaki bozulmalar, sarkopeniye ve vücut yağ dağılımındaki değişikliklere katkıda bulunur. Sarkopeni, azalmış kas kütlesi ve fonksiyonu ile karakterize edilir ve bu da hastalarda azalmış fiziksel performansa ve artmış düşme riskine yol açar (Rosenberg, 1997).

Yaşla birlikte, mitokondriyal fonksiyon azalır, bu da enerji üretiminin azalmasına ve oksidatif stresin artmasına yol açar (Finkel ve diğerleri, 2007). Bu değişiklikler, yaşlılarda yaygın olan insülin direnci, tip 2 diyabet ve dislipidemi gibi metabolik bozuklukların gelişimine katkıda bulunur (Frayn, 2010).

Hormonal Değişiklikler

İnsülin direnci ve tiroid fonksiyonundaki değişiklikler, yaşlanmanın önemli hormonal etkileridir. İnsülin direnci, glikoz homeostazını bozar ve tip 2 diyabete yol açar. Azalmış tiroid hormonları, bazal metabolik hızı düşürerek kilo alımını teşvik eder. Hormonal değişiklikler ayrıca enerji dengesi, kas kütlesi ve yaşlı bireylerin genel sağlığı üzerinde önemli etkilere sahiptir (Ferrucci ve diğerleri, 2016).

Yaşlanma, östrojen ve testosteron gibi cinsiyet hormonlarındaki değişikliklerle ilişkilidir ve bu da sarkopeni ve osteoporoz gelişimine katkıda bulunur (Morley ve diğerleri, 2001). Büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyelerindeki azalma, kas erimesini ve metabolik disfonksiyonu daha da kötüleştirir (Veldhuis ve diğerleri, 2005).

Kas ve Yağ Dokusu Değişiklikleri

Yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan kas kütlesindeki kayıp metabolik sağlığı olumsuz yönde etkiler. Sarkopeni, fiziksel performansın azalmasına, düşme riskinin artmasına ve kırılgnlığa sebep olur. Karın bölgesindeki yağlanma da dahil olmak üzere yağ dokusunda oluşan değişiklikler, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar riskini artırır (Zamboni ve diğerleri, 2008).

Visseral bölgedeki yağ birikimi özellikle sistemik inflamasyon ve insülin direncine katkıda bulunan

proinflamatuvar sitokinler ve adipokinlerin üretiminin artması ile ilişkilidir ve üzerinde durulması gereken bir problemidir (Hotamisligil, 2006). Vücut kompozisyonundaki ve yağ dağılımındaki bu değişiklikler, yaşlı yetişkinlerde metabolik sendrom gelişimi için ana faktörleri oluşturur (Ford ve diğerleri, 2004).

Metabolik Disfonksiyon ve Kronik Hastalıklar

Yaşlılıkta, insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi ve abdominal obezite gibi faktörleri içeren metabolik sendromun prevalansı yüksektir. Bu sendrom bireylerde kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet riskini önemli ölçüde artırır (Ford ve diğerleri, 2004).

İnsülin direnci, yaşlı bireylerde sık görülür ve tip 2 diyabetin patogeneğinde önemli bir rol oynar. Aynı zamanda artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (DeFronzo & Tripathy, 2009). Glikoz metabolizmasının düzensizliği, nöropati, nefropati ve retinopati gibi diyabete bağlı komplikasyonların gelişimine katkıda bulunur (American Diabetes Association, 2018).

Hipertansiyon, yaşlılarda yaygın bir durumdur ve arteriyel sertlik ve endotelial disfonksiyon gibi metabolik değişiklikler tarafından şiddetlenir. Hipertansiyon, inme, miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklar için ana risk faktörüdür (Lloyd-Jones ve diğerleri, 2010).

Dislipidemi, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ve trigliserid seviyelerinin yükselmesi ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyelerinin düşmesi ile karakterizedir ve yaşlılarda sıktır. Hastalarda ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur ve koroner arter hastalığı riskini artırır (Grundy ve diğerleri, 2004).

Oksidatif Stres ve İnflamasyon

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikiminden kaynaklanan oksidatif stres, yaşlanma sürecinde ve metabolik bozuklukların gelişiminde önemli bir rol oynar. Mitokondriyal disfonksiyon, artan ROS üretiminin bir kaynağı olup hücrel hasara yol açar ve insülin direnci ve kronik inflamasyona katkıda bulunur (Finkel ve diğerleri, 2007).

Kronik düşük dereceli inflamasyon diğer bir deyişle inflamming kavramı yaşlanmanın bir özelliğidir ve metabolik disfonksiyona katkı sağlar. C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar belirteçlerin yüksek seviyeleri bireylerde insülin direnci,

metabolik sendrom ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (Franceschi ve diğerleri, 2000; Hotamisligil, 2006).

Yaşlanmış hücrelerin fazlalığı, salgılanan sitokin ve kemokinler proinflamatuvar bir ortam yaratarak inflamminge katkıda bulunurken bireylerdeki artmış adipöz doku, adipokinler ve sitokinler salgılar ve süreci kötüleştirir (Hotamisligil, 2006).

Mitokondriyal Disfonksiyon

Mitokondri, hücrenin enerji üretiminden sorumlu olan ana organeldir. Yaşlanma ile birlikte fonksiyonu azalır ve bu da ATP üretiminin azalmasına ve ROS üretiminin artmasına yol açar (Bratic & Larsson, 2013). Mitokondriyal disfonksiyon, insülin direnci ve metabolik hastalıkların gelişiminde rol oynar (Finkel ve diğerleri, 2007).

Mitokondriyal DNA (mtDNA) mutasyonlarının ve delesyonlarının birikimi, mitokondriyal biyogenezde azalma ve mitofajinin bozulması, yaşlanan hücrelerde mitokondriyal disfonksiyona katkıda bulunur. Bu değişiklikler, hücrel enerji homeostazını bozar ve oksidatif stresi artırır, bu da metabolik disregülasyonu daha da kötüleştirir (Bratic & Larsson, 2013).

Müdahale ve Yönetim Stratejileri

Beslenme ve Diyet

Anti-aging diyetleri, yaşlanma sürecini yavaşlatmayı ve yaşlı bireylerde sağlığı iyileştirmeyi amaçlar. Protein alımı, kas sağlığını korumak ve sarkopeniyi önlemek için olmazsa olmazdır. Vitamin ve mineral takviyeleri, genel sağlığı desteklemek için yaygın olarak kullanılır. Örneğin, L-karnitin takviyeleri, prefrail ve frail bireylerde fiziksel ve bilişsel fonksiyonları iyileştirebilir (Flanagan ve diğerleri, 2010).

Beslenme durumu, yaşlı bireylerin genel sağlığını ve kırılabilirlik riskini doğrudan etkiler. Malnütrisyon, kas kaybına ve artmış kırılabilirlik riskine neden olmaktadır. Beslenme müdahaleleri, kas sağlığını korumak ve yaşlı bireylerde genel sağlığı iyileştirmek için esastır (Morley ve diğerleri, 2010).

Kalorik kısıtlama (KK), yaşam süresini uzatmada ve metabolik sağlığı iyileştirmede umut vaat eden bir diyet müdahalesidir. Çeşitli organizmalarda yapılan çalışmalar, KK'nın yaşa bağlı hastalıkların başlangıcını geciktirebileceğini ve fizyolojik fonksiyonları artırabileceğini göstermiştir (Fontana ve diğerleri, 2010). İnsanlarda, orta düzeyde KK, kardiyovasküler

sağlık, insülin duyarlılığı ve inflamasyon belirteçlerinde iyileşmelerle ilişkilendirilmiştir (Civitarese ve diğerleri, 2007).

Egzersiz ve Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite, kırılgnlığı azaltmada ve yaşlı bireylerde genel sağlığı iyileştirmede en etkili müdahalelerden biridir. Direnç egzersizleri ve aerobik aktiviteler, kas kütlelerini artırır, fiziksel performansı iyileştirir ve düşme riskini azaltır. Çok bileşenli fiziksel egzersiz programları, bireysel işlevsel kapasitelere göre uyarlanarak hareketliliği artırabilir. Örneğin, VIVIFRAIL programı, yaşlı bireylerde düşme riskini azaltmak ve fiziksel fonksiyonları iyileştirmek için tasarlanmıştır (Izquierdo ve diğerleri, 2021).

Egzersiz müdahaleleri, yaşlı bireylerde kas sağlığını ve genel refahı artırmak için önemli bir strateji olarak kabul edilir. Direnç egzersizleri, kas kütlelerini ve gücünü artırarak fiziksel performansı iyileştirir ve düşme riskini azaltır (Landi ve diğerleri, 2018).

Düzenli fiziksel aktivite, yaşlılarda kas gücünü, kardiyovasküler kondüsyonu ve genel işlevsel kapasiteyi artırır (Fiatarone ve diğerleri, 1994). Egzersiz ayrıca, insülin duyarlılığı, lipid profilleri ve inflamasyon üzerinde olumlu etkiler yaparak metabolik sağlığı iyileştirir (Pedersen & Saltin, 2015).

Farmakolojik Müdahaleler

Hormon terapileri ve antioksidan takviyeleri, yaşlanma sırasında metabolik sağlığı korumak için kullanılabilir. Örneğin, testosteron replasman terapisi, yaşlı erkeklerde kas kütlelerini artırabilir ve fiziksel performansı iyileştirebilir. Antioksidanlar ve vitamin takviyeleri, oksidatif stresi azaltarak ve hücre hasarı önleyerek genel sağlığı destekler (Snyder ve diğerleri, 1999).

Farmakolojik müdahaleler, yaşa bağlı metabolik değişiklikleri yönetmek ve kronik hastalıkları önlemek için etkili olabilir. Hormon terapileri ve antioksidan takviyeleri, metabolik sağlığı korur ve yaşlı bireylerde fiziksel ve bilişsel fonksiyonları iyileştirir (Morley ve diğerleri, 2010).

Yaşlanma ile ilgili moleküler yolları hedefleyen yeni farmakolojik müdahaleler arasında, yaşlı hücreleri seçici olarak ortadan kaldıran senolitik ilaçlar ve kalorik kısıtlama etkilerini taklit eden bileşikler, örneğin resveratrol ve metformin, bulunmaktadır (Zhu ve diğerleri, 2015). Bu terapiler, sağlık süresini uzatmak ve yaşlanmanın metabolik sağlık üzerindeki etkilerini hafifletmek için umut vaat etmektedir.

Gelecek Perspektifler

Yeni Araştırma Alanları

Genetik ve epigenetik araştırmalar, yaşlanma sürecinde meydana gelen değişiklikleri anlamayı kolaylaştırmaktadır. DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi epigenetik değişiklikler, yaşlanmanın biyolojik saatini belirlemede önemli bir rol oynar (Horvath, 2013). Kök hücre terapileri, doku onarımı ve rejenerasyonu için potansiyeli olan tedavilerdir ve yaşa bağlı hastalıkların tedavisi için gelecek vaat etmektedir (Bartzokis ve diğerleri, 2012).

Genomik ve proteomikteki son gelişmeler, yaşlanmaya yönelik tıp yaklaşımlarının önünü açmıştır. Yaşlanma ile ilişkili spesifik genetik ve moleküler alanların belirlenmesi, araştırmacıların yaşa bağlı kötüleşmeyi hafifletmek için hedefe yönelik terapiler geliştirmesinin önünü açabilir. Ayrıca, mikrobiomun yaşlanma üzerindeki etkisinin incelenmesi, sağlık süresi ve yaşam süresi üzerinde potansiyel etkileri olan önemli bir araştırma alanı olarak ortaya çıkmaktadır (Franceschi ve diğerleri, 2018).

Teknolojik Gelişmeler

Giyilebilir teknolojiler ve dijital sağlık uygulamaları, yaşlı bireylerin sağlığını izlemek ve günlük yaşam verilerinin daha objektif tespitinde yardımcı olur. Fitness takip cihazları ve mobil sağlık uygulamaları, fiziksel aktiviteyi izlemek ve hedeflere ulaşmak için hastalara destek olur. Yapay zeka ve büyük veri analitiği, yaşlanma araştırmaları ve klinik uygulamalar için yeni fırsatlar sunar, kişiselleştirilmiş müdahale stratejilerini artırır (Topol, 2019).

Telemedicine ve uzaktan izleme sistemleri, özellikle COVID-19 pandemisi bağlamında, yaşlı bireylerin sağlık yönetiminde giderek daha önemli hale gelmiştir. Bu teknolojiler, vital belirtilerin sürekli izlenmesini, sağlık sorunlarının erken tespitini ve zamanında müdahaleleri mümkün kılarak hastane ziyaretlerini azaltır ve genel sağlık sonuçlarını iyileştirir (Giansanti, 2020).

Sonuç

Genel Değerlendirme

Yaşlanma, kırılgnlık ve metabolik değişiklikler, yaşlı bireylerin bazal sağlık durumunu etkileyen çok önemli faktörlerdir. Bu süreçleri doğru anlamak ve doğru yönetmek, yaşlı popülasyonun yaşam kalitesi üzerinde hayati etkilere sahiptir. Yaşlanma sırasında

oluşan biyolojik ve fizyolojik değişiklikler, bireylerde kırılabilirlik riskini artırır ve yaşlı bireylerde bağımsızlığın kaybına yol açar. Metabolik disfonksiyon, insülin direnci, dislipidemi ve kronik inflamasyon ile karakterizedir ve yaşlıların karşılaştığı sağlık sorunlarını ve temel sağlık durumlarını kötüleştirir.

Araştırma ve Klinik Uygulamalarda Yeni Yaklaşımlar

Yaşlanma süreci üzerine yapılan yeni araştırmalar ve klinik uygulamalardaki yenilikçi yöntemler, yaşlı bireylerin sağlığını koruma ve iyileştirme potansiyeline sahiptir. Genetik, epigenetik, giyilebilir teknolojiler ve dijital sağlık uygulamalarındaki ilerlemeler, yaşlanmayı anlamak, yaşlılardaki sağlık problemlerini yönetmek, yaşlı nüfusun sağlığını ve refahını artırmak için umut vaat etmektedir. Yaşlanma ile ilişkili sağlık zorluklarını ele almak için mekanizmalarına yönelik araştırmaların ve hedefe yönelik müdahalelerin geliştirilmesi devam edecektir.

Kaynaklar

- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217.
- Campisi, J., Kapahi, P., Lithgow, G. J., Melov, S., Newman, J. C., & Verdin, E. (2019). From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*, 571(7764), 183-192.
- Blackburn, E. H., Epel, E. S., & Lin, J. (2006). Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*, 311(5769), 1087-1091.
- Jones, M. J., Goodman, S. J., & Kobor, M. S. (2015). DNA methylation and healthy human aging. *Aging Cell*, 14(6), 924-932.
- Ferrucci, L., Baroni, M., Ranchelli, A., Lauretani, F., Maggio, M., Mecocci, P., ... & Bandinelli, S. (2016). Interaction between bone and muscle in older persons with mobility limitations. *Current Pharmaceutical Design*, 22(23), 3437-3444.
- Zamboni, M., Mazzali, G., Fantin, F., Rossi, A., & Di Francesco, V. (2008). Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 18(5), 388-395.
- Bartzokis, G., Lu, P. H., & Mintz, J. (2012). Human brain myelination and iron: a proposed developmental model. *Frontiers in Neuroanatomy*, 6, 27.
- Horvath, S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology*, 14(10), 3156.
- Piwek, L., Ellis, D. A., Andrews, S., & Joinson, A. (2016). The rise of consumer health wearables: promises and barriers. *PLoS Medicine*, 13(2), e1001953.
- Topol, E. J. (2019). High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine*, 25(1), 44-56.
- Izquierdo, M., Rodriguez-Mañas, L., Sinclair, A. J., & Vivifrail Investigators. (2021). What is new in exercise regimens for frail older people—how does the Erasmus Vivifrail Project take us forward? *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 25(3), 267-268.
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., ... & McBurnie, M. A. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3), M146-M157.
- Morley, J. E., Vellas, B., van Kan, G. A., Anker, S. D., Bauer, J. M., Bernabei, R., ... & Fried, L. P. (2013). Frailty consensus: a call to action. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(6), 392-397.
- Rockwood, K., Andrew, M., & Mitnitski, A. (2005). A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 60(7), 738-743.
- Ferri, E., Scaglione, D., & Valenti, P. (2012). The impact of frailty and delirium on mortality in elderly patients in an internal medicine setting. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 54(2), 175-179.
- Mitnitski, A. B., Mogilner, A. J., & Rockwood, K. (2001). Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *The Scientific World Journal*, 1, 323-336.
- Campbell, A. J., & Buchner, D. M. (1997). Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age and Ageing*, 26(4), 315-318.
- Kane, R. L., & Ouslander, J. G. (2002). Geriatrics in the United States: manpower projections and training considerations. *The Gerontologist*, 42(1), 1-6.
- Walston, J., McBurnie, M. A., Newman, A., Tracy, R. P., Kop, W. J., Hirsch, C. H., ... & Fried, L. P. (2002). Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities. *Archives of Internal Medicine*, 162(20), 2333-2341.
- Ferrucci, L., & Studenski, S. (2019). Clinical problems of aging: frailty, sarcopenia, and falls. *Aging Clinical and Experimental Research*, 31(6), 689-691.
- Ratray, N. J., & Martins, S. R. (2017). Metabolomics and aging: a review. *Advances in Geriatric Medicine and Research*, 1(1), e170004.
- Fried, L. P., Ferrucci, L., Darer, J., Williamson, J. D., & Anderson, G. (2004). Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(3), M255-M263.
- Lipsitz, L. A. (2002). Dynamics of stability: the physiologic basis of functional health and frailty. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 57(3), B115-B125.
- Morley, J. E. (2004). Hormones and the aging process. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(3), S315-S318.
- Hubbard, R. E., O'Mahony, M. S., & Woodhouse, K. W. (2009). Frailty in older men and women. *CMAJ*, 181(12), 883-886.
- Fulop, T., Larbi, A., Dupuis, G., Le Page, A., Frost, E. H., Cohen, A. A., ... & Franceschi, C. (2018). Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes? *Frontiers in Immunology*, 8, 1960.
- Guralnik, J. M., & Simonsick, E. M. (1993). Physical disability in older Americans. *The Journals of Gerontology*

- ogy Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 48(Special Issue), 3-10.
28. Gielen, E., O'Neill, T. W., Pye, S. R., Adams, J. E., Wu, F. C., Laurent, M. R., ... & Vanderschueren, D. (2015). Endocrine determinants of incident sarcopenia in middle-aged and elderly European men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(8), 3131-3138.
 29. Baumgartner, R. N., Koehler, K. M., Gallagher, D., Romero, L., Heymsfield, S. B., Ross, R. R., ... & Lindeman, R. D. (1998). Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *American Journal of Epidemiology*, 147(8), 755-763.
 30. Kalyani, R. R., Corriere, M., & Ferrucci, L. (2014). Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(10), 819-829.
 31. Landi, F., Liperoti, R., Russo, A., Giovannini, S., Tosato, M., Barillaro, C., ... & Bernabei, R. (2012). Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: results from the iSIRENTE study. *Clinical Nutrition*, 31(5), 652-658.
 32. Fiatarone, M. A., Marks, E. C., Ryan, N. D., Meredith, C. N., Lipsitz, L. A., & Evans, W. J. (1994). High-intensity strength training in nonagenarians: effects on skeletal muscle. *JAMA*, 272(24), 1909-1914.
 33. Pedersen, B. K., & Saltin, B. (2015). Exercise as medicine—evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 25, 1-72.
 34. Snyder, P. J., Peachey, H., Berlin, J. A., Hannoush, P., Haddad, G., Dlewati, A., ... & Santanna, J. (1999). Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(10), 3555-3563.
 35. Flanagan, J. L., Simmons, P. A., Vehige, J., Willcox, M. D., & Garrett, Q. (2010). Role of carnitine in disease. *Nutrition & Metabolism*, 7(1), 30.
 36. Morley, J. E., Argiles, J. M., Evans, W. J., Bhasin, S., Cella, D., Deutz, N. E., ... & Storer, T. W. (2010). Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 11(6), 391-396.
 37. Civitarese, A. E., Carling, S., Heilbronn, L. K., Hulver, M. H., Ukropcova, B., Deutsch, W. A., ... & Ravussin, E. (2007). Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans. *PLoS Medicine*, 4(3), e76.
 38. Fontana, L., Partridge, L., & Longo, V. D. (2010). Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science*, 328(5976), 321-326.
 39. Zhu, Y., Tchkonja, T., Pirtskhalava, T., Gower, A. C., Ding, H., Giorgadze, N., ... & Kirkland, J. L. (2015). The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*, 14(4), 644-658.
 40. Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C., & Santoro, A. (2018). Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(10), 576-590.
 41. Giansanti, D. (2020). The COVID-19 pandemic: new horizons for digital health. *Digital Health*, 6, 2055207620963939.
 42. Landi, F., Calvani, R., Cesari, M., Tosato, M., Martone, A. M., Bernabei, R., ... & Marzetti, E. (2018). Sarcopenia: an overview on current definitions, diagnosis and treatment. *Current Protein & Peptide Science*, 19(7), 633-638.
 43. Bratic, A., & Larsson, N. G. (2013). The role of mitochondria in aging. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(3), 951-957.
 44. Harman, D. (1956). Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology*, 11(3), 298-300.
 45. Finkel, T., Serrano, M., & Blasco, M. A. (2007). The common biology of cancer and ageing. *Nature*, 448(7155), 767-774.
 46. Frayn, K. N. (2010). *Metabolic regulation: a human perspective*. Wiley-Blackwell.
 47. Longo, V. D., & Mattson, M. P. (2014). Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metabolism*, 19(2), 181-192.
 48. Veldhuis, J. D., Roemmich, J. N., & Richmond, E. J. (2005). Endocrine control of body composition in infancy, childhood, and puberty. *Endocrine Reviews*, 26(1), 114-146.
 49. Ford, E. S., Giles, W. H., & Dietz, W. H. (2002). Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, 287(3), 356-359.

Uzun Dönem Bakımda ve Yaşlı Bakım Merkezlerindeki Dermatolojik Sorunlar ve Tedavi

Özge Zorlu

Özet

Çoğu yaşlı bireyin en az bir dermatolojik sorunu mevcuttur. Uzun süreli hasta bakımı sürecinde ve yaşlı bakım merkezlerindeki dermatolojik hastalıkların epidemiyolojisi kesin olarak bilinmese de, geriyatrik dermatozların herbiri ile karşılaşılabılır. Sağlık çalışanları ve hasta bakıcılar genellikle bası yaraları ve inkontinans ilişkili dermatitlere odaklansalar da enfeksiyöz bulaşıcı hastalıklar ve salgınlar da bakım evlerinde önemli sorun teşkil edebilmektedir. Geriyatrik dermatozlar, diğer bölümlerde detaylı şekilde ele alınacağından bu bölümde sadece bası yaraları ayrıntılandırılacaktır.

Uzun Dönem Bakımda ve Yaşlı Bakım Merkezlerindeki Dermatolojik Sorunlar ve Tedavi

Giderek büyüyen dünya nüfusu içerisinde yaşlı bireylerin oranı giderek artmaktadır. Doğum oranlarında azalma ve beklenen yaşam sürelerindeki artış nedeniyle, yaşlı bireylerin aile desteği azalmakta, uzun vadeli profesyonel bakım hizmetlerine olan ihtiyaç ise artmaktadır.

Nüfusun yaşlanması, yaşlanmayla ilişkili cilt rahatsızlıklarının ve hastalıklarının artmasına yol açmaktadır. Yaşlanmaya bağlı deride oluşan anatomik ve fizyolojik değişiklikler, cildi daha kuru, çevresel faktörlere karşı daha az dirençli ve genç cilde kıyasla daha az rejeneratif hale getirmektedir.¹⁻⁴ Ayrıca; yaşlı

bireylerde, kronik sistemik hastalıklar, polifarmasi, kişisel cilt bakımı ve hijyen alışkanlıklarındaki azalma, cilt ile ilgili sorunlara yatkınlığın artmasına neden olmaktadır.

Yaşlı bireylerde kserozis, pruritus, egzema, skabiyez, staz dermatiti, bası yaraları, cilt enfeksiyonları, sistemik hastalıkların cilt belirtileri, advers ilaç reaksiyonları, kutanöz neoplazmalar gibi birçok dermatolojik hastalık sıklıkla görülmektedir.³⁻⁶ Uygun cilt bakım önlemleri, yaşa bağlı cilt hastalıklarını önlemede veya geciktirmede ve şiddetini en aza indirmede yardımcıdır.⁷ Bu nedenle, günlük bakım uygulamalarında, uygun cilt bakımı çok önemlidir. Başka bir deyişle; uzun süreli bakım ortamlarında, cilt bakımı, cilt rahatsızlıklarının ve hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde hasta bakım personeli ve dermatolojik konsültasyonlar önemli rol oynamaktadır.

Kurumsal uzun süreli bakım/yaşlı bakım merkezlerindeki cilt hastalıklarının epidemiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir.⁸ Ancak, her yaşlı bireyin en az bir cilt sorunu bulunmaktadır. Bunlar arasında en sık görülenlerden biri ise kserosis kutistis. İmmobilite ve bilişsel bozukluk, yaşlı popülasyonun özel dermatolojik bakıma erişimini sınırlandırabilir. Genellikle, sağlık çalışanları ve hemşireler bası yaralarına ve idrar inkontinansı ilişkili dermatite odaklanmakta ve diğer cilt sorunlarını göz ardı edebilmektedirler. Enfeksiyöz bulaşıcı hastalıklar ve salgınlar (skabiyez) da yaşlı bakım merkezlerinde önemli sorun teşkil edebilmektedir.

Yaşlılarda karşılaşılan cilt rahatsızlıklarının ve hastalıklarının çoğu ilerleyen bölümlerde detaylıca ele alınacaktır. Bu nedenle, bu bölümde sadece bası yaraları ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

Bası Yaraları

Sağlam deride veya ülser olarak ortaya çıkabilen bası yaraları, genellikle kemik çıkıntısı üzerinde ya da tıbbi veya başka bir cihazla ilişkili olarak ortaya çıkan deri ve/veya yumuşak dokuya lokalize hasar olarak tanımlanmaktadır. Sürekli basınç ya da sürtünme ile basınç kombinasyonu sonucu oluşur. Yaranın boyutu ve şiddeti, eritemden kas/kemik hasarına kadar değişebilir. Komorbiditeler ile yumuşak dokunun beslenmesi, perfüzyonu ve çevresi bası yarası eğilimini etkileyebilir.^{9,10}

Bası yarası, dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilir. Özellikle yaşlılar, ileri yaş, aktivite ve hareketlilikte azalma nedeniyle bası yarası gelişimine yatkındır.^{11,12} Bu nedenle bası yaraları,

yaşlı bakım merkezlerinde ve uzun süreli bakımda sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Bakım merkezlerinde bildirilen sıklık %6-34 arasında değişmektedir.^{8,13-16}

Bası yaraları, tanı veya tedavi amaçlı uygulanan tıbbi cihazların kullanımından kaynaklanabilir. Bu tür yaralanmalar genellikle cihazın şekli ile uyumludur (Örneğin; trakeostomi bağları, CPAP maskeleri veya ventilatör yüz maskeleri). Bu tarz yaralar evreleme sistemine göre evrelendirilir.¹⁰

Yüzeysel bası yaraları esas olarak deri katmanları arasındaki makaslama kuvveti nedeniyle oluşurken, derin ülserler dokuların sürekli sıkışması sonucu oluşur.¹¹

Evreleme

Bası yaraları, doku hasarının derecesine göre Ulusal Basınç Ülseri Danışma Paneli (National Pressure Ulcer Advisory Panel, NPUAP) Bası Yarası Evreleme Sistemi kullanılarak evrelendirilir.^{9,10} Hasta yönetimi

Tablo 1. Bası yaralarının evrelendirilmesi.¹⁰

Evre	Tanım
Evre 1	*Bütünlüğü bozulmamış deride lokalize, basmakla solmayan eritem. Koyu tenli kişilerde görünüm farklı olabilir. *Basmakla solan eritem, duyu/ısı/sertlikteki değişiklikler görsel değişikliklerden önce gelebilir. Ödem eşlik edebilir. *Renk değişiklikleri mor veya kestane rengini içermez. Bu renkler derin doku bası yaralarına işaret eder.
Evre 2	*Dermisin açığa çıktığı kısmi kalınlıkta deri kaybı. *Yara yatağı canlı, pembe veya kırmızı, nemli ve sağlam veya sağlam/rüptüre seröz içerikli bül olarak da görülebilir. Canlı dermis parlaktır ve solabilir; ancak, granüller değildir. *Yağ dokusu ve daha derin dokular görünmez. *Granülasyon dokusu ve eskar yoktur. *Bu yaralanmalar genellikle olumsuz mikroiklimden ve pelvis üzerindeki deride ve topukta oluşan yırtılmalardan kaynaklanır.
Evre 3	*Tam kat deri kaybı. *Yağ dokusu görünür. Granülasyon dokusu ve epibol (kıvrılmış yara kenarları) sıklıkla mevcuttur. Kabuk ve/veya eskar görülebilir. *Doku hasarının derinliği anatomik lokalizasyona göre değişir; çok yağlanma olan bölgelerde derin yaralar gelişebilir. Altta oyuk ve tünel oluşumu meydana gelebilir. *Fasya, kas, tendon, ligament, kırıldak veya kemik açığa çıkmaz. *Kabuk veya eskar doku kaybının derecesini gizliyorsaydı, bu "evrelenemeyen bası yarası" olarak sınıflandırılır.
Evre 4	*Ülserde açıkta veya doğrudan palpe edilebilir fasya, kas, tendon, ligament, kırıldak veya kemik ile birlikte tam kat deri ve doku kaybı. *Kabuk ve/veya eskar görülebilir. Epibol, altta oyuk ve/veya tünel oluşumu sıklıkla meydana gelir. *Derinlik anatomik lokalizasyona göre değişir. Osteomyelit eşlik edebilir ve mutlaka değerlendirilmelidir. *Kabuk veya eskar doku kaybının derecesini gizliyorsaydı, bu "evrelendirilemeyen bası yarası" olarak sınıflandırılır.

Tablo 1. Bası yaralarının evrelendirilmesi.¹⁰ (Devam)

Evre	Tanım
Evrelendirilemeyen BY	<p>*Ülser içindeki doku hasarının derecesinin, kabuk veya eskar tarafından gizlendiği için doğrulanmadığı, yara tabanının görülemediği, tam kalınlıkta deri ve doku kaybı.</p> <p>*Kabuk/eskar uzaklaştırılırsa, evre 3 veya 4 bası yarası ortaya çıkar.</p> <p>*İskemik ekstremitte veya topuklardaki stabil eskar (kuru, yapışık, sağlam, eritem ve fluktuans yok) yumuşatılmamalı veya uzaklaştırılmamalıdır. Kuru kangren olarak tedavi edilmelidir.</p> <p>*Stabil olmayan bası yaralarında en önemli müdahale, eskarın uzaklaştırılmasındansa basıncın yeniden dağıtılmasıdır.</p>
Derin doku BY	<p>*Sağlam veya bütünlüğü bozulmuş deride, kalıcı, basmakla solmayan koyu kırmızı, mor diskolorasyon (kesta-ne rengi) görülmesi veya koyu yara yatağını ortaya çıkaran epidermal ayrışma veya hemorajik bül</p> <p>*Ağrı ve ısı değişimi genellikle cilt rengindeki değişikliklerden önce gelir.</p> <p>*Kemik-kas arayüzünde yoğun ve/veya uzun süreli basınç ve makaslama kuvvetlerinden kaynaklanır.</p> <p>*Yara, doku hasarının gerçek boyutunu ortaya çıkarmak için hızla ilerleyebilir veya doku kaybı olmadan iyileşebilir. Nekrotik doku, subkutan doku, granülasyon dokusu, fasya, kas veya diğer altta yatan yapılar görünüyorsa, bu tam kalınlıkta basınç yaralanması olduğunu gösterir (evrelenemeyen, evre 3 veya 4).</p> <p>*Ayrııcı tanı; ekimoz</p>
Mukozal BY	<p>*Muköz membranlardaki bası yaraları. Yara yerinde tıbbi cihaz (oksijen tüpleri, endotrakeal tüpler, ısırık blokları, orogastrik ve nazogastrik tüpler, üriner kateterler ve dışkı tutma cihazları vb) kullanım öyküsü mevcuttur. İyileşme sonrası skar görülmez.</p>

BY: bası yarası. Tablo Edsberg LE ve ark.'nın çalışmasından modifiye edilmiştir.¹⁰

ve prognoz bu evreleme sistemine dayanır (Tablo 1). Bası yarasını tanımlarken kesin lokalizasyonunu belirlemek için doğru anatomik terimleri kullanmak çok önemlidir. Doğru evreleme, hasar derecesinin ve görünür doku katmanının değerlendirilmesine dayanır.

Risk Faktörleri

Bası yaralarının gelişimi, birden fazla faktörün etkileşimine bağlıdır. İmmobilite/düşük aktivite, cilt/basınç ülseri durumu (mevcut veya önceki basınç ülseri ve genel cilt durumu) ve zayıf perfüzyon (diyabet), basınç yarası oluşumu için doğrudan nedensel faktörler olarak bildirilmiştir.^{11,12} Diğer olası risk faktörleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Kötü duyuşsal algı, diyabet, kötü beslenme, nem veya düşük albümin seviyesi, doğrudan nedensel faktörler üzerindeki etkileri nedeniyle dolaylı nedensel faktörler olarak kabul edilir.¹¹ Diğer risk faktörleri de önemlidir, ancak doğrudan nedensel faktörler kadar sık görülmezler.¹²

Bası yaralarının farklı evreleri için risk faktörleri değişebilir. Çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada, basmakla solmayan eritem, ürogenital bir hastalığın varlığı ve yüksek vücut sıcaklığının evre 2-4 basınç ülserlerinin gelişimi ile ilişkili oldu-

ğu bildirilmiştir. Öte yandan, inkontinansla ilişkili dermatit, basmakla solmayan eritem ve düşük Braden skorunun yüzeysel basınç ülserleri (evre 2) için bağımsız prediktörler olduğu saptanmıştır.¹⁷ Dahası, sürtünme kuvvetleri ile yüzeysel basınç ülserleri ve basınç kuvvetleri ile daha derin evre (evre 3 ve 4) basınç ülserleri arasında bir ilişki başka bir çalışmada bildirilmiştir.¹⁸ Anrys ve ark. basmakla solmayan eritem, düşük Braden skoru ve basınç alanıyla ilişkili ağrının evre 2-4 basınç ülserleriyle ilişkili olduğunu bildirmiştir.¹⁶

Koruyucu önlemler

Basınç yaraları bazı önleyici tedbirlerle en aza indirilebilir. Ancak, önleyici tedbirler uygulansa bile basınç yaraları oluşabilir. Koruyucu önlemler⁹:

- Mobilitenin artırılması
- Pozisyon değişikliği
 - Pozisyon değişikliği sıklığı, kişiye göre ve kullanılan basınç dağıtan destek yüzeyine göre belirlenmelidir.
 - Hastanın cilt durumu ve rahatı düzenli olarak değerlendirilmelidir. Hastanın yeniden pozisyon değişikliği rejimine verdiği yanıtı göre, pozisyon değişikliği sıklığı ve yöntemi yeniden gözden geçirilmelidir.

Tablo 2. Bası yaralarında olası risk faktörleri.^{11,12,16-20}

Hasta özellikleri
İleri yaş
Cinsiyet*
Kilo*
Sigara kullanımı
Kötü nutrisyon
Düşük albümin seviyesi
Braden ölçeği ²¹
Düşük total Braden skoru
Kötü duyuşsal algı
Düşük aktivite/immobilite
Nem
Friksiyon ve yırtılma
Medikasyon*
Uyku ilaçları, sakinleştiriciler
Kortikosteroidler
Komorbiditeler
Diabetes mellitus
Paralizi
Nörolojik hastalıklar
Kardiyovasküler hastalıklar
Psikiyatrik hastalıklar
Deri değerlendirmesi
Basmakla solmayan eritem
Diskolorasyon
Kuruluk
Ödem
Yüksek vücut sıcaklığı*
Basınç alanı ilişkili ağrı
İnkontinans ilişkili dermatit
Önceki basınç ülserleri
Üriner ve/veya fekal inkontinans
Üriner kateter

*Soruşlar gelişkilidir ve daha ileri doğrulayıcı araştırmalara ihtiyaç vardır.

- c. Hastayı, basmakla solmayan eritemli kemik çıkıntılarına veya doğrudan basınç ülseri üzerine konumlandırmaktan kaçınılmalıdır.
- d. Pozisyon değişikliği sırasında sürtünme ve yırtılma riski azaltılmalıdır (hasta sürüklenmemeli, kaldırılarak taşınmalı).
- e. Uyurken, kontrendike olmadığı sürece, 30°-40° yan yatarak veya yatakta düz bir şekilde pozisyon değişikliği önerilir.
- f. Kontrendike olmadığı sürece, yatak istirahati sırasında yatak başı yükseltmesini 30° ile sınırlayın.
- g. Yatakta otururken, yatak başını yükseltmekten veya sakrum ve koksikse basınç ve yırtma uygulayan kambur bir pozisyondan kaçının.
- h. Halka şeklinde pozisyonlama cihazlarının kullanılması önerilmez.
- i. Bası yaralarını önlemek için doğal koyun derisi pedler kullanılabilir.
- j. Topukları yükseltmek için sentetik koyun derisi pedler, kesik, intravenöz sıvı torbaları ve su dolu eldivenler kullanılması önerilmez.
- c. Yeterli beslenme ve hidrasyonun değerlendirilmesi
 - a. Kiloyu (önemli kilo kaybı: 30 günde \geq %5, 180 günde \geq %10), toplam besin alımını ve hidrasyon durumu takip edilmelidir.
 - b. Hastanın kalorik/protein/vitamin/mineral/sıvı gereksinimleri belirlenmelidir.
 - c. Oral alım yetersizse, enteral veya parenteral beslenme düşünülmelidir.
 - d. Tüm beslenme ayarlamaları, bir tıp uzmanına danışılarak bir diyetisyen tarafından yönetilmelidir.
- d. Yüksek riskli hastalarda dikkatli bir cilt muayenesi (basmakla solmayan eritem, basınç alanında ağrı, cilt sıcaklığı, ödem, doku kıvamında değişiklik) yapılmalı, kemik çıkıntılarına (sakrum, iskiyal tüberoziteler, büyük trokanterler ve topuklar) daha fazla dikkat edilmelidir.
- e. Cilt bakımı
 - a. Mümkün olduğunca hastanın eritemli bir bölge üzerine pozisyon değişikliği yapılmalıdır.
 - b. Cilt temiz ve kuru tutulmalıdır. pH dengeli cilt temizleyicisi kullanılmalıdır.
 - c. Basınç ülseri riski olan cilde masaj yapılmalı veya sert bir şekilde ovalanmamalıdır.
 - d. İdrar tutamama ataklarından sonra cilt hemen temizlenmelidir.
 - e. Bariyer ürün kullanılarak aşırı nem önlenmelidir.
 - f. Cilt hasarı riskini azaltmak için cilt nemlendiricisi kullanılmalıdır.
- f. Yatak ve yatak destek yüzeyi, basınç yeniden dağılımı ihtiyacı göz önünde bulundurularak kullanılmalıdır.
 - a. Bir destek yüzeyi ve kaplama tipi seçilirken nemi ve sıcaklığı kontrol etme yeteneği göz önünde bulundurulmalıdır.
 - b. Yüksek spesifikasyonlu reaktif köpük şilte kullanılmalıdır.

- g. Isıtma cihazları doğrudan cilt yüzeylerine veya bası yaralarına uygulanmamalıdır.
- h. Profilaktik pansuman uygulaması
 - a. Kemik çıkıntılarına ve sürtünme ve yırtılmaya sıklıkla maruz kalan anatomik bölgelere poliüretan köpük pansuman uygulanabilir.
 - b. Tıbbi cihazla ilişkili bası yaralarını önlemek için uygulanabilir.
- i. Yırtılma ve friksiyonu azaltmak için pamuk veya pamuk karışımı kumaşlar yerine ipek benzeri kumaşlar kullanılmalıdır.
- j) Spinal kord hasarı olan hastalar için riskli anatomik bölgelerde elektrik stimülasyonu uygulanabilir.

Tedavi

1. Yara Bakımı

- a. Basınç ülseri ve çevresinin temizlenmesi
 - i. Çoğunlukla içilebilir su veya normal salin kullanılır.
 - ii. Hasta, yara veya yara iyileşme ortamı riskli ise aseptik teknik kullanılır.
 - iii. Debris varlığında, doğrulanmış/şüpheli enfeksiyon veya yüksek düzeyde bakteriyel kolonizasyon şüphesi olan basınç ülserleri varsa, yüzey aktif maddeler ve/veya antimikrobiyaller içeren temizleme solüsyonları kullanılır.
- b. Debridman
 - i. Yara yeri perfüzyonu yeterli olmalıdır.
 - ii. Doğrulanmış veya şüpheli biyofilm varlığında yapılır.
 - iii. Acil klinik debridman ihtiyacı olmadığı sürece mekanik, otolitik, enzimatik ve/veya biyolojik debridman yöntemlerinin kullanılması önerilir.
 - iv. Yaygın nekroz, ilerleyen selülit, krepitus, fluktuans ve/veya ülserle ilişkili enfeksiyona bağlı sepsis durumlarında cerrahi/keskin debridman önerilir.
 - v. Tünel/sinüs traktı oluşumu izlenen ve/veya yaygın nekrotik dokuya sahip evre 3-4 bası ülseri olan hastalar cerrahi değerlendirme için sevk edilmelidir.
 - vi. İskemik ekstremitelerdeki stabil, sert, kuru eskar, eritem, hassasiyet, ödem, pürülans, fluktuasyon, krepitus ve/veya kötü koku olmadığı sürece debride edilmemelidir.
 - vii. Yara yatağı devitalize dokudan temizle-

- nip granülasyon dokusu ile kaplanana kadar idame debridman yapılmalıdır.
- c. Ağrı tedavisi
- d. Enfeksiyon/biyofilm kontrolü ve tedavisi
 - i. Şüpheli bulgular; inflamasyon semptom ve bulguları, kötü koku, iki hafta boyunca iyileşme belirtisinin olmaması, ufalanmış granülasyon dokusu; ülserde artmış ağrı/drenaj/nekrotik doku, yara yatağında cepleşme veya köprüleşme, yara drenajının özelliğinde endişe verici değişiklikler, krepitasyon, fluktuasyon veya çevre deride renk değişikliğidir.
 - ii. Enfeksiyona yatkın hastalarda (diyabet, yetersiz beslenme, zayıf doku perfüzyonu, otoimmün hastalık veya immünsüpresyon) dikkatli olunmalıdır.
 - iii. Yara dokusundan alınan biyopside kantitatif kültür, mikrobiyal yükü incelemek için altın standart yöntemdir. Kültür sonucunda dokuda ≥ 105 CFU/g bakteriyel biyolojik yük olması ve/veya beta hemolitik streptokokların varlığı, basınç ülseri enfeksiyonunu gösterir.
 - iv. Topikal toksik olmayan antiseptikler, sınırlı bir süreyle, bakteri yükünü kontrol etmek üzere idame debridmanla birlikte kullanılır. Yaralarda yaygın olarak kullanılan antiseptikler arasında iyot bileşikler (povidon iyot ve yavaş salınımlı kadeksomer iyot. Böbrek yetmezliği, tiroid bozukluğu veya bilinen iyot duyarlılığı durumunda kaçınılmalıdır), gümüş bileşikler (gümüş sülfadiazin dahil), polihexanid ve betain, klorheksidin, sodyum hipoklorit (sitotoksikite riski. Başka bir seçenek yoksa kullanılmalıdır) ve asetik asit (geniş yüzeylerde uzun süre kullanımlarda asidoz riski) bulunur. Hidrojen peroksit yüksek toksisite nedeniyle kullanılmamalıdır.
 - v. Sistemik enfeksiyon bulgusu varsa sistemik antibiyotik kullanılmalıdır. Topikal antibiyotik kullanımının sınırlandırılması önerilir.
 - vi. Kemik açığa çıkarsa, osteomyelit değerlendirilmelidir.
- e. Yara örtüleri: Her pansuman sonrası cilt durumu değerlendirilmelidir.
 - i. Hidrokolloid örtüler: Enfekte olmayan, temiz, evre 2 ve 3 bası yaralarında.

- ii. Şeffaf film örtüler: Hastanın bağışıklık sistemi baskılanmamışsa otolitik debridman amaçlı kullanılır. Aljinatlar veya diğer yara dolgu maddeleriyle tedavi edilen bası yaralarında ikincil pansuman amaçlı kullanılabilir.
- iii. Hidrojel örtüler: Sığ, enfekte olmayan, granülasyonlu, kuru, ağrılı ve/veya minimal eksüdalı bası yaralarında.
- iv. Aljinat örtüler: Orta-ağır eksüdalı bası yaralarında veya eş zamanlı enfeksiyon tedavisi verilen klinik olarak enfekte bası yaralarında.
- v. Köpük pansumanlar: Eksüdalı evre 2 ve sığ evre 3 bası yaralarında.
- vi. Gümüş emprenyeli pansumanlar: Klinik olarak enfekte veya ağır kolonize bası yaraları için veya yüksek enfeksiyon riski olan bası yaralarında. Yara enfeksiyonu kontrol altına alındığında kullanımı durdurulmalı. Gümüş hassasiyeti durumunda kullanılmamalıdır.
- vii. Bal emprenyeli pansumanlar: Evre 2 ve 3 bası yaraları için. Bal alerjisi varsa kullanılmamalıdır.
- viii. Kadeksomer iyot pansumanları: Orta-yüksek derecede eksüdalı bası yaralarında. Böbrek yetmezliği, tiroid bozukluğu, bilinen iyot duyarlılığı, lityum kullanımı, gebelik veya emzirme durumunda kullanılmamalıdır.
- ix. Gazlı bez pansumanları: Temizlenmiş ve debride edilmiş açık bası yaralarında kullanılmamalıdır.
- x. Silikon pansumanlar: Yara çevresi dokusunda hassasiyet olduğunda çevresi doku yarananmasını önlemek amacıyla kullanılabilir.
- xi. Kolajen matris pansumanları: İyileşmeyen evre 3 ve 4 bası yaralarında
- f. Platelet kaynaklı büyüme faktörleri: Yara iyileşmesinde gecikme olan evre 3-4 ülserlerde kullanılabilir.
- g. Biyofizik ajanlar
 - i. Dirençli evre 2 ve herhangi bir evre 3-4 bası yarısında doğrudan temaslı (kapasitif) elektriksel uyarım
 - ii. Dirençli evre 2 ve herhangi bir evre 3-4 bası yarası için pulsed elektromanyetik alan tedavisi
 - iii. Dirençli evre 2 ve herhangi bir evre 3-4 bası yarası için pulsed radyo frekans enerjisi

- iv. Geleneksel tedaviler başarısız olursa ultraviyole C ışığı. Ultraviyole ışık, ek bir tedavi olarak, debride edilmiş ve temizlenmiş kritik derecede kolonize evre 3-4 bası yaralarındaki bakteri yükünü azaltmak için kullanılabilir.
- v. Nekrotik yumuşak dokunun (eskar değil) debridmanı için düşük frekanslı (22,5, 25 veya 35 kHz) ultrason. Enfekte bası yaralarının tedavisi için ek olarak yüksek frekanslı (MHz) ultrason.
- vi. Derin, evre 3-4 bası yaralarının tedavisi için erken adjuvan tedavi olarak negatif basınçlı yara tedavisi. Yetersiz debridman yapılmış, nekrotik veya malign yaralarda, hayati organların açığa çıktığı yaralarda, eksüdası olmayan yaralarda, tedavi edilmemiş koagülopati, osteomyelit veya lokal veya sistemik klinik enfeksiyonu olan bireylerde uygulanması önerilmemektedir.

Kaynaklar

1. Khavkin J, Ellis DA. Aging skin: histology, physiology, and pathology. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2011;19(2):229-34.
2. Norman RA, Menendez R. Structure and Function of Aging Skin. In: Norman RA, editor. *Diagnosis of Aging Skin Diseases.* London: Springer London; 2008. p. 5-10.
3. Jafferany M, Huynh TV, Silverman MA, Zaidi Z. Geriatric dermatoses: a clinical review of skin diseases in an aging population. *Int J Dermatol.* 2012;51(5):509-22.
4. Farage MA, Miller KW, Berardesca E, Maibach HI. Clinical implications of aging skin: cutaneous disorders in the elderly. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(2):73-86.
5. Völzer B, El Genedy-Kalyoncu M, Fastner A, Tomova-Simitchieva T, Neumann K, Sill J, et al. Prevalence and associations of xerosis cutis, incontinence-associated dermatitis, skin tears, pressure ulcers, and intertrigo in aged nursing home residents: A representative prevalence study. *Int J Nurs Stud.* 2023;141:104472.
6. Atzori L, Ferrelli C, Rongioletti F. Diagnostic challenges in the mature patient: Growing old gracefully. *Clinics in Dermatology.* 2018;36(2):116-27.
7. Kottner J, Rahn Y, Blume-Peytavi U, Lahmann N. Skin care practice in German nursing homes: a German-wide cross-sectional study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(4):329-36.
8. Hahnel E, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U, Kottner J. The epidemiology of skin conditions in the aged: A systematic review. *J Tissue Viability.* 2017;26(1):20-8.
9. National Pressure Ulcer Advisory Panel E, Alliance PUA-PaPPI. *Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: Quick Reference Guide.* 2nd ed. Osborne Park, Australia: Cambridge Media; 2014.
10. Edsberg LE, Black JM, Goldberg M, McNichol L, Moore L, Sieggreen M. Revised National Pressure Ulcer Advisory Panel Pressure Injury Staging System: Revised Pressure

- Injury Staging System. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2016;43(6):585-97.
11. Coleman S, Nixon J, Keen J, Wilson L, McGinnis E, Dealey C, et al. A new pressure ulcer conceptual framework. *J Adv Nurs.* 2014;70(10):2222-34.
 12. Coleman S, Gorecki C, Nelson EA, Closs SJ, Defloor T, Halfens R, et al. Patient risk factors for pressure ulcer development: systematic review. *Int J Nurs Stud.* 2013;50(7):974-1003.
 13. Tannen A, Dassen T, Halfens R. Differences in prevalence of pressure ulcers between the Netherlands and Germany--associations between risk, prevention and occurrence of pressure ulcers in hospitals and nursing homes. *J Clin Nurs.* 2008;17(9):1237-44.
 14. Capon A, Pavoni N, Mastromattei A, Di Lallo D. Pressure ulcer risk in long-term units: prevalence and associated factors. *J Adv Nurs.* 2007;58(3):263-72.
 15. Gunningberg L, Hommel A, Bååth C, Idvall E. The first national pressure ulcer prevalence survey in county council and municipality settings in Sweden. *J Eval Clin Pract.* 2013;19(5):862-7.
 16. Anrys C, Van Tiggelen H, Verhaeghe S, Van Hecke A, Beeckman D. Independent risk factors for pressure ulcer development in a high-risk nursing home population receiving evidence-based pressure ulcer prevention: Results from a study in 26 nursing homes in Belgium. *Int Wound J.* 2019;16(2):325-33.
 17. Demarre L, Verhaeghe S, Van Hecke A, Clays E, Gryphonck M, Beeckman D. Factors predicting the development of pressure ulcers in an at-risk population who receive standardized preventive care: secondary analyses of a multicentre randomised controlled trial. *J Adv Nurs.* 2015;71(2):391-403.
 18. Lahmann NA, Kottner J. Relation between pressure, friction and pressure ulcer categories: a secondary data analysis of hospital patients using CHAID methods. *Int J Nurs Stud.* 2011;48(12):1487-94.
 19. Beeckman D, Van Lancker A, Van Hecke A, Verhaeghe S. A systematic review and meta-analysis of incontinence-associated dermatitis, incontinence, and moisture as risk factors for pressure ulcer development. *Res Nurs Health.* 2014;37(3):204-18.
 20. Smith IL, Brown S, McGinnis E, Briggs M, Coleman S, Dealey C, et al. Exploring the role of pain as an early predictor of category 2 pressure ulcers: a prospective cohort study. *BMJ Open.* 2017;7(1):e013623.
 21. Bergstrom N, Braden BJ, Laguzza A, Holman V. The Braden Scale for Predicting Pressure Sore Risk. *Nurs Res.* 1987;36(4):205-10.

Yaşlılarda Deri Hastalıkları

Özge Zorlu

Özet

Derinin, ısı ve sıvı-elektrolit dengesini sağlama, dış etkenlere karşı fiziksel bariyer oluşturma, duyu organı olarak işlev görme, vitamin D gibi hormonların sentezi, hem doğal hem kazanılmış immünitede rol alma gibi önemli görevleri mevcuttur. Yaşlanma ile derinin yapı ve fonksiyonlarında değişiklikler görülmektedir. Geriyatrik yaş grubunda deri hastalıklarının tanı ve tedavisi ile deri bakımının uygun ve doğru şekilde uygulanabilmesi için bu değişikliklerin bilinmesi önemlidir. Bu bölümde, yaşla birlikte deride meydana gelen değişiklikler ve deri hastalıkları ele alınacaktır.

Yaşlılarda Deri Hastalıkları

Deride yaşlanma ile ortaya çıkan değişiklikler

Yaşlanma, zamanla ortaya çıkan olaylar zinciridir. Deri ise yaşlanmayı en belirgin şekilde yansıtan organdır. İki tip deri yaşlanması tanımlanmıştır: kronolojik (intrinsik) yaşlanma ve fotoyaşlanma (ekstrinsik). Kronolojik yaşlanma, deri yapısı ve fonksiyonlarındaki fizyolojik, doğal, metabolik değişiklikleri yansıtırken, fotoyaşlanma çoğunlukla UV ışınlarından kaynaklanır ve güneşe maruz kalan alanlarda daha belirgindir. Telomer kısalmasıyla birlikte ortaya çıkan hücre yaşlanma, genetik, inflamatuvar ve hormonal faktörlerin intrinsik yaşlanmaya yol açtığı düşünülmektedir. Diğer taraftan, UV

ışınlarına ek olarak, iyonize radyasyon, sigara, kimyasallar, çevresel kirlilik, yaşam stili gibi faktörlerin ekstrinsik yaşlanmada rolü olduğu düşünülmektedir.^{1,2} Yaşlanmaya bağlı deride meydana gelen değişiklikler Tablo 1'de belirtilmiştir. UV ışınları, güneşe maruz kalan bölgelerde intrinsik yaşlanma bulgularının ortaya çıkmasını hızlandırmaktadır. Güneş ışınları, deride sarkma ve kabalaşma, kırışıklık, kolay morarma, kaşıntı ve lekelenme gibi birçok dermatolojik sorunun ortaya çıkmasında rol oynamaktadır. Yaşlı bireylerin derisinde hem intrinsik hem de ekstrinsik yaşlanmanın belirtileri görülmektedir.¹

Geriyatrik dermatozlar

Yaşlanmayla birlikte derinin yapı ve fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler, yaşlı bireyleri birçok dermatolojik hastalığa yatkın hale getirmektedir. Derideki değişikliklerin yanı sıra, eşlik eden sistemik metabolik hastalıklar, sosyoekonomik durum, yaşam stili, beslenme durumu, sigara/alkol kullanımı, iklim, coğrafi bölge, ırk, cinsiyet gibi faktörler de bu yaş grubunda ortaya çıkan cilt problemlerinde rol oynamaktadır.

Geriyatrik yaş grubunda dermatolojik hastalıkların klinik prezentasyonları farklılık gösterebilmektedir. Ayrıca, çok sayıda sağlık sorununun genellikle eş zamanlı görülmesi, polifarmasi, anamnez almadaki güçlükler sonucu dermatolojik hastalıkların tanı ve tedavisinde zorluklar yaşanabilmektedir.³

Tablo 1. Yaşlanmaya bağlı olarak deride meydana gelen fizyolojik değişiklikler.¹⁻³

Yaşlanma ilişkili kutanöz değişiklikler	Klinik önemi
DNA tamir kapasitesinde azalma	Fotokarsinogenez ve malignite riskinde artış
Hücre yenilenmesinde azalma	Yara iyileşmesinde ve reepitelizasyonda gecikme, deride kabalaşma, düzensiz pigmentasyon
Deri kalınlığında azalma, epidermis, dermis ve dermoepidermal bileşkede incelme, dermal papillalarda yassılaşma	Mekanik travmaya hassasiyet, bül oluşumu eğiliminde artış, deri yırtılmaları/bası yaraları/dekübüt ülseri riskinde artış
Kollajen ve elastik fibrillerde fragmentasyon	Deri elastikiyetinde bozulma, kırışıklık, deride gevşeme, bası yarası ve dekübüt ülser riskinde artış
Vasküler yapılarda azalma	Purpura, yara iyileşmesinde gecikme, doku beslenmesinde bozulma, termoregülasyonda bozulma, staz dermatiti/bası ülseri gibi hastalıklara eğilimde artış
Melanositlerde azalma	Saçlarda beyazlama, solar radyasyona artmış hassasiyet
Vitamin D sentezinde azalma	Osteoporoz, karsinogenez riski
İnflamatuvar yanıtta azalma	Yara iyileşmesinde gecikme, immün fonksiyonlarda azalma, enfeksiyon riskinde artış, topikal iritan hasarında risk artışı, fotokarsinogenez riskinde artış
Bariyer fonksiyonunda, lipid sentezinde ve subkutan yağ dokuda azalma	Kserozis, topikal iritanlara artmış hassasiyet
Duyu fonksiyonlarında azalma	Ağrı eşiğinde artış, yaralanma riskinde artış
Termoregülasyonda bozulma	Sıcak/soğuk intoleransı
Kıl büyümesinde yavaşlama, androjen etkileri	Saçlarda seyrelme, erkek/kadın paterninde alopesi, kaşlarda gürleşme, erkeklerin dış kulak yolunda tüylenme
Apokrin bez fonksiyonlarında azalma	Kokuda azalma
Sebase bez fonksiyonlarında azalma	Epidermal lipid sentezinde azalma, kserozis
Ter bezi fonksiyonlarında azalma	Hipertermi riskinde artış
Tırnak uzamasında yavaşlama	Tırnaklarda matlaşma ve kırılma, longitudinal çizgilenme, onikogrifovizis

Geriatrik yaş grubunda görülen dermatozlar ve sıklığı coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. Türkiye’de 4099 geriatrik hastada yapılan bir çalışmada; egzematöz dermatitler, pruritus, fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar, sırasıyla, en sık görülen dermatozlar olarak raporlanmıştır. Aynı çalışmada; mevsime göre de görülen dermatozların sıklığının değiştiği bildirilmiştir.⁴ Tayvan’da 16924 geriatrik hastada yapılan çalışmada ise; sırasıyla, dermatitler, fungal enfeksiyonlar, pruritus, benign tümörler ve viral enfeksiyonlar en sık görülen dermatozlar olarak raporlanmıştır.⁵ Diğer taraftan farklı sıklık verilerinin raporlandığı, farklı ülkelerden çok sayıda çalışma mevcuttur.⁶⁻⁸

Yaşlı popülasyonda herhangi bir dermatolojik veya sistemik hastalığa bağlı olmaksızın ortaya çıkan, en sık görülen dermatolojik sorunlardan biri kserozistir. Bacak ön yüzler, ön kol ve el dorsalleri en sık etkilenen bölgelerdir. Sıklıkla kaşıntıya neden olmakla birlikte tedavi edilmediğinde asteatotik egzemaya yol açabilir. Sabun kullanımı, sıcak su ve düşük nemli ortamlar ile kötüleşebilir. Özellikle banyo sonrası hafif nemli cilde uygulanan emolyentler temel tedavi yöntemidir. Ortamın nemlendirilmesi, iritan maddelerden kaçınılması önemlidir.¹

Bu yaş grubunda en sık görülen bir diğer semptom ise pruritustur. Sıklıkla kserozise bağlı ortaya çıksa da dermatolojik, sistemik hastalıklar, kullanı-

Tablo 2. Geriyatrik dermatozlar.^{1,9,10}

Kserozis	Asteatotik egzema
Senil pruritus	
Enfeksiyonlar	
Bakteriyel	Piyoderma, impetigo, follikülit/fronkül, selülit
Fungal	Tinea pedis, tinea kruris, kandidiazis, onikomikoz
Viral	Herpes zoster, molluskum contagiosum, verruka
Enfestasyonlar	Skabies, pedikülozis
Egzematöz dermatitler	Seboreik dermatit, kontakt dermatit, senil atopik dermatit, numuler egzema
Fotodermatozlar	Poikilodermik değişiklikler, kutis romboidalis nucha, solar elastoz, nodüler elastoidoz, fototoksik/fotoalerjik ilaç reaksiyonları
Kronik inflamatuvar hastalıklar	Psoriasis, liken planus
Eritrodermiler	İlaç reaksiyonları, inflamatuvar hastalıklar (psoriasis, egzema), kutanöz T hücreli lenfomalar (Sezary sendromu), pitriasis rubra pilaris, paraneoplastik sendromlar
Pigmentasyon bozuklukları	İdiopatik guttat hipomelanoz, pigmente purpurik dermatoz, diyabetik dermopati, edinsel brakial diskromatozis, civatte poikilodermasi
Psikodermatozlar	Artefakt dermatiti, delüzyonel parazitoz, nörotik ekskoriasyon, prurigo nodularis, liken simpleks kronikus
İmmünolojik hastalıklar	Otoimmün büllöz hastalıklar (büllöz pemfigoid), sistemik vaskülitler, romatolojik hastalıklar
İlaç reaksiyonları	Makulopapüler erupsiyon, ürtiker/anjiyoödem, eritema multiforme, fiks ilaç erupsiyonu, Steven Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz
Tümöral lezyonlar	
Benign	Seboreik keratoz, akrokordon, cheery anjiom
Prekanseroz/Malign	Aktinik keratoz/keilit, kaposi sarkomu, keratoakantom, skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, melanom, kutanöz T hücreli lenfoma (mikozis fungoides), merkel hücreli karsinom, anjiosarkom
Paraneoplastik dermatozlar	Leser-Trèlat bulgusu, akantozis nigrikans, edinsel iktiyoz, hipertrikozis lanuginosa, edinsel pal-moplantar keratoderma (tripe palm), nekrolitik migratuar eritem, Trousseau sendromu, eritema giratum repens, Bazex sendromu, paraneoplastik pemfigus, Sweet sendromu, dermatomiyozit, nekrobiotik ksantogranulom, multisentrik retikülohistiyositozis, pakidermoperiostozis
Vasküler hastalıklar	Staz dermatiti, kronik venöz yetmezlik, vaskülitler, pigmente purpurik dermatoz
Kronik yaralar	Bası yarası/dekübit ülser, bacak ülserleri
Anogenital bölge hastalıkları	Vulvar atrofi, liken skleroz, anal/vulvar pruritus, skuamöz hücreli karsinom
Deri eki hastalıkları	Tırnak distrofileri, androgenetik alopesi
Beslenme bozuklukları	Çinko eksikliği, pellegra, skorbüt, demir eksikliği

Tablo 3. Yaşlılarda sistemik hastalıkların deri bulguları.^{9,11}

Sistemik hastalık	Deri bulguları
Endokrinolojik hastalıklar	
Hipertiroidi	Sıcak ve nemli deri, flushing, palmar eritem, hiperhidrozis, jeneralize pruritus, ürtiker, saçlarda incelme, diffüz alopesi, pretibial miksödem, hiperpigmentasyon, distal onkoliz, akropaki
Hipotiroidi	Soğuk, lekeli deri, karotenemi, jeneralize kserozis, pruritus, eller, yüz ve göz kapaklarında ödem, makroglossi, jeneralize miksödem, ekimoz, purpura, telenjektaziler, tırnaklarda kırılabilirlik, yavaş uzama, vücut kıllarında azalma, saçlı deride difüz alopesi, kaş laterallerinde dökülme, kırılabilir kaba saçlar, ksantamatozis, terlemede azalma
Diyabet	Yüzde kırmızılık (rubeosis faciei), tekrarlayan deri enfeksiyonları, pruritus, diyabetik dermopati, alt ekstremitelerde erizipel benzeri eritem, diyabetik bül, diyabetik ayak (ülser), diyabetik el (Dupuytren hastalığı, karpal tünel sendromu, eklem hareket kısıtlılığı), sklerödem, nekrobiozis lipoidika, edinsel reaktif perforan kollajenöz, granüloma annulare, akantozis nigrikans, karotenoderma, erüptif ksantom
Dislipidemi	Ksantom
Cushing sendromu	Ay dede yüzü, buffalo hörgücü, ekzoftalmi, spontan kanamalar, yara iyileşmesinde gecikme, deride atrofi, strialar, hiperpigmentasyon, akantozis nigrikans, akneiform lezyonlar
Addison hastalığı	Yaygın mukokutanöz hiperpigmentasyon, aksiller ve pubik kıllarda dökülme, tırnaklarda longitudinal hiperpigmente çizgilenmeler
Feokromositoma	Yüz, üst ekstremiteler ve gövde üst kısmında paroksizmal flushing
Akromegali	Makroglossi, jinjival hiperplazi, kutis verticis girata, hiperpigmentasyon, akantozis nigrikans, hiperhidrozis, hipertrikozis, yüzde kabalaşma
Gastrointestinal sistem hastalıkları	Aftöz stomatit, kserozis, pannikülitler (eritema nodosum), akrodermatitis enteropatika, pyoderma gangrenozum, ürtiker/anjioödem, vaskülit, eritema multiforme, dermatitis herpetiformis
Karaciğer hastalıkları	Jeneralize pruritus, sarılık, pigmentasyon değişiklikleri, spider anjiomlar, palmar eritem, purpura/ekimoz, Terry tırnağı, Muehrcke tırnağı, clubbing, koilonişi, transvers beyaz çizgiler, caput medusae, porfiri, liken planus
Kardiyovasküler hastalıklar	Solukluk, subungual spliter kanama, bacakta pitting ödem, Janeway lezyonları, Osler nodülü, ksantom, ksantalezma, amiloidoz, clubbing, siyanoz
Kronik böbrek yetmezliği	Diskromi, solukluk, kserozis, pruritus, purpura, kalsinosis kutis, kalsifilaksi, 'half and half' tırnak, Muehrcke tırnağı, edinsel reaktif perforan kollajenöz, nefrojenik fibrozis dermopati, psödo porfiri, porfiri kutanea tarda
Pulmoner hastalıklar	Clubbing, siyanoz, sarkoidoz, sarı tırnak sendromu

lan ilaçlar veya nöropsikojenik nedenler ile ilişkili olarak da görülebilir. Pruritus, detaylı olarak ilerleyen bölümlerde ele alınacaktır.

Deri yapısı ve bariyer fonksiyonlarında yaşla birlikte görülen değişiklikler sonucu bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar yaşlı bireylerde sıkça görülebilmektedir. Herpes zoster ve postherpetik nevralsi bu yaş grubunda önemli sorun teşkil edebilir. Herpes zoster aşısı, Herpes zoster sıklığının ve şiddetinin

azalması için koruyucu olarak uygulanması önerilmektedir. Fungal enfeksiyonlar arasında özellikle onikomikoz, tinea pedis, tinea kruris ve kandidiyazis sıktır. Diğer taraftan, özellikle yaşlı bakım merkezlerinde kalan bireylerde skabiyez ve pedikülozis sıkça görülebilmektedir.

Kronik hastalıklar, malabsorpsiyon, hareket kısıtlılığı, depresyon, yeme bozuklukları, alkol kullanımı, sosyoekonomik durum, kullanılan ilaçlar, bes-

lenme şekli ve metabolik sebeplere bağlı nutrisyonel eksiklikler ve hastalıklar ortaya çıkabilir. Hastalar saç dökülmesi, pigmentasyon bozuklukları, tırnak değişiklikleri, egzema, perifoliküler kanama gibi farklı bulgular ile başvurabilir. Geriatrik dermatozlar Tablo 2’de özetlenmiştir. Ayrıca, geriatrik yaş grubunda sistemik hastalıklara bağlı deri bulguları da görülebilir. Yaşlılarda sistemik hastalıkların deri bulguları Tablo 3’te belirtilmiştir.

Yaşlı popülasyondaki çoğu bireyin en az bir dermatolojik hastalığı mevcuttur. Bunlar arasında en sık görülen kserozis, pruritus, egzema, psoriasis gibi pek çoğu yaşamı tehdit edici olmasa da yaşam kalitesini olumsuz etkileyen tablolardır. Diğer taraftan, bası ülserleri, enfeksiyonlar, otoimmün büllü hastalıklar, vasküler hastalıklar zamanında tedavi edilmezse ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilirler. Ayrıca, paraneoplastik dermatozlar bu yaş grubunda internal malignitenin habercisi olabilir. Bu nedenle, geriatrik hastalarda uygun deri bakımı, deri hastalıklarının doğru tanı ve tedavisi oldukça önemlidir. Tedavi, hasta bazında uygulanmalı ve hastanın genel durumu, yaşam kalitesi, komorbiditeler, polifarmasi, bitkisel ürünler gibi reçetesiz ürün kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır. Geriatrik dermatozlar ilerleyen bölümlerde detaylı olarak ele alınacaktır.

Kaynaklar

1. Jafferany M, Huynh TV, Silverman MA, Zaidi Z. Geriatric dermatoses: a clinical review of skin diseases in an aging population. *Int J Dermatol.* 2012;51(5):509-22.
2. Selda Pelin Kartal CTA, Hatice Selin Irmak. Gerontolojik / 65+ Deri ve Sorunları Yaşlanma ve Deri (Aging and the Skin). In: A. A, editor. *Türkiye Klinikleri Geriatrics.* Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p. 3-8.
3. Farage MA, Miller KW, Berardesca E, Maibach HI. Clinical implications of aging skin: cutaneous disorders in the elderly. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(2):73-86.
4. Yalçın B, Tamer E, Toy GG, Oztaş P, Hayran M, Alli N. The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. *Int J Dermatol.* 2006;45(6):672-6.
5. Liao YH, Chen KH, Tseng MP, Sun CC. Pattern of skin diseases in a geriatric patient group in Taiwan: a 7-year survey from the outpatient clinic of a university medical center. *Dermatology.* 2001;203(4):308-13.
6. Reszke R, Pelka D, Walasek A, Machaj Z, Reich A. Skin disorders in elderly subjects. *Int J Dermatol.* 2015;54(9):e332-8.
7. Yap KB, Siew MG, Goh CL. Pattern of skin diseases in the elderly seen at the National Skin Centre (Singapore) 1990. *Singapore Med J.* 1994;35(2):147-50.
8. Souissi A, Zeglaoui F, El Fekih N, Faza B, Zouari B, Kamoun MR. [Skin diseases in the elderly: a multicentre Tunisian study]. *Ann Dermatol Venereol.* 2006;133(3):231-4.
9. Atzori L, Ferrel C, Rongioletti F. Diagnostic challenges in the mature patient: Growing old gracefully. *Clinics in Dermatology.* 2018;36(2):116-27.
10. Moschella SL. Skin diseases of the elderly. In: Norman RA, editor. *Geriatric Dermatology.* UK: CRC Press, Taylor & Francis; 2001. p. 17-34.
11. Leal JM, de Souza GH, Marsillac PF, Gripp AC. Skin manifestations associated with systemic diseases - Part II. *An Bras Dermatol.* 2021;96(6):672-87.

Geriatrik Hastalarda Saç ve Saçlı Deri Hastalıkları

Sera Nur Yücesoy, Zekayi Kutlubay

Özet

İlerleyen yaşla birlikte, geriatrik hastaların saç ve saçlı derisinde fizyolojik yaşlanma sürecine bağlı olarak çeşitli değişiklikler meydana gelir. Bu süreçteki en yaygın şikayetler saç dökülmesi ve beyazlamadır. Yaşlanmanın yanı sıra, kadınlarda menopoz ile ilişkili hormonal değişiklikler de bu değişikliklere katkıda bulunur ve bu şikayetlerin erkeklere kıyasla kadınlarda daha erken ortaya çıkmasına yol açar. Yaşlanma sürecinin getirdiği fizyolojik değişikliklerin yanı sıra, saç ve saçlı deri ile ilgili patolojik şikayetler de meydana gelebilir. Bu bölümde geriatrik popülasyonu etkileyen saç ve saçlı deri hastalıkları tartışılmaktadır.

Saç Hastalıkları

Saç Yaşlanması

Kronolojik saç yaşlanmasını etkileyen birçok faktör vardır; bunlar hem iç hem de dış faktörleri içerir. İç faktörler arasında hastanın ırkı, cinsiyeti, kronik hastalıkları, beslenme alışkanlıkları ve stres seviyeleri yer alırken, dış faktörler arasında ultraviyole (UV) maruziyeti ve ısıya dayalı veya kimyasal saç tedavileri bulunur. Saç yaşlanması, hem pigmentasyon hem de saçın nem seviyesi, çapı ve yoğunluğundaki değişiklikleri kapsar. Yaş ilerledikçe, saçtaki ışığa duyarlı amino asitler tarafından emilen UV maruziyeti artar ve bu da serbest radikal üretiminin artmasına yol

açar. UVB maruziyeti saçta protein kaybına neden olurken, UVA öncelikle beyazlama sürecini hızlandırır.¹ Ek olarak, sigara içenlerde, zamanla biriken etkiler foliküler inflamasyona, fibrozise ve dermal saç papillalarında artmış pro-inflamatuar sitokinler ve aromataz enzim inhibitörü nedeniyle nispeten hipöstrojenik bir ortama yol açar.² Kimyasal saç şekillendirme ajanları da saçta zarar vererek zamanla saç yoğunluğunda azalmaya neden olur.

Saçların beyazlaması, saç yaşlanmasının ilk belirtilerinden biridir. Genetik ve epigenetik faktörler ile etnik özellikler, beyazlamanın başlama yaşında önemli rol oynar. Kafkaslılarla karşılaştırıldığında, Asya ve Afrika kökenli popülasyonlarda beyazlama daha geç meydana gelir.³ Beyazlama, folliküler melanosit popülasyonunun azalması ve ardından melanin üretiminin azalması sonucunda oluşur. Bu süreç, UV maruziyeti, sigara içme ve kimyasal saç tedavileri ile hızlanır.

Senil Alopesi

Senil alopesi, 50 yaş ve üzeri bireylerde geniş çapta ve kalıcı saç dökülmesi ile karakterize, başlangıç öncesinde saç dökülme şikayeti olmayan bir durum olarak tanımlanır.⁴ Androjenetik alopesiden farklı olarak, senil alopeside saçın minyatürizasyonuna dair bir kanıt yoktur. En yaygın histolojik bulgu, normal anagen-telogen saç oranına sahip daha küçük çaplı saç foliküllerinin varlığıdır.⁵ Bazı çalışmalar, senil alopesinin androjenetik alopesiden farklı bir durum

olmadığını öne sürse de, bazı çalışmalarda iki hastalık arasında gen ekspresyon profillerinde farklılıklar gösterilmiştir.⁴ Bu çalışmaların sonucunda, androgen olmayan yolların da senil alopeside saç dökülmesine katkıda bulunabileceği önerilmiştir.

İlaç İlişkili Alopesi

İlaç ilişkili alopesi, geriatri hastalarındaki saç dökülmesinin yanı sıra her yaşta bireyde saç dökülmesinin yaygın nedenlerden biridir. Çoğunlukla, telogen effluvium paterninde yaygın saç dökülmesi olarak ortaya çıkar, ancak kemoterapi ilaçlarıyla ilişkili anagen effluvium vakaları da görülebilir. İlaç-ilişkili telogen effluvium prevalansı, geriatri hastalarındaki kronik hastalıklar için ilaç kullanımının artmasıyla birlikte artar. Bu duruma yol açan başlıca ilaçlar arasında antikoagülanlar (heparin, varfarin vb.), anti-tiroid ilaçlar (iyot, tiourasil vb.) ve duyu durum dengeleyiciler (lityum, valproik asit vb.) bulunur.⁶ İlacın kesilmesinden sonraki 2-3 ay içinde saç dökülmesi genellikle durur.

Androjenetik Alopesi

Androjenetik alopesinin (AGA) sıklığı, hem erkek hem de kadın hastalarda yaşla birlikte artar. Erkek hastalarda ilerleyen yaşla birlikte prevalans %80'e varan oranlarda bildirilirken kadın hastalarda bu oran yaklaşık %50'dir. Erkeklerde saç dökülmesi en çok vertex ve frontotemporal bölgelerde belirgindir, kadınlarda ise ön saç çizgisi genellikle korunur ve saç dökülmesi daha çok başın vertex bölgesinde görülür. Androjenetik alopesi genetik yatkınlık ve androjene aşırı duyarlılık ile ilişkilidir. Bu durum, değişen penetrans derecelerine sahip poligenik bir genetik altyapı ile ilişkili olup hem anneden hem de babadan gelen genlerden etkilenir.⁷

AGA'nın patogeneğinde iki önemli faktör yer alır: (a) Saç folikülünün minyatürizasyonu ve (b) saç döngüsündeki değişiklikler. AGA'nın temel patolojisi, terminal saç foliküllerinin ilerleyici minyatürizasyonunu içerir, bu da terminal saçların vellus saçlara dönüşmesine yol açar. AGA'da, her döngüde anagen fazının süresi azalırken, telogen fazının süresi sabit kalır veya artabilir. Sonuç olarak, bu durum anagen-telogen oranında bir azalmaya yol açar.^{8,9} Böylece, her ardışık saç döngüsünün kısalmasıyla, her saç shaftının uzunluğu azalır ve deri yüzeyini delmek için gereken minimum uzunluğa bile ulaşamayarak boş foliküler açıklıklara neden olur.

AGA tedavisi için FDA tarafından onaylanan iki tedavi mevcuttur: Topikal minoksidil ve oral finaste-

rid tedavileri. Bu tedavilerin etkinliğinin gözlemlenebilmesi için tedavinin en az 4-6 ay devam ettirilmesi önerilir. Sürekli kullanım, klinik iyileşmenin devamı için gereklidir.¹⁰ Bu sürekli gereklilik nedeniyle, düzenli ilaç kullanımı zorlayıcı olabilir. Ayrıca, bu ilaçların başlangıcından sonra kısa süreli bir saç dökülmesi epizodu normaldir. Finasterid, 5 α -redüktaz inhibitörü, 18-40 yaş arası erkek AGA hastalarının tedavisi için onaylanmıştır ve günlük 1 mg dozda uygulanır. Başka bir ajan olan dutasterid, hem tip I hem de II 5 α -redüktazı inhibe ettiğinden, günlük 0.5 mg dozda kullanılmak üzere önerilir. 5 α -redüktaz inhibitörlerinin bilinen yan etkileri arasında cinsel işlev bozukluğu ve depresyon yer alıyor olup, geriatrik hastalarda ekstra dikkat edilmesi gerekmektedir.¹⁰

Deri Hastalıkları

Solar Hasar

Yaşın ilerlemesiyle birlikte, güneş ışığına maruz kalmanın kümülatif etkisi deride hasara neden olur. Özellikle dermisteki elastik liflerin zarar görmesi, deride solar elastozis olarak adlandırılan çeşitli değişikliklere yol açar. Solar elastozis, kırışıklıklar ve atrofik değişikliklerle sonuçlanır. Derinin incilmesi, deri altında kanamalara neden olabilir. Boyun bölgesinde belirgin cilt kıvrımlarıyla karakterize olan ve "cutis rhomboidalis nuchae" olarak bilinen klinik tablo da solar hasarın göstergesidir. Ayrıca, periorbital ve malar bölgelerde komedonlar, milialar ve sarımsı plak lezyonlar solar elastozun belirtileri arasındadır. Erkek hastalarda, güneş hasarının neden olduğu kolajen hasarı nedeniyle kulağın heliksinde deri renginde veya sarı renkte asemptomatik papüler lezyonlar ortaya çıkabilir.

Aktinik Keratoz

Aktinik keratoz (AK), solar keratoz olarak da bilinir. Pre-malign keratinosit proliferasyonundan kaynaklanan bir deri hastalığıdır. Pre-malign bir durum olarak kabul edilmesine rağmen, bazı otörler AK ile in situ skuamöz hücreli karsinom (SHK) arasında büyük bir fark olmadığını öne sürmektedir.¹¹⁻¹³

AK özellikle UVB ışınları olmak üzere uzun süreli UV radyasyona maruz kalmakla ilişkilidir. UVB radyasyonu, hücrelerde DNA hasarına yol açarak anormal hücre gelişimine ve AK gelişimine neden olur. AK epidermal keratinositlerde, SHK'de görülenlere benzer sitolojik değişiklikler gösterir. Bu değişiklikler arasında polarite kaybı, nükleer pleomor-

fizim, düzensiz matürasyon, artmış mitoz sayısı ve p53 proteinindeki mutasyonlar bulunur.¹⁴

Aktinik keratoz prevalansı, UV radyasyona yoğun şekilde maruz kalan açık tenli bireylerin yaygın olduğu Avustralya'da en yüksektir. Avustralya'da 40 yaş üstü Kafkasyalılar arasında aktinik keratoz prevalansı %40 ile %60 arasında değişmektedir.¹⁵ Çin'de 1.590.817 hasta üzerinde yapılan büyük bir nüfus bazlı çalışma, prevalansın %0.52 olduğunu ve ortalama yaşın 70 ± 12 yıl olduğunu göstermiştir.¹⁶

Aktinik keratoz çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir. Soliter lezyonlar olarak görülebileceği gibi yaygın lezyonlar ile de seyredebilir. Lezyonlar düz veya verriform görünümde olabileceği gibi boynuzsu yüzeye sahip plak lezyonlar şeklinde de görülebilir. Rengi beyaz, sarı veya pigmente formlarda kahverengi olabilir. Lezyonlar genellikle el sırtı ve yüz gibi güneşe sık maruz kalan bölgelerde görülür. Kulaklar, burun, yanaklar, üst dudak, alt dudak vermiyon sınırı, şakaklar, alın ve saçlı deri gibi bölgeler en sık etkilenen bölgeler arasındadır. Şiddetli kronik güneş hasarı olan bireylerde üst gövde, üst ve alt ekstremiteler ve ayak sırtında da lezyonlar görülebilir.

Dermatoskopi, aktinik keratozların tanısında yardımcı olan hızlı ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Yüz yerleşimli aktinik keratozlarda aşağıdaki dermatoskopik bulgular tanısız değer taşır:^{17,18}

- Çilek paterni: Saç foliküllerini çevreleyen pembe-kırmızı vasküler psödonetwork oluşturan eritem.
- Sarı-beyaz skuam yapıları
- Folikülleri çevreleyen ince ve dalgalı damarlar.
- Keratotik tıkaçlarla dolu foliküler açıklıklar.
- "Rozet" işareti: Foliküler açıklığın etrafında dört beyazimsı noktadan oluşan aktinik keratozun spesifik bir dermoskopik özelliğidir.

Aktinik keratozlar, SHK'ye ilerleme potansiyelleri nedeniyle prekanseröz lezyonlar olarak kabul edilir. Tek bir aktinik keratozun SHK'ye dönüşmesi nadir olmakla birlikte, birden fazla aktinik keratozu olan bireyler daha yüksek risk altındadır; 10'dan fazla aktinik keratozu olan hastaların yaklaşık %10-15'inde SHK gelişimi görülmektedir. Lezyon üzerinde ülserasyon, kanama, büyüme ve/veya hassasiyet gelişmesi SHK'ye ilerleme açısından şüphelidir. Bu durumda SHK'yi ekarte etmek için biyopsi gerekebilir.

Aktinik keratoz tedavi seçenekleri, lezyon sayısı, konumu, hastanın genel sağlık durumu ve bireysel

tercihler gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Tedavi seçenekleri aşağıda özetlenmiştir:¹⁹

- Topikal kemoterapi ve immünomodülatörler: 5-florourasil (5-FU), imiquimod ve ingenol mebutat
- Kriyoterapi
- Fotodinamik tedavi (PDT)
- Küretaj ve elektrosikasyon
- Cerrahi eksizyon
- Lazer tedavisi

Ek olarak güneş kremi kullanımı ve koruyucu giysiler giyme, aktinik keratoz oluşumunun önüne geçmek ve deri kanseri riskini azaltmak için hastalara önerilmelidir.

Aktinik Keilit

Aktinik keilit, özellikle alt dudak etkileyen, beyaz plak lezyonlar, kuruluk ve çatlak oluşumu ile karakterize olan pre-malign bir lezyondur. Aktinik keratoz ile karşılaştırıldığında, aktinik keilitin SHK'ye ilerleme olasılığı daha yüksektir ve aktinik keilit zemininde gelişen SHK vakaları yüksek metastaz riski taşır. Tedavi, aktinik keratoz tedavisine benzer.

Keratoakantom

Keratoakantom, genellikle ileri yaş hastalarda görülen, klinik olarak SHK'ye benzeyen hızla büyüyen bir deri tümörüdür. Kronik güneş maruziyeti en önemli faktörlerden biri olup; immünosupresyon, PUVA tedavisi öyküsüne sahip olmak, bazı genetik sendromlar (örneğin, kseroderma pigmentosum, Muir-Torre sendromu) ve metastatik melanom için BRAF inhibitör tedavisi almış olmak diğer etiyolojik faktörler arasındadır.²⁰ Genellikle 1-2 cm boyutlarında papüler bir lezyon olarak başlar ve zamanla ortasında krater benzeri bir görünüme sahip keratinle dolu nodüler bir lezyona dönüşür. Klinik seyri öngörülemez olup, lezyon kendiliğinden gerileme ya da ilerleme gösterebilir. En sık görülen yerleşim bölgeleri, burun ve kulaklar gibi güneşe maruz kalan bölgeler, ayrıca yanaklar ve el ve kolların dorsal yüzeyleridir. Tedavi de cerrahi eksizyon önerilmektedir.

Skuamöz Hücreli Karsinom (SHK)

SHK, epidermisteki keratinositlerden kaynaklanan ve metastatik potansiyele sahip malign bir deri kanseridir. Bazal hücreli karsinomdan sonra en yaygın görülen deri kanseri olup erkeklerde kadınlara göre

iki kat daha yaygındır. Risk faktörleri arasında ileri yaş (50 üzeri), erkek cinsiyet, kronik UV maruziyeti, deri kanseri öyküsü, aktinik keratoz varlığı, açık ten rengi, sigara, yanık veya kronik ülser öyküsü, belirli HPV enfeksiyon türleri, uzun süreli PUVA tedavisi almış olmak, radyasyon veya arsenik maruziyeti, genetik sendromlar (kseroaderma pigmentozum gibi) ve immüno-supresyon yer alır.²¹

SHK tipik olarak sert, kırmızı renkli papül veya plak lezyon olarak ortaya çıkar. Buna ek olarak iyileşmeyen bir ülser veya deri üzerinde skuamli yama lezyon olarak da ortaya çıkabilir. SHK lezyonları, diğer melanom dışı deri kanserlerine kıyasla haftalar-aylar içinde nispeten hızlı büyür.²² Lezyon kenarları eleve veya yuvarlanmış görünümde olabilir. SHK lezyonları derinin daha derin katmanlarına veya sinir uçlarına yayıldıysa hassas ve ağrılı olabilir. Genellikle yüz, kulaklar, boyun, saçlı deri, kollar ve eller gibi güneşe maruz kalan bölgelerde ortaya çıkar.

Yaygın SHK türlerinden bazıları şunlardır:²³

- **Klasik SHK:** Güneşe maruz kalan deri bölgelerinde tipik olarak ortaya çıkan, kabarıklık, sert ve kırmızı renkli, skuamli veya krutlu yüzeylere sahip bir lezyon olarak kendini gösteren en yaygın alt tiptir.
- **Bowen Hastalığı (in situ SHK):** Epidermise sınırlı in situ erken bir SHK formudur. Psoriasis veya egzama ile karıştırılabilen, iyi sınırlı, eritemli plak lezyon olarak kendini gösterir.
- **Keratoakantom Benzeri SHK:** Klinik ve histolojik olarak keratoakantom ile benzerlik gösteren bu alt tip, merkezi keratin dolu bir krater ile hızla büyüyen, kubbe şeklinde bir nodül olarak ortaya çıkar. Kendiliğinden gerileyebilir, ancak bazı durumlarda invaziv SHK'ya ilerleyebilir.
- **Desmoplastik SHK:** Bol stromal fibrozis ile karakterize olan bu varyant, sert, kalınlaşmış bir plak veya nodül olarak ortaya çıkar ve skar dokusu veya fibroz tümörleri taklit edebilir. Daha agresif olma eğilimindedir ve nüks riski daha yüksektir.
- **Metatipik SHK (İğsi Hücreli SHK):** Hem SHK hem de bazal hücreli karsinom özellikleri sergileyen bu alt tip, skuamöz farklılaşma alanları ve iğsi hücre morfolojisine sahiptir. Nodüler veya ülseratif bir lezyon olarak ortaya çıkar ve klasik SHK'ya kıyasla daha yüksek nüks ve metastaz riskine sahiptir.
- **Akrokeratozis Verrusiformis Benzeri SHK:** Ekstremitelerde akrokeratozis verrusiformis'i andıran, çok sayıda keratotik papül veya plak olarak ortaya çıkan nadir bir alt tiptir. EVER1/EVER2 genlerindeki mutasyonlarla ilişkilidir ve invaziv SHK'ya ilerleme riski yüksektir.

- **Karsinoma kunikulatüm:** Genellikle ayak tabanı bölgesinde ortaya çıkan nadir bir SHK varyantıdır.
- **Marjolin Ülseri:** Bu SHK alt tipi, kronik bir yara veya ülserde gelişir.

SHK'nın tedavisi, tümörün boyutu ve konumu, agresifliği, metastaz yapma potansiyeli ve hastanın genel sağlık durumu gibi faktörlere bağlı olarak değişir. SHK için yaygın tedavi yöntemleri şunlardır:²⁴⁻²⁶

- **Cerrahi Eksizyon:** Genellikle lokalize SHK için birincil tedavi yöntemidir.
- **Mohs Mikrocerrahisi:** Kozmetik olarak hassas veya işlevsel olarak önemli bölgelerde tercih edilebilir.
- **Radyoterapi:** Cerrahinin mümkün olmadığı durumlarda birincil tedavi olarak kullanılabilir.
- **Elektrodesikasyon ve Küretaj:** Genellikle küçük, düşük riskli SHK'lar için kullanılır.
- **Topikal Tedaviler:** Yüzeysel SHK'lar veya in situ lezyonlar için, imiquimod veya 5-FU gibi topikal ilaçlar kullanılabilir.
- **Fotodinamik Terapi:** Genellikle yüzeysel SHK'lar veya in situ lezyonlar için kullanılır.
- **Sistemik Tedavi:** Cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilemeyen metastatik veya ileri evre SHK vakalarında, hastalığı kontrol altına almak ve semptomları hafifletmek için kemoterapi veya hedefe yönelik tedavi gibi sistemik tedaviler düşünülebilir.

Tedavi seçimi, çeşitli faktörlere bağlıdır ve genellikle dermatologlar, onkologlar, cerrahlar ve diğer uzmanları içeren multidisipliner bir yaklaşım gereklidir.

Bazal Hücreli Karsinom (BHK)

Bazal hücreli karsinom, aynı zamanda rodent ülser olarak da bilinen, epidermisin bazal hücrelerinden kaynaklanan ve en yaygın görülen deri tümörüdür. Risk faktörleri SHK'ya benzerdir ve daha genç hastalarda da görülebilir. BHK genellikle deride inci benzeri bir papül olarak ortaya çıkar. Zamanla lezyonun merkezinde krater benzeri bir çöküntü üzerinde ülserasyon gelişebilir. Lezyon genellikle iyi sınırlı olup zamanla sınırlar düzensiz hale gelebilir. Lezyon kenarı "inci" görünümü verecek şekilde yuvarlanmış veya yükselmiş görünebilir. BHK lezyonları birkaç milimetreden birkaç santimetreye varan çapta olabilir. Genellikle yüz, kulaklar, saçlı deri, boyun ve omuzlar gibi güneşe maruz kalan deri bölgelerinde

ortaya çıkar. Ancak, gövde ve ekstremiteler de dahil olmak üzere vücudun diğer bölgelerinde de gelişebilirler. Kronik güneşe maruz kalma veya diğer risk faktörlerine sahip bireylerde, birden fazla BHK görülebilir. Lezyonlar genellikle ağrısızdır, ancak irritasyon durumunda kaşıntı veya hassasiyete neden olabilirler.

BHK her biri farklı klinik ve histolojik özelliklere sahip çeşitli alt tiplerde kendini gösterir. Yaygın BHK türlerinden bazıları şunlardır:²⁷

- **Nodüler BHK:** En yaygın alt tip olup, inci benzeri veya yarı saydam bir görünüme sahip, yükselmiş, deri renginde veya pembemsi bir nodül olarak ortaya çıkar. Yüzeyinde telanjiektaziler olabilir.
- **Yüzeysel BHK:** Bu alt tip, skuamlı, eritematöz bir yama veya plak olarak görülür. Genellikle düzensiz sınırlara sahiptir ve egzama veya psoriasis ile karışabilir.
- **Mikronodüler BHK:** Mikronodüler BHK, dermiste birden fazla küçük nodül veya tümör hücreleri kümeleri olarak kendini gösterir. Diğer alt tiplerden daha agresiftir ve nüks riski daha yüksektir.
- **Morpheaform (skleroza) BHK:** Morpheaform BHK, belirgin sınırlara sahip olmayan ve sıkı, fibrotik bir doku ile sikatris benzeri bir görünüme sahiptir. Klinik olarak tanı koymak zordur ve doğrulama için biyopsi gerekebilir.
- **Pigmente BHK:** Pigmente BHK, melanin pigmenti içerir ve bu nedenle kahverengi, siyah veya mavi-siyah renkte olabilir. Pigmente görünümü nedeniyle melanom ile karıştırılabilir.
- **Pinkus'un Fibroepitelyomasi:** Bu varyant, genellikle alt sırtta pedinküllü veya sapsız bir papül olarak ortaya çıkar. Düşük dereceli bir BHK varyantı olarak kabul edilir ve nispeten indolan bir klinik seyir gösterir.

Alt tipin doğru bir şekilde tanımlanması, tedavi kararlarının yönlendirilmesi açısından önemlidir. BHK tedavisi, tümörün boyutu, yeri, alt tipi ve agresifliği, bireysel faktörlere bağlı olarak değişir. BHK için yaygın tedavi seçenekleri şunlardır:²⁸

- Cerrahi Eksizyon
- Mohs Mikrocerrahi
- Elektrodikasyon: Genellikle küçük, düşük riskli BHK'lar için kullanılır.
- Kriyoterapi: Genellikle küçük, yüzeysel BHK'lar için kullanılır.
- Topikal İlaçlar: İmiquimod veya 5-FU

- Radyoterapi: Cerrahiye uygun olmayan hastalar için veya cerrahinin mümkün olmadığı durumlarda düşünülebilir. Ayrıca, cerrahiden sonra nüks riskini azaltmak için adjuvan tedavi olarak da kullanılabilir.
- Fotodinamik Terapi: Genellikle yüzeysel BHK'lar için kullanılır.
- Hedefe Yönelik Tedavi: İleri evre veya metastatik BHK'lar için, hedgehog yolu inhibitörleri (örneğin, vismodegib, sonidegib) gibi hedefe yönelik tedaviler kullanılabilir.

Herpes Zoster Oftalmikus (HZO): Herpes zoster, Varicella Zoster Virüsü'nün (VZV) latent reaktivasyonu sonucu ortaya çıkar ve genellikle ilk enfeksiyondan yıllar sonra bir duyuşal sinir ganglionunda meydana gelir. Hastalık, tipik olarak dermatomal dağılımda tek taraflı makülopapüler veya veziküler bir döküntü olarak ortaya çıkar. Lezyonların ortaya çıkmasından önce veya eş zamanlı genellikle ağrı, yanma veya karıncalanma hissi eşlik eder. Tedavi edilmemiş vakaların yaklaşık yarısında oküler tutulum gözlemlenir ve bu durum konjunktivit, üveit, episklerit, keratit ve retinit gibi belirtilerle kendini gösterir. Göz tutulum semptomları arasında kızarıklık, ağrı, fotofobi ve görmede azalma bulunur. HZO'nun başlamasından sonraki ilk 72 saat içinde antiviral tedaviye başlanması, hastalığın süresini kısaltmada ve oküler tutulumunu minimize etmede etkili bulunmuştur. Tedavide immünokompetan hastalarda valasiklovir 3x1 g, asiklovir 5x800 mg veya famsiklovir 3x500 mg, 7-10 gün boyunca önerilmektedir. Birden fazla dermatomda tutulumu olan veya immünsüpresif hastalar için IV asiklovir tedavisi önerilir.²⁹ HZO'ya karşı iki aşı geliştirilmiştir. Canlı zayıflatılmış aşısı (Zostavax) kıyasla, daha yeni alt birim aşısı (Shingrix) HZO insidansını azaltmada daha etkili bulunmuştur.³⁰ Shingrix aşısının 50 yaş ve üzerindeki tüm immünokompetan bireylere (iki doz, iki ila altı ay arayla uygulanır) yapılması önerilmektedir.³¹ Aşılardan sonra dört ila altı hafta içinde nadir de olsa viral reaktivasyon olabileceğinden hastaların bu açıdan takip edilmesi önerilir.

Skabiyez: Sarcptes scabiei akarları tarafından ortaya çıkan ektoparazitik deri enfestasyonu olup yaşlı hastalarda atipik özelliklerle kendini gösterebilir. Özellikle azalmış hareket kabiliyeti, bilişsel gerileme ve eşlik eden komorbiditeler tanı ve tedavi sürecini zorlaştırabilir.³² Klasik uyuzda görülen tipik semptomlar yaşlı hastalarda bulunmayabilir. Ayrıca, vücutta milyonlarca akarın gözlemlenebildiği yaygın keratotik lezyonlarla karakterize edilen norveç uyuz adı verilen bir durum görülebilir.³³ Yaşlı yetişkinlerde

uyuz teşhisi, atipik belirtiler ve diğer dermatolojik durumlarla örtüşen özellikler nedeniyle zor olabilir. Permetrin, krotamiton, benzil benzoat ve kükürt skabiyez tedavisinde tercih edilen topikal tedavi seçenekleri arasında olup Norveç uyuzu vakalarında oral ivermektin tercih edilmelidir.

Seboreik Dermatit: Yaşlı yetişkinlerde, azalmış deri bariyer fonksiyonu nedeniyle seboreik dermatit tedavisini yönetmek daha zor olabilir. Topikal tedaviler, ketokonazol, selenyum sülfid, çinko piriton içeren medikal şampuanlar ve kortikosteroid solüsyonları içerir. Şiddetli vakalarda, flukonazol veya itrakonazol gibi oral antifungal ajanlar tercih edilebilir. Geriatrik popülasyonda komorbiditeler nedeniyle yaygın ilaç kullanımı göz önüne alındığında, yan etkiler ve ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir. Yan etkilerden kaçınmak için daha düşük dozlar ve dikkatli izlem gerekebilir.

Psoriasis: Saçlı deri psoriasis olan yaşlı yetişkinlerde kardiyovasküler hastalık veya diyabet gibi komorbiditeler bulunabilir ve bu durum tedavi kararlarını etkileyebilir. Tedavi seçenekleri arasında topikal steroidler, vitamin D analogları, salisilik asit ve kombine ürünler yer alır. Şiddetli vakalarda metotreksat, siklosporin, asitretin ve biyolojik ilaçlar gibi sistemik ajanlar kullanılabilir.

Kontakt Dermatit: İlerleyen yaşla birlikte deride meydana gelen bir takım değişiklikler kontakt dermatit yatkınlığını artırmaktadır. Bu değişiklikler arasında azalmış deri bariyer fonksiyonu ve sebum üretimi yer alır. Kullanılan şampuanlar, saç boyaları veya şekillendirici ürünlerdeki iritan veya alerjenlere maruziyet sonrası saçlı deride kontakt dermatit gelişimi görülebilir. Tedavide, tetikleyici ajanlardan kaçınma ve topikal ve/veya sistemik steroidler yer alır.

Yumuşak Doku Enfeksiyonları (YDE): Erizipel ve selülit, dermis ve subkutan dokuyu etkileyen, çoğunlukla *S. pyogenes* tarafından ortaya çıkan bakteriyel enfeksiyonlardır. Erizipel, dermisteki yüzeysel lenfatiklerin enfeksiyonu ile karakterize olup, iyi sınırlı eritematöz plak lezyonları ile kendini gösterirken, selülit, daha az belirgin sınırları olan daha derin lenfatiklerin enfeksiyonu ile ortaya çıkan YDE tablosudur. Her iki durum da her yaşta hastada görülebilir. İleri yaş hastalarda, YDE daha sık görülüp diyabet ve periferik vasküler hastalık gibi komorbid durumlar

riski artırır. Tedavide sistemik antibiyoterapi ile uygun yara bakımı yer alır.

Diyabetik Ayak Enfeksiyonları: Diyabetik ayak enfeksiyonları, nöropati, periferik arter hastalığı ve bozulmuş yara iyileşmesi sonucu ortaya çıkan diyabetes mellitusun yaygın komplikasyonlarıdır. Yaşla ilişkili vasküler değişiklikler ve duyuşsal nöropati nedeniyle diyabetik hastalarda YDE riski artar. Diyabetik ayak enfeksiyonlarının hızlı değerlendirilmesi ve tedavisi, selülit, apse oluşumu veya osteomyelit gibi komplikasyonları önlemede önemlidir.

Basınç Ülserleri: Basınç ülserleri, dekübit ülserleri olarak da bilinir, genellikle kemik çıkıntılar üzerinde uzun süreli basınç veya sürtünme nedeniyle deri ve alttaki dokuda meydana gelen ülserlerdir. Özellikle hareket kabiliyeti kısıtlı veya yatağa bağımlı yaşlı yetişkinler, basınç ülserleri geliştirme riski altındadır. Bu ülserler uygun şekilde yönetilmezse enfekte olabilir ve selülit veya daha derin yumuşak doku enfeksiyonlarına yol açabilir. Basınç ülserleri dört evreye ayrılır.³⁴

Evre 1: Deride sadece eritem görülür.

Evre 2: Epidermis ve dermisin yüzeysel kısmının kaybı sonucu yüzeysel ülserasyon oluşumu görülür.

Evre 3: Subkutan yağ dokusuna uzanan tam katmanlı ülser izlenir.

Evre 4: Kemik ve kas dokusuna kadar uzanan ülseratif lezyonlar görülür.

Basınç ülseri tedavisi, hastanın sık sık pozisyon değiştirmesini ve ülserli doku üzerindeki basıncı azaltmayı içerir. Mümkünse havalı yatak uygulamasına geçiş düşünülmelidir. Ayrıca, yara temiz tutulmalı ve dışkı ve idrar kontaminasyonunu önlemek için önlemler alınmalıdır. Nekrotik dokular, iyileşmeyi hızlandırmak için cerrahi veya enzimatik yöntemlerle uzaklaştırılmalıdır. Yara dokusunun nemli ve temiz tutulmasına özen gösterilmelidir. Enfeksiyon belirtileri gelişirse, antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.³⁵

Kaynaklar

1. Sebetić K, Sjerobabski Masnec I, Cavka V, Biljan D, Krolo I. UV damage of the hair. Coll Antropol. 2008 Oct;32 Suppl 2:163-5.
2. Lu Z, Fischer TW, Hasse S, Sugawara K, Kamenisch Y, Krengel S, et al. Profiling the response of human hair follicles to ultraviolet radiation. J Invest Dermatol. 2009;129:1790-804

3. Trüeb RM. Aging of hair. *J Cosmet Dermatol.* 2005 Jun;4(2):60-72.
4. Bourezane Y, Bourezane I. Proposition of a New Terminology of Senile Alopecia: Physiologic Alopecia. *Int J Trichology.* 2023 Jan-Feb;15(1):41-42.
5. Whiting DA. How real is senescent alopecia? A histopathologic approach. *Clin Dermatol.* 2011;29:49-53
6. Tosi A, Misciali C, Piraccini BM, Peluso AM, Bardazzi F. Drug-induced hair loss and hair growth. Incidence, management and avoidance. *Drug Saf.* 1994;10:310-7
7. Ho CH, Sood T, Zito PM. Androgenetic Alopecia. 2024 Jan 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 28613674.
8. Kidangazhiathmana A, Santhosh P. Pathogenesis of Androgenetic Alopecia. *Clinical Dermatology Review.* 2022; 6(2):p 69-74, Jul-Dec.
9. Ellis JA, Sinclair RD, Harrap SB. Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. *Expert Reviews in Molecular Medicine.* 2002; 4(22), 1-11.
10. Adil A, Godwin M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Jul;77(1):136-141.e5.
11. Heaphy MR Jr, Ackerman AB. The nature of solar keratosis: a critical review in historical perspective. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Jul;43(1 Pt 1):138-50. doi: 10.1067/mjd.2000.107497. PMID: 10863242.
12. Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H, Sterry W, Stockfleth E. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol.* 2007 May;156 Suppl 3:8-12
13. Lober BA, Lober CW. Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. *South Med J.* 2000 Jul;93(7):650-5. PMID: 10923948.
14. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol.* 42 (2000), pp. 11-17
15. Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlatshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol.* 2013 Aug;133(8):1971-8.
16. Zhao Y, Li CY, Wen CM, Wei YB, Li RY, Wang G, Tu P. The prevalence of actinic keratosis in patients visiting dermatologists in two hospitals in China. *Br J Dermatol.* 2016 May;174(5):1005-10
17. Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G, Carrera C, Curriel-Lewandrowski C, Hofmann-Wellenhof R, Malvehy J, Menzies S, Puig S, Rabinovitz H, Stolz W, Saida T, Soyer HP, Siegel E, Stoecker WV, Scope A, Tanaka M, Thomas L, Tschandl P, Zalaudek I, Halpern A. Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: Results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Jun;74(6):1093-106.
18. Cuellar F, Vilalta A, Puig S, Palou J, Salerni G, Malvehy J. New dermoscopic pattern in actinic keratosis and related conditions. *Arch Dermatol.* 2009 Jun;145(6):732
19. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2019 Nov-Dec;94(6):637-657. doi: 10.1016/j.abd.2019.10.004. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31789244; PMCID: PMC6939186.
20. Claeson M, Pandeya N, Dusingize J, et al. Assessment of Incidence Rate and Risk Factors for Keratoacanthoma Among Residents of Queensland, Australia. *JAMA Dermatol.* 2020;156(12):1324-32. doi:10.1001/jamadermatol.2020.4097
21. Keohane SG, Botting J, Budny PG, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2021;184(3):401-14. doi:10.1111/bjd.19621
22. Howell JY, Ramsey ML. Squamous Cell Skin Cancer. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 28722968.
23. Elder DE, Massi D, Scolyer RA. WHO Classification of Skin Tumours. International Agency for Research on Cancer. Squamous cell carcinoma, 2018 pp. 57-61.
24. Peris K, Alaibac M, Argenziano G, Di Stefani A, Fargnoli MC, Frascione P, Gualdi G, Longo C, Moscarella E, Naldi L, Pellacani G, Pimpinelli N, Quaglino P, Salgarello M, Sollena P, Valentini V, Zalaudek I, Calzavara-Pinton PG., Italian Group of Dermato-Oncology (GIDO) of SIDEmaST. Cutaneous squamous cell carcinoma. Italian Guidelines by SIDEmaST adapted to and updating EADO/EDF/EORTC guidelines. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018 Dec;153(6):747-762
25. Montuno MA, Brown B, Konda S, Motaparthy K. Impact of Mohs Micrographic Surgery on Tumor Staging of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Comparison of the 7th and 8th Editions of the American Joint Committee on Cancer Guidelines. *Dermatol Surg.* 2018 Aug;44(8):1057-1064
26. Kim JYS, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):560-78. doi:10.1016/j.jaad.2017.10.007
27. Dourmishev LA, Rusinova D, Botev I. Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma. *Indian Dermatol Online J.* 2013 Jan;4(1):12-7
28. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, Bataille V, Marmol VD, Dummer R, Harwood CA, Hauschild A, Höller C, Haedersdal M, Malvehy J, Middleton MR, Morton CA, Nagore E, Stratigos AJ, Szeimies RM, Tagliaferri L, Trakatelli M, Zalaudek I, Eggermont A, Grob JJ; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer.* 2019 Sep;118:10-34. doi: 10.1016/j.ejca.2019.06.003. Epub 2019 Jul 6. PMID: 31288208.
29. Minor M, Payne E. Herpes Zoster Ophthalmicus. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557779/>
30. Liesegang TJ. *Ophthalmology.* 2008;115(2):S3-S12.
31. Shingles Vaccination. www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/public/shingrix/index.html.
32. Braun M, Yedidi RS, Raffi J, Butler DC, Murase JE. The challenge of diagnosing scabies in the elderly: A case and a novel therapeutic approach. *Int J Womens Dermatol.* 2020 Aug 19;6(5):452-453
33. Niode NJ, Adji A, Gazpers S, Kandou RT, Pandaleke H, Trisnowati DM, Tumbelaka C, Donata E, Djaafara FN, Kusuma HI, Rabaan AA, Garout M, Almuthree SA, Alhani HM, Aljeldah M, Albayat H, Alsaed M, Alfouzan WA, Nainu F, Dhama K, Harapan H, Tallei TE. Crusted

- Scabies, a Neglected Tropical Disease: Case Series and Literature Review. *Infect Dis Rep.* 2022 Jun 16;14(3):479-491.
34. Moore Z. Pressure ulcer grading. *Nurs Stand.* 2005 Sep 7-13;19(52):56-64; quiz 66.
35. Medical Advisory Secretariat. Management of chronic pressure ulcers: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2009;9(3):1-203. Epub 2009 Jul 1. PMID: 23074533; PMCID: PMC3377577.

Yaşlı Bireylerde Bacak, Ayak ve Tırnak Hastalıklar

Nazlı Caf, Dr. Ümit Türsen

İleri yaşta bir hastada birçok dermatolojik hastalık, sistemik hastalıklara sekonder veya paraneoplastik deri lezyonları meydana gelebilir. Yaşlı bireylerde en çok görülen dermatolojik yakınma kaşıntı, en sık bulgu ise kserozdur.

İleri yaştaki bir hastanın dermatolojik muayenesinde kronik hastalıklara bağlı deri problemleri ve kullanılan ilaçlara bağlı deri lezyonları/hastalıkları olabileceği mutlaka akla getirilmeli ve hastalar ile hasta yakınları bu konuda detaylı olarak sorgulanmalıdır. Bu yaş grubunda malignite prevalansındaki artış nedeniyle hem primer kutanöz deri kanserleri, hem metastazlar hem de paraneoplastik deri lezyonları açısından dikkatli olunmalıdır.

Bu bölümde yaşlı bireylerde sık görülen bacak, ayak ve tırnak hastalıklarından bahsedilecektir.

Bacak Hastalıkları

Yaşlılık döneminde görülen bacak lezyonları her yaş ve cinsiyette olduğu gibi dermatozlar, sistemik hastalıkların kutanöz yansımaları, paraneoplastik durumlar, inflamatuvar hastalıklar ile benign veya malign neoplaziler olarak karşımıza gelebilir. Yaşlı bireyler aşağıda bahsedilen hastalıklarınaynı zamanda ayak ve/veya tırnağı da tutabileceği unutulmamalıdır.

Kserozis kutis, yani cilt kuruluğu yaşlı bireylerde en sık görülen problemlendir ve yaşlı hastaların en sık bacaklarında görülür. Yaşlılarda ter ve sebace bezlerinin aktivitesindeki azalma deri kuruluğuna

neden olan en önemli faktördür. İleri yaşlarda derideki deskuamasyonun yetersiz kalması ile derinin kalınlaşması, dehidratasyon ve deri bariyer bozuklukları kuruluğa katkı sağlar. Kuru bacaklar dermatolojik muayenede çatlamış porseleni andırır ve bu çatlakların nedeni epidermisten su kaybı olmasıdır zira yaşlanmış deride cildin bariyer fonksiyonlarında da ciddi oranda bozulmalar meydana gelir. Muayene sırasında deri kalınlaşmış ve pul pul olarak izlenir. Özellikle kışın, nem oranı düşük olduğunda, kseroz daha şiddetli olma eğilimindedir. Yazın klimalı ortamlara maruz kalmak da kuruluğu şiddetlendirecektir. Kserozis kutisin kaşıntısının önde gelen önemli bir sebebi olduğu göz önünde bulundurulmalı ve çatlak derinin mikroorganizmaların girişi açısından kolaylık sağlayacağı unutulmamalıdır. Yaşlılarda kserotik derinin bakımı günlük olarak yapılmalıdır. Kserozun giderilmesinde cildin doğal yumuşatıcılar ile nemlendirilmesi. Bunun cildin doğal yağlarını korumak için duş sırasında hafif sabunlar ve banyo yağları kullanılabilir. Kişilere duş sırasında kese, lif yapmamaları ve banyo süresini çok uzun tutmamaları tembihlenmelidir. Kuruluğun şiddetine göre ek tedavi ve öneriler hasta bazlı olarak planlanabilir.

Pruritusun dermatolojik ve sistemik birçok nedeni vardır ve yaklaşımda özel algoritmalar uygulanmalıdır. Bu bölümde yaşlı hastalarda görülen pruritustan kısaca bahsedilecektir. Pruritus, genellikle kserozis nedeniyle oluşan bir kaşıntı hissidir ve yaşlılarda kserozis yukarıda da belirtildiği gibi çok

yaygındır. Kişinin pruritus hissiyle cildini kaşınması inflamasyona ve ardından da ekskoriasyonlara yol açar. Ayrıca kaşınma alışkanlığı deride kalınlaşmaya da neden olarak kaşıntı hissini artırır kişiyi böylelikle kaşınmada kısır bir döngüye sokar. Senil dönemde görülen pruritus atopik dermatit gibi önceden var olan cilt hastalıklarının yaşlılık sürecinde devam etmesinden de kaynaklanabilir. Yaşlı bireylerde birçok altta yatan metabolik, paraneoplastik ve/veya psikojenik bozukluklar da pruritusu neden olabilir. Bu dönemde çoklu ilaç kullanımının da önemli bir faktör olduğu göz önünde bulundurulduğunda, kaşıntı etyolojisi ve tedavisinin belirlenmesinde kullanılan ilaçların belirlenmesi oldukça önemlidir. Pruritusun olası nedenini belirlemek için tam bir anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleri gereklidir. Semptomatik tedavide üre, amonyum laktatlı nemlendiriciler, yumuşatıcılar ve kortikosteroidlerden yararlanılabilir. Ancak kortikosteroid atrofisinin zaten incelmış ve hassas olan yaşlı deride daha hızlı meydana gelebildiği ve bu nedenle de uzun süre kullanılmaması gerektiği de akılda tutulmalıdır.

Asteatotik dermatit genellikle yaşlı hastalarda tibia önyüzünde görülür, ancak vücudun diğer bölgelerinde de ortaya çıkabilir. Erkeklerde kadınlara oranla daha siktir. Nemsiz ortamlar bu tip egzamanın ortaya çıkmasında rol oynayan önemli bir etmendur ve kış aylarında daha sık görülür. Asteatotik dermatit klinik olarak kuru, kaşıntılı ve pullanmış cilt ile karşımıza çıkar. Ayrıca dermal kılcal damarlardan da kanama olduğu dermatolojik muayenede görülebilir. Asteatotik dermatit hastalarda lokalize veya yaygın bir döküntü olarak karşımıza çıkabilir. Lokalize asteatotik dermatit sert sabunlar ve deterjanların kullanımına, nörolojik bozukluklara ve/veya uzamış kortikosteroid kullanımına bağlı olarak gelişebilir. Yaşlı bireylerde epidermisindeki su kaybı, deri geçirgenliğindeki bozukluklar ile ter ve yağ bezi aktivitelerindeki azalmalar bu kişileri asteatotik dermatit duyarlı hale getirir. Deride meydana gelen dehidratasyon epidermal hücrelerin büzülmesine neden olarak cilt elastikiyetinde azalmaya ve böylelikle de ciltte çatlak oluşumuna yol açar. Deride meydana gelen inflamasyon daha fazla gerilmeye yol açar ve bu da dermal kılcal damarların zorlanmasına, yırtılmasına, deri altı kanamaya ve sekonder enfeksiyonlara yol açabilir. Primer lezyonlar eritemli ve skuamli iken sekonder lezyonlar ise hafif kanamalı eritemli yamalar şeklinde karşımıza çıkar. Yüksek ısıda yapılan uzun süren banyolar, banyo/duşta kullanılan temizleyici içerikleri, tahriş edici keselenme

alışkanlıkları, yanlış diyet ve bazı ilaçların kullanımı asteatotik dermatitin ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Bu alışkanlıkların düzeltilmesi ve uygun nemlendiricilerin uygulanması asteatotik dermatitin etkilerini büyük ölçüde yatıştırır.

Liken simpleks kronikus (LSK) ve prurigo nodularis (PN) birçok yaşlı hastayı etkileyen dermatolojik bozukluklardır. Liken simpleks kronikus, obsesif-kompulsif davranışları olan hastalarda sıklıkla görülen, rahatsız edici ve kaşıntılı bir dermatozdur. Bu hastalar, özellikle ellerinin kolay ulaşabildiği bazı vücut bölgelerinde inflamatuvar ve kaşıntılı plaklarla gelir. Bu plakların sürekli kaşıma ve sürtünmeden dolayı likenifiye olduğu dermatolojik muayenede izlenir. Tedavide, stres ve diğer tetikleyici faktörlerin belirlenmesi ve ortadan kaldırma davranış değişiklikleriyle önemlidir. Uzun süren kaşıma alışkanlığı daha çok alt bacakta olmak üzere nodüller olarak ortaya çıkan prurigo nodularis olarak karşımıza gelebilir. Nodüller lezyonları çapı birkaç milimetreden 2-3 cm'ye kadar değişebilir ve sayıları birkaç tane veya yüzlerce olabilir. Simetrik yerleşim izlenir. Prurigo nodulariste lezyonlar ten renginde, eritemli veya hiperpigmente olabilir. Psikiyatrik bozukluklar, karaciğer veya böbrek yetersizlikleri, maligniteler, diyabet ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu gibi kronik bazı hastalıklar prurigo nodularisin oluşumuna yakınlık yaratabilir. Prurigo nodularis tedavisinde kaşıntı-kaşıma döngüsünü kırmak ve lezyonların iyileşmesine zaman tanımak çok önemlidir. Bu döngünün kırılmasında topikal/intralezyoner steroidler, nemlendiriciler ve antihistaminiklerden yararlanılabilir. Diklorometan içeren topikal aspirin solüsyonunun etkili bir antipruritik tedavi olduğu gösterilmiştir ve seçilmiş hastalarda kullanılabilir. Liken simpleks kronikus gibi prurigo nodularis de hastanın klinik durumuna göre hafif kortikosteroidler veya potent steroidlerle tedavi edilebilir. Prurigo nodularis patogeneğinde nöronal düzensizliğin de yer aldığı gösterilmiştir ve yapılan çalışmalarda PN'li bireylerde dermis ve epidermis arasındaki sinir lifi yoğunluğunda farklılıklar olduğunu göstermiştir. Topikal kapsaisin, derideki duyuşal sinirlerdeki nöropeptitleri ortadan kaldırarak pruritus algısını azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir. Diğer topikal tedavi ajanları arasında takrolimus, pimekrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri ve kalsipotriol yer alabilir. Prurigo nodularis tedavisinde bazen antidepresanlar, anti epileptikler ve bazı sistemik immünmodülatuvar ilaçlar kullanılabilir. Bu hastaların frajil bir grup olduğu ve çoklu ilaç kullanımları olduğuna dikkat edi-

lerek ve ilaç yan etkileri ile etkileşimleri gözetilerek tedavileri planlanmalıdır.

Senil popülasyonda iritan kontakt dermatit (İKD) genellikle kullanılan topikal ilaçlardan kaynaklanır. Bu dermatolojik tablo, cildin epidermal hücrelerinde meydana gelen kimyasal hasara yanıt olarak gelişir. İrritan deri reaksiyonları keratinositlerin iritan madde ile doğrudan hasar görmesi nedeniyle oluşur. Eğer kliniği meydana getiren iritan madde çok güçlüyse kutanöz reaksiyon çok ani oluşabilir, hafif iritan maddelerde ise daha uzun süreli temastan sonra daha yavaş bir klinik görünüm ortaya çıkar. Dermatolojik tabloda değişken seviyelerde cilt ödemi ve skuamlanma izlenir. İritan kontakt dermatit ilk temas alanının ötesine yayılmaz ve o bölgede sınırlı kalır. Alerjik kontak dermatitte ise daha yaygın tutulum ortaya çıkabilir. İKD'de kişide meydana gelen ilk semptomlar yanma, batma, iğnelenme ile birlikte genel rahatsızlığı içerir. İrritan kontakt dermatite tanı testi yoktur ve bu nedenle tanı diğer deri hastalıklarını eleyerek klinik olarak koyulur. Şiddetli vakalarda ve/veya tanının doğrulanmasına klinik olarak benzer tabloya yol açabilen alerjik kontakt dermatitin elenmesi için yama testi kullanılabilir.

Staz dermatiti yaşlı nüfusun büyük bir bölümünü etkileyebilir ve genellikle krurislerde bilateral olarak ortaya çıkar. Venöz yetmezliğin bir sonucu olarak görülür ve bacaklarda ülserasyonlara yol açarak çeşitli komplikasyonlar yaratabilir. Bacaktaki derin venöz pleksusun işlevinin bozulması, kanın yüzeysel venöz sisteme geri akmasına neden olarak venöz hipertansiyona ve kutanöz inflamasyona neden olur. Staz dermatiti, doğru tedavi yönetimi yapılmamış kseroz ve pruritustan da kaynaklanabilir. Klinik olarak hastalar öncelikle ayak bileğinin medial tarafında ortaya çıkan pruritus ile hekime gelir ve bu kaşıntı daha sonra ayağa ve baldıra da yayılarak bacak ödemi neden olur. Kronik staz dermatiti likenifiye, hiperpigmente görünür ve son dönemde kruriste “ters şampanya şişesi” manzarası görülebilir. Tedavide esas amaç venöz yetmezliği azaltmak ve venöz basıncı düşürmektir. Vasküler cerrahiye ihtiyaç olup olmadığını belirlemek için venöz Doppler ultrasonografi tetkiki önemli yer tutar. Tedavi multidisipliner olmalıdır. Bacaklardaki basınç miktarını kontrol etmek için kompresyon tedavileri (kompresyon çorapları, elastik sargılar, pnömatik cihazlar gibi) uygulanabilir. Bacakları kalp seviyesinden yukarı kaldırmanın da düzenli egzersizle birlikte etkili bir tedavi önlemi olduğu kanıtlanmıştır. Staz dermatitinin topikal tedavisinde hastanın kliniğine göre antibiyotikler, kortikosteroidler ve pansumanlar kullanılabilir.

Bacak ülserleri genellikle venöz ve/veya arteriyel yetersizliklerle ilişkilidir. Hastaya uygun tedavinin sağlanması için de ülserin etyolojisini belirlemek önemlidir zira venöz ülserlerde tedavi temelini kompresyon tedavisi oluştururken, arteriyel bacak ülserlerinde ise kompresyon uygulandığında deri nekrozu ve hatta amputasyon meydana gelebilir. Bazı bireylerde bu iki ülser bir arada da görülebilir. Venöz ülserler, arteriyel ülserlere göre daha sık görülür ve kadınlarda daha siktir. Prevalansı yaş ile birlikte artar. Venöz yetersizlikler, bacaklarda yüksek venöz basınca neden olan venöz sistemin bir işlev bozukluğudur. Bacaklarda meydana gelen bu venöz yetersizlik tromboz veya venöz kapakçıklardaki yetersizliklerden kaynaklanabilir. Kronik venöz yetmezlikte aile öyküsü, yüksek vücut kitle indeksi, fiziksel egzersiz yapılmaması, daha önce geçirilmiş pulmoner emboli veya yüzeysel/derin ven trombozu öyküsü, alt ekstremitede iskelet veya eklem hastalığı, ayak ve bileği çevresindeki skarlar, fazla sayıda gebelik geçirmek, şiddetli lipodermatoskleroz ve derin venlerde venöz reflü öyküsü önemli risk faktörleridir. Venöz ülserler en sık medial malleol olmak üzere ayak bileğindeki kemik çıkıntılarının üzerinde yerleşir ve sığ ülserler olarak karşımıza çıkar. Keskin sınırlı olmayan ülserler kırmızımsı/kahverengi renklidir ve ülser kenarları düzensizdir. Minimal ağrı eşlik eder. Standart venöz ülser tedavisi eksüdanın uzaklaştırılması ve nemli bir yara ortamı sağlamak için bacağın yükseltilmesi, kompresyon tedavisi ve topikal tedavileri içerir. Genel önlemler içinde ayakları temiz ve kuru tutulması, kan glikoz seviyelerinin kontrol altına alınması ve uzun süre ayakta durmanın engellenmesi ile optimum venöz dönüşü sağlamak yer alır. Kronik venöz ülserler hayat kalitesini ciddi şekilde bozabildiği ve sekonder malignitelere de yatkınlık oluşturabildiği için tedavi edilmelidir.

Arteriyel yetmezliğe bağlı deri ülserleri, bacak ülserlerinin yaklaşık %5-%10'unu oluşturur. Arteriyel ülserler genellikle kruris ve/veya ayağın kemiksi çıkıntılarının üzerinde ile basınç bölgelerinde yerleşir (malleolar bölge, topuklar, anterior tibia ve distal parmaklar). Arteriyel ülserler genellikle iyi sınırlı ve ağrılıdır. Ülser tabanı nekrotiktir ve etraf deri dolaşım bozukluğuna bağlı olarak soluk görünümündedir. Periferik nabızlar zayıf olarak palpe edilir ve kapiller dolum süresi uzamıştır. Arteriyel yetmezliğin nedenleri arasında diyabetes mellitus, hipertansiyon ve diğer dolaşım hastalıklarına yol açan vaskülit ile yaygın ateroskleroz yer alır. Arteriyel ülser risk faktörleri ile koroner arter risk faktörleri benzerlik gösterir: ileri

yaş, erkek cinsiyet, aile öyküsü, sigara kullanımı, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve düşük sosyoekonomik seviye. Arteriyel yetmezliklere bağlı gelişen bacak ülserleri, venöz yetmezlikten kaynaklanan ülserlere göre çok daha ağırlıdır ve ülserli bacağın yükseltilmesi semptomları daha da kötüleştirir (venöz ülserlerin aksine) eğilimindedir. Arteriyel ülseryonda tedavinin ana hedefi tıkalı olan arterlerin medikal ve/veya cerrahi olarak açılmasıdır. Uygun cilt ve yara bakımı da mutlaka sağlanmalıdır.

Skabiyez (uyuz), genellikle bakımevlerinde yaşayan yaşlılarda görülen bulaşıcı bir hastalıktır. Kalabalık tesisler de bu parazit hastalığının personele ve diğer yaşlılara yayılmasına katkıda bulunur. Etkeni *Sarcoptes scabiei* olan bu enfestasyon, her yıl milyonlarca insanı etkiler ve yaşlı hastalarda da kaşıntının önde gelen nedenleri arasındadır. Gelişmekte olan ve kalabalık yaşayan toplumlarda daha sık görülür. Skabiyezin bulaşması için doğrudan deri teması gerekir. Ancak enfekte havluların, çarşaf, nevresim ve/veya giysilerin paylaşılması da yayılıma neden olabilir. Uyuz erken teşhis ve tedavi edilmezse, özellikle hastaların bakımevlerinde/huzurevlerinde çalışan personelde de ciddi salgınlara yol açabilir. Klinik tabloda daha çok el, el bileği, parmak araları, erkeklerde dış genitaler, kadınlarda areola çevresinde olmak üzere veziküller, tüeller ve ekskoriye lezyonlar görülebilir. Uyluk ve alt kalçalardaki olası tutulum da göden çıkarılmamalıdır. Kabuklu uyuz (krutlu uyuz, Norveç uyuzu), konakçının immün sisteminin bozulması, yaş, nörolojik veya mental hastalıklar gibi durumlara bağlı olarak ortaya çıkan ve deride yüzlerce akarın yerleştiği bir hiperenfeksiyondur. Kabuklu skabiyez çok sayıda parazit içerdiği için hızlı bulaşmaya neden olabilir. Özellikle huzurevi gibi yerlerde doğru tanı ve hızlı tedavi oldukça önemlidir.

Herpes Zoster (zona), çocuklarda suçüçüğü hastalığına neden olan Varisella Zoster Virüsünün (VZV) yetişkinlerde yeniden aktive olmasıyla oluşan klinik tablodur. Hastalık prevalansı mevsimsel değişkenlik gösterebilir. Zona, sas olarak yaşlı yetişkinlerin bir hastalığıdır. Dorsal kök ganglionlarında latent hale gelen VZV azalan veya bozulmuş hücresel bağışıklık nedeniyle oluşan bilinmeyen bir tetikleme mekanizması ile reaktive hale olur. HZ için en sık risk faktörleri 50 yaş üstü olmak, enfeksiyonlar, stres ve immunsupresyondur. İmmün sistemi yeterli kişilerde, zoster genellikle tek bir dermatomla sınırlıdır ve viseral yayılımı nadirdir. En çok dorsal ganglionlar tutulur ancak lumbosakral ganglionların tutulumu ile bacak ve alt ekstremitenin diğer alanlarında da zona

izlenebilir. Zona, karakteristik bir ağrı sendromuyla da ilişkilidir. Hastalık başlamadan önce ağrı, yanma, parestezi, batma, halsizlik gibi prodromal semptomlar belirir ve ardından akut erüptif faz ortaya çıkar. Bu dönemde multipl, grube, göbekli ve ağırlı veziküller gelişir. Veziküller sıklıkla açılır, ülserleşir ve krutlanır. Hastalık tanısı klinik olarak konulur. Zona enfeksiyonu sonrası helişen post-herpetik nevrалji yaşlı bireyle önemli bir morbidite nedenidir. Prodromal ağrısı ve erken orta veya şiddetli ağrısı olan herhangi bir hasta için erken antiviral tedavi düşünölmeli ve bağışıklık sistemi zayıflığı bilinen veya şüphelenilen hastalarda başlatılmalıdır. Etkili olması için, antiviral tedavi erken, genellikle döküntünün başlangıcından itibaren 72 saat içinde başlatılmalıdır. Asiklovir ve diğer antiviral ilaçlar yaşlı bireylerde bozulmuş olan renal klirens nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır. Brivudin böbrek toksisitesi göstermez ancak 5-fluorourasil veya diğer 5-floropirimidin ilaçlarının kullanımı ile ölüm dahil ciddi komplikasyonlar yaratabilir. Polifarmasik ve çoklu hastalığı olan yaşlı grubunda bu nedenle mutlaka detaylı sorgulama yapılmalıdır. Herpes zosteri önlemede yaşlı yetişkinler için şu anda iki tip aşısı mevcuttur. Bunlar canlı zayıflatılmış VZV aşısı ve rekombinant VZV glikoprotein E alt birim aşısıdır.

Büllöz pemfigoid (BP), genellikle yaşlı erişkinlerde ortaya çıkan ve en sık görölen otomimmün büllü bir hastalıktır. Hemidesmozomal proteinlere (BP180 ve BP230) karşı oluşan IgG ve IgE otoantikörlerini, nötrofil kemotaksisine ve bazal membranın bozulmasına yol açar. Hastalıkta ortaya çıkan otoömmün büller normal veya inflamatuvar, eritemli deride ortaya çıkabilir ve gergindir. Hastalığın non-büllöz formları da olabilir. Hastalık kronik bir seyir gösterir tüm formlarında şiddetli kaşıntı görülür. Özellikle yaşlı hastalarda ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilir ve hastalar bu yönden mutlaka sorgulanmalıdır. Ayrıca BP paraneoplastik bir bozukluk (lenfomalar, mesane, akciğer, mide, kolorektal, prostat, meme ve endometrium karsinomları) olarak da karşımıza çıkabileceği için özellikle yaşlı hastalarda bu açıdan dikkatli olmak ve şüphe halinde ilgili taramaları yapmak önemlidir. Klasik tip BP'de lezyonlar özellikle aksiller alanlar, alt karın bölgesini, inguinal bölgeler ve uyluk iç kısımlarını tutar. Ancak vücudun her alanında kutanöz tutulum yapması olasıdır. Tanıda klinik, histopatoloji ve direkt immün floresan inceleme, immunopresipitasyon, immunobloting ve serolojik değerlendirmeler rol oynar. Bu kırılğan hasta popölyasyonunda sık kullanılan ilaçların da BP olu-

şumunda önemli rol oynadığı yukarıda belirtmiştir. Bu ilaçlar arasında furosemid başta olmak üzere bazı diüretikler, dipeptidil peptidaz grubu antidibayetikler, bazı anjiyotensin reseptör blokerleri, bazı antipsikotikler ve antineoplastikler yer alır. Bazı aşuların da BP'yi tetiklediği bilinmektedir ve hastalar buna yönelik de sorgulanmalı ve değerlendirilmelidir. Büllöz pemfigoidin tedavisinde steroidler başta olmak üzere birçok ajan yer alır ve kişiye özel tedavi planı uygulanır. Altta yatan tetikleyici ilaç varsa bu ajanların kullanımı belirlenmeli ve mümkünse değiştirmelidir.

Psöriazis, bimodal başlangıç gösteren kronik, inflamatuvar bir sistemik hastalıktır. Psöriazis, bebeklikten yaşlılığa kadar her yaşta ortaya çıkabilir ve kalıtsal bir hastalıktır. Erken başlangıçlı psöriazis daha şiddetli bir seyir gösterir, genetik altyapı daha belirgindir ve tedaviye daha dirençli olma eğilimindedir. Hastalık ikinci pikini ise genellikle 55 yaş civarında yapar ve bu tür daha hafif bir klinik prezentasyonla ilişkilidir, genetik ilişki güçlü değildir. Psöriazis, poligenik olarak kalıtılır ve çevresel etmenlerden de etkilenir. Ortaya çıkan inflamatuvar yolak çok komplikedir sitokin spektrumu Th1 ağırlıklıdır. Psöriazisin birçok alt tipi vardır ve en çok kronik plak formu görülür (psöriazis vulgaris). Psöriazis vulgaris abdomen, kalça, dirsekler, dizler, ön kollar, lumbosakral bölge, eller, ayaklar ve kafa derisi gibi cildin ekstansör yüzeylerindeki lezyonlarla karakterizedir. Alt ekstremitte tutulumu nadir değildir. Kronik plak psöriazisin morfolojisinde canlı eritemli ve gümüşü skuamli keskin sınırlı plaklar izlenir. İnverse psöriazis, aksiller kıvrımlarda, inguinal bölgede ve saçlı deride minimal skuamli eritemli yamalar ve plaklar şeklinde gelişen fleksural lezyonlar olarak ortaya çıkar. İnvers psöriazis sıklıkla yaşlılarda görülür. Eritrodermik psöriazis yüksek debili kalp yetmezliği ve pruritus, titreme, ateş, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı ve halsizlik gibi sistemik semptomlarla ilişkilidir. Sistemik semptomların akut başlangıcı ve pullanma ile yaygın eritem ile ortaya çıkar. Genellikle önceden var olan dermatozlarla birlikte görülür ve atopik dermatitten sonra eritrodermanın ikinci en yaygın nedenidir. Yaşlı hastalarda frajilite nedeniyle önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olabilen eritrodermik psöriazise dikkat edilmelidir. Yaşlı hastalarda psöriatik artrit de yaygındır bu nedenle hastalar hem aksiyel hem de periferik eklem tutulumu açısından hastalar, sorgulanmalı, muayene edilmeli ve izlenmelidir.

Liken planus (LP) kronik seyir gösteren ve nispeten yaygın olan bir inflamatuvar deri hastalığıdır. Yaşlı

bireylerde de ortaya çıkar. Hastalığın etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Liken planus tırnaklar, mukozalar da dahil olmak üzere birçok alanda yerleşir ve lezyonların morfolojisi ile tutulum yerine göre farklı varyantları vardır. Klasik liken planusun alt ekstremitelerde klasik yerleşim yerleri tibiaların ön yüzü ve ayak bileklerinin dorsal taraflarıdır. Lezyonlar başlangıçta, poligonal şekilli, kaşıntılı, morumsu papüler döküntü olarak ortaya çıkar. Lezyonlar birleşerek plak yapılar oluşturabilir ve köebnerizasyon görülebilir. Pruritusun derecesi, lezyonun türü ve yeri ile ilişkilidir. Hipertrofik liken planus özellikle alt bacaklarda simetrik olarak ortaya çıkar ve çok kaşıntılıdır. Liken planus tanısı esas olarak klinik bulgulara dayanır ve şüpheli durumlarda deri biyopsisi ile doğrulanmalıdır. T hücreli deri lenfoması olan mikozis fungoidesin (MF) nadir görülen bir likenoid formunun da LP lezyonlarını taklit edebileceği akılda tutulmalıdır. Tedavide topikal, intralezyoner ve sistemik birçok ajan kullanılabilir. Uzun süreli liken planus lezyonlarının skuamöz hücreli karsinomlara (SHK) dönüşme eğilimi vardır ve bu açıdan takip gerekir. Yaşlı popülasyonda çoklu ilaç kullanımına bağlı olarak ilaç ile tetiklenen hastalık gözden kaçırılmamalıdır. Bazı antidiyabetikler, antikonvülzanlar, diüretikler, antihipertansifler, antihistaminikler, antineoplastikler, antimalaryaller ve antiinflamatuvarlar likenoid ilaç erüpsiyonlarına yol açabilir.

Nekrobiyoz lipoidika (NL), nadir görülen, ülserasyon riski olan ve kollajen dejenerasyonu ile karakterize idiyopatik granülomatöz bir hastalıktır. Hastalık geniş bir yaş aralığında tutulum yapsa da 236 hastayı içeren bir geniş çalışmada median yaş 50 olarak bildirilmiştir. Görece nadir bu hastalıkta çok sayıda hasta içeren global epidemiyolojik çalışma mevcut değildir. Nekrobiyoz lipoidika patogenezinde çoğunlukla diyabet suçlanmıştır; ancak nedensellik ilişkisi net değildir. Son zamanlarda metabolik sendrom ve tiroid hastalıkları ile de ilişkilendirilen vakalar olmuştur. Bu bozuklukta lezyonlar genellikle bilateral alt ekstremitelerde, özellikle de pretibial yüzeylerde görülür. Ancak çok nadiren üst ekstremitte, gövde, saçlı deri, yüz ve peniste de ortaya çıkabilir. Nekrobiyoz lipoidikada lezyonlar asemptomatik papüller ve nodüller olarak başlar ve zamanla mor sınırları olan iyi sınırlı sarı-kahverengi plaklara dönüşür. Bu plakların ortası atrofikdir ve teleanjiektaziler içerir. Nekrobiyoz lipoidika lezyonların her aşamasında eritemli bir sınır seçilir. Ülserasyon, NL'li hastaların yaklaşık üçte birinde görülebilir. Nekrobiyoz lipoidikada lezyonlar travmatize edilirlerse koebnerizasyon meydana gelebilir.

Pigmente purpurik dermatozlar (PPD), kapillerit sonucu oluşan ve klinikte multiple dermal peteşiyal kanama ile prezente olan çeşitli deri hastalıklarını içerir. Pigmente purpurik dermatozlar her yaşta ortaya çıkabilir ancak orta yaşlı ve yaşlı erkeklerde daha sıktır. Tipik lokalizasyonlar krurislerdir ancak uyluklar, kalçalar, gövde ve kollar da tutulabilir. Pigmente purpurik dermatozlar içinde klinik görünümüne göre beş hastalık sınıflandırılır ve aralarında en yaygın görüleni Schamberg hastalığıdır. Diğer nadir PPD'ler Majocchi'nin Purpura Annularis Telangiectodes'i, liken aureus, Doucas ve Kapetanakis'in egzama benzeri purpurasıdır. Tüm PPD'ler, genellikle yüzeysel papiller dermal damarlardaki kapillerlerin minimal inflamasyonu ve hemorajisinden kaynaklanır. Bu inflamasyonun nedeni bilinmemektedir; herhangi bir pıhtılaşma anormalliği ile ilişkisi yoktur ve immün mekanizmalar suçlanmaktadır. Bu grup hastalığın kesin etyolojisi bilinmemekle birlikte özellikle alt ekstremitenin kapiller damarlarında kırılma ve geçirgenlik artışı, artmış fiziksel aktivite, venöz basınç artışı ve lokal enfeksiyonlar suçlanmıştır. Dermatolojik muayenede genellikle ovalden, düzensiz şekilli yamalara kadar değişkenlik gösteren şekillerde, sarı-turuncu-kahverengi "kırmızı biber serpilmiş gibi" görünen noktasal peteşiler görülür. Bazı ilaç kullanımlarında ve bazı hastalıkların seyrinde de PPD tablosu ortaya çıkabilir, ancak hastalık genelde idiopattir. Bazı oral antidiyabetikler, antibiyotikler, asetaminofen ve non-steroid antiinflatuar grubu ilaçlar da tabloyu tetikleyebilir. Pigmente purpurik dermatozlar tiroid disfonksiyonları, diabetes mellitus, maligniteler, bazı kollajen doku hastalıkları ve romatolojik hastalıkların seyrinde de ortaya çıkabilir. Yaşlı bireylerde hem ilaç kullanımı hem de yukarıda sayılan bazı hastalıkların görülme sıklığında artış olabileceği için hastalar bu açıdan da değerlendirilmelidir. Özellikle karaciğer hasarıyla birlikte olan kronik alkol kullanımının Schamberg hastalığının gelişimiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca mikozis fungoidesin de PPD benzeri bir formda karşımıza çıkabileceği unutulmamalı ve hastalar bu yönden de değerlendirilmelidir.

İdiyopatik guttat hipomelanozis, daha güneşe maruz kalan bölgelerde, özellikle ön kolların ekstansör yüzeyi ile pretibial bölgelerde ortaya çıkan ve genellikle orta yaş ve üzeri bireyleri etkileyen edinsel bir lökodermadır. İdiyopatik guttat hipomelanozisa sahip olma olasılığı yaşla birlikte artar. Bu bozuklukta lezyonlar birbirinden ayrık ve birleşme eğilimi göstermeyen yuvarlak veya oval, porselen beyazı ma-

küllerle karakterizedir. Yaşlanma, genetik faktörler, ultraviyole ışınlarına maruziyet, otoimmünite, travma ve melanogenezin lokal inhibisyonu gibi birkaç faktörün bu sürece katkı sağladığı düşünülmektedir ancak kesin nedeni hala bilinmemektedir. İdiyopatik guttat hipomelanozis genel olarak benign seyrederek ancak birçok hasta kozmetik kaygılar nedeniyle tanı ve tedavi arayışına girer. Bu selim durum için standart bir tedavi algoritması yoktur. Topikal retinoidler ve kalsinörin inhibitörleri, bazı kimyasal peeling'ler, kriyocerrahi, intralezyonel kortikosteroidler, dermabrazyon ve laser sistemleri tek başına veya kombine olarak kullanılabilir.

Ayak Hastalıkları

İnsanlar yaş aldıkça ayaklarının kemik, eklem ve bağ yapısında anatomik ve fizyolojik değişiklikler meydana gelmeye başlar. Yaşlılığa bağlı ayaklarda deri yapısı, ter bezleri ve diğer deri eklerinden değişiklikler meydana gelir. Ayağın anatomik yapısındaki bozukluklar da ayrıca üstünü saran deride ek olarak bazı bozukluk veya hastalıklara yol açabilir.

Senil popülasyonda ayrıca tırnaklarda da bazı fizyolojik ve patolojik değişiklikler meydana gelebilir. Çoğu zaman ayaklardaki bu değişiklikler ağrı, rahatsızlık ve morbiditelere neden olur. Yaşlı hastaların ayaklarının dikkatli bir şekilde muayene edilmesi sonucunda yaşa bağlı birçok rahatsızlık görülür. Ayak sorunlarının erken tanısı ve tedavisi, yaşlı hastanın hareket kabiliyetinde artmaya neden olur ve yaşam kalitesindeki azalmayı önleyebilir.

Epidermisin en dış tabakasının kalınlaşması olarak tanımlanan hiperkeratoz, ayakları etkileyen en yaygın kutanöz bozukluklardandır. Mekanik kuvvetler, ayağın anatomik yapısı ile bozuklukları, ayakların basma anatomisi ve fizyolojisi ile kalıtsal faktörler hiperkeratozun gelişimine katkıda bulunur. Bilindiği gibi epidermisin bazal hücre tabakasının bölünme hızı yeni epidermal hücreleri üretir ve derinin ne kadar kalın olacağını belirler. Hiperkeratotik lezyonlar genellikle ayakların kemik çıkıntıları üzerinde ve vücutta sürtünmenin yüksek olduğu yerlerde oluşur. Normal cilt basınca maruz kaldığında da hiperkeratotik hale gelebilir ancak semptomlar geliştiğinde dermatolojik bir bozukluk olarak kabul edilir.

Nasırlar (kallus ve klavus), ayakları etkileyen yaygın hiperkeratotik bozukluktur. Sert nasır, ayağın kemikli çıkıntıları üzerinde ortaya çıkan ağrılı, iyi sınırlı lezyonlar olarak karşımıza çıkar. Yumuşak nasırlar ise daha çok parmak aralarında oluşur ve ma-

serasyon ve selülitte komplike olabilir. Nasır, ayağın tabanında, parmakların kemik çıkıntılarının üzerinde görülen geniş bir plaktır. Ayağın tabanı ve topuk kenarları hiperkeratotik lezyonlara daha yatkındır. Her iki lezyon türü de nasırlaşma dereceleriyle karakterize edilir ve ayakların hemen hemen her yerinde bulunabilir. Tedavi gecikirse, bu hiperkeratotik bozukluklar aşınabilir ve ülser oluşturabilir. Yaşlılarda ayak ülserlerinin bir kısmı aşınmış hiperkeratozdan kaynaklanabilir ve bu nedenle dikkat edilmelidir. Ayrıca diyabetik ayak ülserlerinin de kallus ile çevrili olduğu da akılda tutulmalı ve bu açıdan da değerlendirme yapılmalıdır. Nasırda ilk tedavi, gereksiz basıncı ve sürtünmeyi azaltmak için hastanın ayak-kabılarını değiştirmeyi içerir. Konservatif tedaviden sonra düzelme olmazsa cerrahi müdahale yapılabilir.

Tinea pedis, genellikle dördüncü ve beşinci ayak parmaklarının arasında başlayan bir mantar enfeksiyonudur. Her yaş grubunda ve cinsiyette ortaya çıkabilir. Kliniğinde eritem, inflamatuvar skuamalar ve ülserasyonlar görülebilir. Tinea pedis ayrıca ayak tabanında ve daha az sıklıkla ayağın sırtında da görülebilir. Sıcak, nemli hava, tıkaçıcı ayakkabılar ve pamuklu olmayan çoraplar ayak mantarının ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Şiddetli ve uzun süreli mantar enfeksiyonlarında maserasyona bağlı sekonder bir bakteriyel enfeksiyon kaynaklanabilir. Ayrıca deri bütünlüğü bozulan ayaklardan içeri giren mikroorganizmalar selülit veya erizipel adı verilen şiddetli derialtı ve subkutan doku enfeksiyonuna neden olabilir. Tinea pediste önleyici önlemler dışında topikal ve sistemik tedaviler yer alır. Sistemik tedaviler özellikle polifarmasik yaşlı hastalarda ilaç etkileşimine neden olabileceğinden ve ilaç metabolizması bu bireylerde daha yavaş olacağından dikkatli kullanılmalıdır. Çok inflamatuvar tinea pedis varlığında düşük etkili kortikosteroidler 7 güne kadar kullanılabilir. Daha uzun süreli kullanımda cilt atrofisine yol açabileceği unutulmamalıdır.

Diyabetik ayak ülserleri, diyabetli kişilerin yaşamları boyunca yaklaşık %25'inde ortaya çıkarak ciddi morbidite, mortalite ve sağlık maliyetlerine neden olmaktadır. Diyabetik ayak ülserleri için en önemli risk faktörü periferik nöropatidir. Diğer risk faktörleri arasında ileri yaş, diyabetin süresi, hipergliseminin şiddeti, eşlik eden periferik arter hastalığı ve renal hastalık bulunur. Yukarıda sayılan faktörlerin birçoğu da yaşlı hastalarda mevcut olduğundan diyabetli yaşlı bireylerde diyabetik ayak ülserlerini tanımda muayenede özen gösterilmelidir. Diyabetik ayak ülserleri en sık ayak bileğinin altında, ön

ayakta ortaya çıkar. Uzun süreli basınca maruz kalan ayağın duyuşuz bölgeleri basınç kaynaklı ve tekrarlayan travma sonucu doku yaralanmasına ve diyabetik ayak ülseri oluşumuna karşı hassastır. Ülser etrafını çevreleyen kallus doku diyabetik ülser için önemli bir ipucudur.

Tırnak Bozuklukları ve Hastalıkları

Tırnak anormallikleri, yaşlanan nüfusun tüm dünyada artmasıyla birlikte günlük klinik pratikte daha sık görülmektedir. Senil popülasyonda yapılan bir çalışmada, üç aylık sürede geriatri birimine başvuran 200'den fazla yaşlı hasta değerlendirilmiş ve bu bireylerin %70'inde tırnak bozukluğu olduğu saptanmıştır. Yaşlı hastalarda sık görülebilen tırnak bozuklukları değerlendirilirken yaşla beraber tırnak yapısında görülen fizyolojik değişiklikler mutlaka göz önünde bulundurulmalı ve hastalar ile yakınları bilgilendirilmelidir.

Yaşlılarda el tırnakları yumuşamaya meyilliyken ayak tırnakları ise yaşla birlikte sertleşir. Bu hasta grubunda tırnaklarda kırılabilirliğe artışına bağlı olarak uzunlamasına çıkıntılar görülebilir. Travmalara yatkın olan senil popülasyonda ayak ve tırnak travmaları da kırılabilir tırnakların gelişimine katkıda bulunur. Ayrıca travmaya uğrayan tırnaklardan giriş yapan mantarlar nedeniyle tinea enfeksiyonlarına da yatkınlık oluşur. Sayılan bu nedenlerden dolayı yaşlı popülasyonda tırnakların kısa tutulması önemlidir.

Yukarıda da bahsedildiği gibi ayakkabı travması da dahil olmak üzere birçok farklı travma ve faktör yaşlı bireylerde tırnak bozukluklarına neden olabilir. Onikoşizis, onikogrifoz ve onikoliz ortaya çıkabilir. Yine giyilen ayakkabıların ön kısmındaki darlıklar ve/veya yanlış kesilen tırnaklar tırnak batmasına neden olabilir. Yine travma, yürüyüş bozuklukları ve/veya alttaki kemik yapılarıdaki anomalilere bağlı olarak kallus oluşumları da görülebilir.

Yaşlı hastalarda sıklıkla polifarmasi durumu söz konusu olur. Antikoagülan ve antiagregan kullanan hastalarda travma olmaksızın birden fazla tırnağı etkileyen subungual hemorajiler gelişebilir. Bu popülasyonda sık reçete edilebilen beta blokerler, beta-adrenerjik reseptör blokajı nedeniyle azalmış perfüzyon ve kardiyak output nedeniyle şiddetli periferik vasküler hastalığı olan hastalarda dijital gangrene neden olabilir. Raynaud fenomeni, bazen tırnak ünitesi iskemisine veya hatta nekrozuna ilerleyen azalmış perfüzyonun ilk belirtisi olabileceğinden dikkatli yaklaşım gerektirir.

Onikogrifoz, klinik olarak hiperkeratozun görüldüğü opak ve sarı-kahverengi renk değişikliği, tırnak plağının artan eğriliği ve kalınlaşması ile karakterize bir tırnak bozukluğudur. Onikogrifoz sonucunda tırnaklar koç boynuzuna benzer şekilde kıvrık hale gelir. Onikogrifozun kesin etyolojisi bilinmemekle birlikte dermatolojik ve/veya sistemik hastalıklar bu tabloya neden olabilir. Artan yaş, ileri yaş ile meydana gelen aktivite kısıtlamaları, onikomikoz, psöriazis, pemfigus, halluks valgus ve halluks malleus gibi başparmağın kemik eklem bozuklukları, diabetes mellitus ve periferik vasküler hastalıklar ile ilişkili olabilir. Dermatologlar tüm bu sayılan nedenlerle, doktorlar onikogrifozlu hastaları bu bakış açıları ile taramalıdır. Onikogrifoz nadiren doğuştan da ortaya çıkabilir ancak çoğunlukla edinseldir. Yaşlı yetişkinlerde ortaya çıkma prevalansı artmıştır. Onikogrifoz, ağrıya, paronişiye ve ayakkabı giyme ve yürüme zorluğuna sebep olabilir. Ayrıca yürüme zorluğuna sekonder başka sosyal ve medikal sorunlar ile kozmetik kaygılara da yol açabilir. Tüm bu sayılan nedenlerden dolayı senil popülasyonda onikogrifoz tedavi edilmelidir.

Onikomikoz, genel olarak tırnağın mantar enfeksiyonlarına verilen isimdir. Etken maya mantarları, dermatofitler veya dermatofit dışı küf mantarlar olabilir. Tırnağın mantar enfeksiyonunda kaynak dermatofitler ise tinea unguium olarak adlandırılır. Onikomikozun görülme sıklığı yaşla birlikte artar ve ayak tırnakları el tırnaklarında göre çok daha yüksek oranda etkilenir; hastaların çoğunda tinea pedis de eşlik eder. Onikomikoz, erkeklerde kadınlara göre daha fazla sıklıkta görülür. Yaşla beraber artan sıklıkta görülen travmatik tırnak bozuklukları, ayağın ortopedik anomalileri, periferik vasküler bozukluklar ve periferik nöropatiler de onikomikoz için uygun zemin hazırlar. Distal ve lateral subungual onikomikoz en sık görülen onikomikoz tipi olup diğerleri yüzeysel beyaz onikomikoz, proksimal onikomikoz ve total distrofik onikomikozdur. Bu tipler daha az yaygındır. Onikomikozda melanonişi görülebilir ve malign hastalıklardan mutlaka ayırt edilmelidir. Fungal melanonişi, tırnak ünitesinin kahverengi ile siyah pigmentasyonu ile distrofik ve kalınlaşmış tırnak plağı ile karakterizedir; longitudinal veya yaygın olabilir. Tanı genellikle klinik olarak konulur ancak dermoskopik ve mikroskopik muayene de tanıda önemlidir. Mantar kültürü yapılabilir. Tedavide hastaya göre tercih edilen değişken yöntemler uygulanabilir. Topikal ve/veya sistemik antifungaller ile laser tedavileri onikomikoz tedavisinde kullanılabilir.

Tırnağın bakteriyel enfeksiyonlarına Gram negatif ve Gram pozitif organizmalar dahil olmak üzere çeşitli patojenler neden olabilir. Aerobik Gram negatif bir bakteri olan *Pseudomonas aeruginosa*, bu enfeksiyonlara neden olan en yaygın patojendir. Tırnak plağı renk değişiklikleri meydana gelebilir ve bu değişim yeşil, siyah veya kahverengi tonlarında olabilir. Onikoliz, travma, kronik paronişi, suyla fazla temas, kaplıca/hamam gibi ortak nemli alanların kullanımı, onikotillomani, psöriazis veya onikomikoz gibi diğer tırnak durumları bu enfeksiyonları yatkınlık oluşturur.

Psöriatik tırnak, deri hastalıklarıyla ilişkili en yaygın tırnak bozukluğudur. Yaşlı yetişkinlerde de psöriatik tırnak hastalığının klinik tablosu genç popülasyonlara benzer görünmektedir, ancak bu konudaki mevcut literatür verileri sınırlıdır. Her yaşta, el tırnakları ayak tırnaklarından daha sık etkilenir ve tırnak değişiklikleri daha uzun süre psöriazis hastalığı olan kişilerde daha yaygın olabilir. Psöriatik tırnağın semptomları arasında pitting, tırnaklarda kırılabilirlik, beyaz lekeler, enine oluklar, “yağ damlası” renk bozuklukları, hiperkeratoz, onikoliz, splinter kanamalar, paronişi (tırnak kıvrımlarının inflamasyonu) ve tırnak kaybı yer alabilir. İleri yaş ve psöriatik tırnağın görülme sıklığı arasında farklı çalışma sonuçları vardır. Bazı yayınlarda yaş ile psöriatik tırnak arasında pozitif bir ilişki bildirilmişken bazı yayınlarda arada bir ilişki olmadığı belirtilmiştir. Ancak psöriatik tırnak ile psöriatik eklem tutulumu arasında pozitif bir korelasyon görülebileceği için hassas bir popülasyon olan yaşlı hastalarda bu yöndeki değerlendirmeler dikkatli yapılmalıdır.

Subungual hematomlar da yaşlılarda görülen yaygın bir tırnak bozukluğudur. Başlangıçta ağrılı, kırmızı veya siyah renk bozuklukları olarak ortaya çıkar ve tırnak uzadıkça lezyonlar distale doğru ilerler. Lezyon rengi zamanla mavi/mora döner ve daha az hassas hale gelir. Subungual hematomların en yaygın nedeni tırnak yatağındaki vasküler travmalardır. Tırnak travması öyküsü olmayan hastalarda tümörler mutlak suretle ekarte edilmelidir. Subungual malign melanom da mutlaka dışlanmalıdır. Dermoskopik bulguların subungual hematomları melanonişiden ayırt etmede önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir.

Subungual ekzostoz, genellikle ayak baş parmağının distal kısmında oluşan ve tırnak plağında onikodistrofi ile sonuçlanan benign karakterli bir tümördür. Toplumda görece yaygın ve ağrılı bir neoplazidir. Yaşlılarda, onikoklavus ile ilişkili olarak da

ortaya çıkabilir. Klinik tabloda genellikle tırnağın iç serbest kenarının ötesine uzanan küçük, pembe veya ten renginde sert bir nodül izlenir. Klinik olarak ekzostoza taklit edebilen diğer tümörler olan subungual osteokondromlardan radyolojik ve histolojik ayırt edilebilirler. Yaşlılarda subungual ekzostozun en sık nedenleri travma veya ayağın yaşla birlikte bozulmuş olan biyomekaniğidir. Tedavisi cerrahidir.

Subungual nasır olarak da bilinen onikoklavus, tırnak bölgesinde anatomik anormallikler veya ayak fonksiyonundaki mekanik değişiklikler nedeniyle oluşan hiperkeratotik lezyondur. En sık ayak baş parmağında görülür ve tırnak plağının altında yabancı bir cisim gibi görünebilen koyu bir nokta olarak başlar. Onikoklavusun ayırıcı tanısında viral sığiller, subungual ekzostoz ve diğer tümöral oluşumlar ve melanositik lezyonlar yer alır.

Longitudinal melanonişi tırnak plağının uzunluğu boyunca uzanan uzunlamasına görülen kahverengi-siyah arası değişken renklere sahip banttır, amelanotik olarak da ortaya çıkabilir. Hem el hem de ayak tırnaklarında görülebilir. Tek tırnakta veya çoklu tırnakta ortaya çıkabilir. Melanonişi etiyojisinde dermatolojik bazı hastalıklar, ilaçlar, ırka bağlı değişiklikler, lentijinler, nevüsler ile in situ ve invaziv melanomlar yer alabilir. İrksal pigmentasyon, ilaçlar ve dermatolojik hastalıklar ve genellikle birden fazla tırnağı tutarken, diğer lezyonlar genellikle tek tırnakta ortaya çıkar. Melanonişi bandının genişliğinin > 3 mm olması, renkte heterojenlik, kanama, bant genişlemesi ve onikoliz malign melanom için uyarıcı bulgulardır. Hutchinson belirtişi, tırnak kıvrımlarında ve/veya hiponisiyumda görülen periungual pigmenttir ve genellikle invaziv malign melanomu işaret eder.

Deri Maligniteleri

Yaşlı bireylerde deri lenfomaları, melanom dışı deri kanserleri, melanomlar, sarkomlar ve diğer nadir malign tümörler görülebilir. Benign tümörler de bu yaş grubunda ortaya çıkabilir. Bu bölümde yaşlı hastalarda görülen sık malign deri tümörlerinden bahsedilecektir. Farklı tip maligniteler yaşlı hastalarda ayak, bacak ve tırnak ünitesinde ortaya çıkabilir.

Bazal hücreli karsinom (BCC) ile skuamöz hücreli karsinomu (SCC) içeren melanom dışı deri kanserleri (NMSC) bu hasta grubunda en yaygın görülen deri kanserleridir.

Deri kanserlerinin yaygınlığı ve insidansı yaşla bağlıdır; artan yaşam beklentisi deri kanserli yaşlı

hastaların sıklığını da doğal olarak artırır. Deri kanserlerinde coğrafi farklılıklar izlenir. Deri kanserlerinin farklı tiplerinde değişik etyolojik faktörler rol oynasa da bazı faktörler ortak olabilir. En önlenbilir faktör güneş ışınlarına maruziyettir. Kronik dermatolojik hastalıklar malignitelerin gelişimine katkıda bulunabilir. Ek olarak, yaşlı bireylerde hücresel çoğalmada azalma olması hücrelerin diğer kanserojenlere karşı artmış duyarlılığına sebep olur. İmmüsupresyon (iyatrojenik veya organik), çoklu nevüsler, daha önce alınmış radyoterapi, DNA onarımını etkileyen maddelere mesleki/çevresel maruziyet, çilli olmak, açık renkli deri ve/veya göz rengine sahip olmak gibi birçok risk faktörü cilt kanserinin gelişimini etkileyebilir. Yaş, deri kanserlerinde değiştirelemeyen majör risk faktörüdür. Deri kanserlerinin çoğunlukla “yaşlıların hastalığı” olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır ve bu verilere göre de deri kanseriyle ilişkili ölümlerin yaklaşık %53’ü 65 yaş üstü kişilerde görülmektedir.

Bazal hücreli karsinom (BCC), en sık görülen deri kanseridir ve deri kanseri kaynaklı morbidite ve mortalitenin yaklaşık %80’ini oluşturur. Bazal hücreli karsinom genellikle yaşlı bireylerde gelişme eğilimindedir, ancak genç yetişkinlerde ve hatta çocuklarda da görülebilir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Bazal hücreli karsinomun birçok morfolojik alt tipi tanımlanmıştır. En sık görülen alt tip olan nodüler BCC’nin en sık görülen tipi olan nodüler BCC, klinik olarak ülserle bir lezyon veya eleve kenarlı, merkezi girintili bir kitle olarak ortaya çıkabilir. Tabi ki farklı klinik alt tiplerinde farklı klinik görünümlemeler görmek de olasıdır. Pigmente BCC’lerin de melanom gibi farklı neoplaziler ile karışabileceği de unutulmamalıdır.

BCC genellikle güneşe kronik maruziyet sonucu oluşur ancak yanıklar, radyasyona maruz kalma ve staz dermatiti gibi diğer hastalıklar da BCC oluşumuna yol açabilir. Bazı genetik bozukluklar ve sendromlarda BCC’ye yatkınlık oluşur. BCC daha çok baş ve boyun yerleşimli görülse de ekstremiteler gibi vücudun diğer bölgelerinde de ortaya çıkabilir. Kadınlarda alt ekstremitelerde BCC gelişme sıklığı üç kat daha fazladır. Daha önce BCC geliştiren kişilerin hayatlarının ileriki dönemlerinde başka BCC geliştirme olasılığı da yüksektir. Lokal destrüksiyon yapan BCC’nin erken tanısı önemlidir ve yaşlı bireylerde rutin deri muayenesinde gözden kaçırılmamalıdır.

Skuamöz hücreli karsinom (SCC), bazal hücreli karsinoma oranla toplumda daha nadir görülür ancak uzak dokulara metastaz yapma potansiyeline

sahiptir. Erkeklerde görülme sıklığı daha fazladır. SCC'lerin %80'inden fazlası ileri yaştaki hastalarda görülür ve tanı anındaki ortalama yaş 70'tir. Skuamöz hücreli karsinom genellikle kronik inflamatuvar zemindeki deride veya mukozalarda ortaya çıkar. Bazı SCC'ler, immunsupresyon veya viral patojenler nedeniyle hızla büyüyebilir. SCC'ler tedaviye yanıt vermeyen prurigo nodularis lezyonlarıyla da ilişkilendirilmiştir.

Hem BCC, hem de SCC'nin pretibial alanlar ve ayak yerleşimli olması "yüksek risk" olarak sınıflandırılır (ayaklarda 6 mm üstündeki ve pretibial alanda 10 mm üzerindeki tümörler). Hastaların bu açıdan da değerlendirilmesi ve tedavinin buna yönelik planlanması önemlidir zira bu tümörlerde yüksek veya düşük risk potansiyeline göre tedavi şekli değişmektedir.

Malign melanom (MM) en nadir ancak en ölümcül deri kanseri türüdür. Genellikle derinin yüzeyinde (horizontal yayılım) başlar ancak sonunda derinin daha derin katmanlarına (vertikal yayılım) doğru büyüyebilir. Hematojen ve lenfatik yollarla metastaz yapabilir. Malign melanomun birçok tipi olduğu bilinmektedir. Yaşlı bireylerde de genç popülasyonda olduğu gibi en sık yüzeysel yayılan melanomdur görülür. Lentigo malign melanom ise yalnızca yaşlılarda görülür (ortalama görülme yaşı yaklaşık 65'tir) ve melanomlu tüm yaşlı hastaların %5-15'ini oluşturur. Özellikle yüzde sık yerleşen lentigo malign melanomlar açısından dermatolojik muayenede dikkatli olunmalıdır. Akral lentiginöz melanom, nadir bir melanom türü olmasına rağmen (yaşlı hastaların %1-2'sini oluşturur) esas olarak 65 yaş üstü bireylerde görülen bir formdur ve gözden kaçırılmamalıdır. Desmoplastik melanom da oldukça nadir bir MM türüdür ancak genellikle sadece yaşlı insanları etkilemesi önemli bir özelliğidir ve bu popülasyonda dikkat edilmelidir. Malign melanom yaşlı bireylerde daha ilerlemiş evrelerde karşımıza çıkmaktadır. Bunun birçok sebebi olabilir. Yaşlı bireylerin derilerindeki değişiklikleri gözlemlenmede iyi olmadığına dair literatürde yeterli veri vardır. Yaşlı insanlar ayrıca derilerinin görünümünü önemsemeyerek hekime başvuruda gecikebilir. Ayrıca, birçok lezyonun yaşlı hastaların sırtında görülmesi, yaşlı hastaların görme yetisindeki bozukluklar ve/veya bakım veren kişilerin olmaması gibi durumlar bu lezyonların erken saptanmasını da zorlaştırmaktadır. Ayrıca yaşlı hastalarda genç bireylere göre nodüler melanom daha sık ortaya çıkmakta ve bu durum da evreyi doğal olarak ilerletmektedir. Bu nedenle dermatolojik mu-

ayenede yaşlı bireylerin çoklu hastalıklarının olması sebebiyle dikkat dağınıklığı olmadan detaylı tüm vücut muayenesi yapılması önemlidir.

Kaposi sarkomu, insan Herpes Virüsü 8 (HHV8) tarafından tetiklenen anjioproliferatif bir tümördür ve beş varyantı vardır. Lezyonlar mor yama, plak ve/veya nodül şeklinde soliter veya multiple olarak ortaya çıkabilir. Kaposi sarkomunun klasik (sporadik) formu daha çok orta yaşlı ve yaşlı bireylerde (genellikle altıncı dekatta) ortaya çıkar. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülür ve Orta Doğu, Doğu Avrupa ve Akdeniz'de daha sık görülür. Oral kortikosteroid kullanımı ve diyabetes mellitus, klasik Kaposi sarkomunun oluşumunda risk faktörü olabilir. Klasik Kaposi sarkomu sinsi bir seyir gösterir ve tipik lokalizasyon ön bacaklardır; mukozal ve sistemik tutulum nadirdir.

En yaygın kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL) olan mikozis fungoides (MF), çoğunlukla CD4 pozitif olan ve epidermisi afinitesi olan, deriye yerleşen olgun T hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize bir neoplazidir. Esasen bir Hodgkin dışı lenfomadır. Hastalık çocukluk çağı dahil olmak üzere her yaşta görülebilirken, hastaların büyük çoğunluğu 50 yaş üzerindedir. Klasik MF, tüm Hodgkin dışı lenfomaların yaklaşık %4'ünü oluşturur. Literatür verilerine göre MF'in yıllık insidansında artış olduğu bilinmektedir. Erkekler kadınlara göre daha sık MF'e yakalanmaktadır.

Klasik MF başlangıçta eritemli yamalar olarak ortaya çıkar. Boyut ve şekilleri değişkendir, ince skuamli atrofik bir yüzeye sahiptir. Güneşten görmeyen bölgelerde bulunan kalıcı, ilerleyici eritematöz yamalar veya ince plaklarla karakterizedir. Hastalık ilerledikçe plaklarda belirgin infiltrasyon oluşur. Daha ileri evrelerde, adını bu görünümünden dolayı aldığı mantarimsi şekilli vejetan tümörler ortaya çıkabilir. Hastalık direkt olarak tümör şeklinde de başlayabilmektedir. Klasik MF'de erken evreden ileri evre hastalığa ilerleme genellikle yavaş gerçekleşir. Tümör evresi ve periferik kan tutulumuna bağlı olarak tedavi seçenekleri değişkenlik gösterir ve bu bölümde tartışılmayacaktır.

Mikozis fungoides tanısı klinik ve histolojik bulguların kombinasyonuna dayanmaktadır. Moleküler ve polimeraz zincir reaksiyon testleri, immün flow sitometriler de tanıda kullanılabilir. Ancak tanının doğrulanması için çoklu biyopsilerin farklı zamanlarda alınması gerektiği ve biyopsi öncesinde en az iki hafta topikal kortikosteroidlerin kesilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

MF'in birçok varyantı vardır. Literatürde kabul görmüş üç varyant vardır: folikülotropik MF, granülatöz gevşek deri ve pagetoid retikülozu. Ancak bunların dışında varyant olarak kabul edilmeyen ama klinik prezentasyonları nedeniyle farklı isimlendirilen MF tipleri de vardır. Bunlar arasında hipopigmente MF, hiperpigmente MF, bülöz MF, pigmente purpurik dermatoz benzeri MF, İktiyoziform MF, psöriaziform MF, verrüköz MF, granülatöz MF, pityriasis likenoides benzeri MF, papüler MF ve invisible (görünmez) MF mevcuttur. Sayılan tiplerden her birinin klinik prezentasyonu ve lokalizasyonu farklıdır. Ancak klasik MF hastalığında özellikle güneş görmeyen alanlarda görülmesi tipiktir. Bu bölümün konusu olan bacaklarda (uyluk) ve kalçalarda tutulum oldukça siktir ve muayenede gözden kaçmamalıdır.

Klasik MF'de hastaların yaklaşık %10'unda avuç içi veya ayak tabanının spesifik tutulumu görülebilmesine karşın, avuç içi veya ayak tabanı ile sınırlı olan veya başlangıçta burada ortaya çıkan, MF'in "palmaris et plantaris" adı verilen nadir bir formu da vardır. Bu form, bu kitabın konularından olan "yaşlı bireylerde dermatolojik ayak hastalıkları" olması sebebiyle önemlidir. Palmoplantar MF, kontakt dermatit, diğer dermatitler, kuru tip tinea pedis, verrüler ve hiperkeratoz ile klinik olarak karışabilir. Tedaviye direnç ve/veya şüphe durumunda mutlaka biyopsi ile değerlendirme yapılmalıdır.

Kaynaklar

- Theodosat A. Skin diseases of the lower extremities in the elderly. *Dermatol Clin.* 2004;22(1):13-21. doi:10.1016/s0733-8635(03)00113-x
- Na CR, Wang S, Kirsner RS, Federman DG. Elderly adults and skin disorders: common problems for nondermatologists. *South Med J.* 2012;105(11):600-606. doi:10.1097/SMJ.0b013e31826f5d17
- Norman RA, Blanco PM. Papulosquamous diseases in the elderly. *Dermatol Ther.* 2003;16(3):231-242. doi:10.1046/j.1529-8019.2003.01633.x
- Leis M, Fleming P, Lynde CW. Prurigo Nodularis: Review and Emerging Treatments. *Skin Therapy Lett.* 2021;26(3):5-8.
- Weinberg JM, Vafaie J, Scheinfeld NS. Skin infections in the elderly. *Dermatol Clin.* 2004;22(1):51-61. doi:10.1016/s0733-8635(03)00107-4
- Juntongjin P, Laosakul K. Idiopathic Guttate Hypomelanosis: A Review of its Etiology, Pathogenesis, Findings, and Treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(4):403-411. doi:10.1007/s40257-016-0195-3
- Spigariolo CB, Giacalone S, Nazzaro G. Pigmented Purpuric Dermatoses: A Complete Narrative Review. *J Clin Med.* 2021 May 25;10(11):2283. doi: 10.3390/jcm10112283. PMID: 34070260; PMCID: PMC8197337.
- Sibbald C, Reid S, Alavi A. Necrobiosis Lipoidica. *Dermatol Clin.* 2015;33(3):343-360. doi:10.1016/j.det.2015.03.003
- Choo ZN, Lipner SR. Onychogryphosis Is Associated with Dermatologic and Vascular Disease: A Case-Control Study of the All of Us Research Program. *Skin Appendage Disord.* 2023;9(4):252-257. doi:10.1159/000530096
- Murdan S. Nail disorders in older people, and aspects of their pharmaceutical treatment. *Int J Pharm.* 2016;512(2):405-411. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.05.022
- Maddy AJ, Tosti A. Hair and nail diseases in the mature patient. *Clin Dermatol.* 2018;36(2):159-166. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.10.007
- Albucker SJ, Conway J, Lipner SR. Nails in older adults. *Ann Med.* 2024;56(1):2336989. doi:10.1080/07853890.2024.2336989
- Geizhals S, Lipner SR. Retrospective Case Series on Risk Factors, Diagnosis and Treatment of Pseudomonas aeruginosa Nail Infections. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(2):297-302. doi:10.1007/s40257-019-00476-0
- Leis M, Fleming P, Lynde CW. Prurigo Nodularis: Review and Emerging Treatments. *Skin Therapy Lett.* 2021;26(3):5-8.
- Bonkemeyer Millan S, Gan R, Townsend PE. Venous Ulcers: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2019;100(5):298-305.
- Schneider C, Stratman S, Kirsner RS. Lower Extremity Ulcers. *Med Clin North Am.* 2021;105(4):663-679. doi:10.1016/j.mcna.2021.04.006
- Erfurt-Berge C, Heusinger V, Reinboldt-Jockenhöfer F, Dissemond J, Renner R. Comorbidity and Therapeutic Approaches in Patients with Necrobiosis Lipoidica. *Dermatology.* 2022;238(1):148-155. doi:10.1159/000514687
- Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol.* 2019;94(2):133-146. doi:10.1590/abd1806-4841.20199007
- Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:742826. Published 2014 Jan 30. doi:10.1155/2014/742826
- Openshaw MR, Gervasi E, Fulgenzi CAM, Pinato DJ, Dalla Pria A, Bower M. Taxonomic reclassification of Kaposi Sarcoma identifies disease entities with distinct immunopathogenesis. *J Transl Med.* 2023;21(1):283. Published 2023 Apr 27. doi:10.1186/s12967-023-04130-6
- Etamad SA, Dewan AK. Kaposi Sarcoma Updates. *Dermatol Clin.* 2019;37(4):505-517. doi:10.1016/j.det.2019.05.008
- Albert A, Knoll MA, Conti JA, Zbar RIS. Non-Melanoma Skin Cancers in the Older Patient. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(9):79. Published 2019 Jul 29. doi:10.1007/s11912-019-0828-9
- Syrigos KN, Tzannou I, Katirtzoglou N, Georgiou E. Skin cancer in the elderly. *In Vivo.* 2005;19(3):643-652.
- Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses.* 2022;14(2):192. Published 2022 Jan 19. doi:10.3390/v14020192
- Atsü AN, Oruc Adalı G, Caf N, Türkoglu Z. Evaluation of Demographic and Clinical Data of Herpes Zoster Patients Admitted To Tertiary Referral Dermatology Clinic During COVID-19 Pandemic. *diclemedj.* Mart 2022;49(1):111-118. doi:10.5798/dicletip.1086294
- Asz-Sigall D, Tosti A, Arenas R. Tinea Unguim: Di-

- agnosis and Treatment in Practice. *Mycopathologia*. 2017;182(1-2):95-100. doi:10.1007/s11046-016-0078-4
27. Hodak E, Amitay-Laish I. Mycosis fungoides: A great imitator. *Clin Dermatol*. 2019;37(3):255-267. doi:10.1016/j.clindermatol.2019.01.004
28. Mahalingam M, Reddy VB. Mycosis Fungoides, Then and Now... Have We Travelled?. *Adv Anat Pathol*. 2015;22(6):376-383. doi:10.1097/PAP.0000000000000092

Yüzeyel Fungal Enfeksiyonlar

Mustafa Esen, İsa An

Giriş

Dünya nüfusu her yıl artmakla beraber beslenme, barınma ve sağlık hizmeti koşullarının iyileşmesi ile yaşlı nüfus da artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2050 yılında nüfusun yaklaşık %22'sinin yaşlı olması beklenmektedir. Bu durumda yaşlı nüfus içerisindeki dermatozların prevalansı da artacaktır.¹ Yaş ile birlikte tüm organlar gibi deri de kaçınılmaz değişikliklere maruz kalmaktadır. DNA onarım, yara iyileşmesi, immun sistem ve mekanik koruma kapasitesinde azalma meydana gelmektedir. Ayrıca yaşlandıkça derimiz ultraviyole, iritan ve allerjen maddeler gibi fiziksel ve kimyasal birçok dış faktöre daha uzun süre kümülatif olarak maruz kalmaktadır. Yaşlanma ile birlikte epidermis incelmekte ve dış travmalara daha hassas hale gelmektedir. Bu durum da mikroorganizmaların girişini kolaylaştırmaktadır.² Yaşlılarda fungal enfeksiyonlar benign ve malign tümörlerden sonra en sık görülen ikinci dermatozdur. Yaşlanma ile kronik hastalıklar, maligniteler gibi komorbiditeler ile birlikte çoklu ilaç kullanımı da artmaktadır. Ayrıca kas-iskelet sistemindeki kısıtlılıkların artışı, görme yetisindeki azalma, unutkanlık ve diğer kişilere bağımlılık artışı tedaviye uyumu da azaltmaktadır. Bu durum yaşlılarda fungal enfeksiyonların kontrolünü daha da zorlaştırmaktadır.^{1,2} Ayrıca güncel literatürde yaşlı hasta grubundaki yüzeyel fungal enfeksiyonların tedavisi ile ilgili dermatologlara yol gösterecek tedavi rehberleri de oldukça yetersizdir. Bu derlemede yaşlılarda yüzeyel kutanöz

fungal enfeksiyonlar güncel literatür ışığında özetlenmeye çalışılacaktır.

Dermatofitozlar

Tinea Pedis

Tinea pedis en sık görülen dermatofitozudur. Ayak derisinin hasara uğradığı, alkali pH, yüksek sıcaklık koşullarında gelişimi kolaylaşmaktadır. Yaşlılarda, kişisel öz bakımın yetersiz olması, yatağa bağımlılık, periferik damar yetmezliği, obezite, diyabet, malignite ve diğer immün supresyona neden olan durumların fazla olması tinea pedis riskini arttırmaktadır. Yaşlı hastaların görme yetilerinin genellikle zayıf olması ve çıplak ayakla kontamine yüzeylere temas etmeleri enfeksiyonu kolaylaştırmaktadır. Özellikle huzurevi gibi ileri yaş hastaların bir arada olduğu koşullar da riski arttırmaktadır.¹⁻³ Tinea pedisin en sık görülen şekli interdigital tip olup diğerleri kronik hiperkeratotik (mokasen tipi), vezikülobüllöz (enflamatuvar), akut ülseratif tiptir. Kaşıntı en yaygın şikayet olup ağrı ve yanma da eşlik edebilmektedir. Bakteriye ajanların sekonder olarak eklenmesine bağlı olarak kötü koku oluşabileceği gibi selülit ve lenfadenit de gelişebilmektedir. Toplumda yetişkinlerin yaklaşık %15-25'ini etkileyen bir hastalıktır.^{2,3} Piérard ve ark. 16 avrupa ülkesindeki verilerle yaptıkları Achilles anket çalışmasında yaşlı hastalarda *her bir ilave yaş ile tinea pedis prevalansında %9'luk artış* olduğu

nu saptamışlardır. Ayrıca yaşlıların %25,7'sinde tinea pedis ile onikomikoz birlikte izlenmiştir.⁴ Achar ve ark. yaşlı hastalarda tinea pedis sıklığını %16.6 olarak bildirmişlerdir.⁵ Tinea pedis tanısı öykü ve klinik ile beraber lezyondan alınan örneğin %10'luk KOH ile tespiti sonrası direkt mikroskop altında incelenmesi, kültür ya da PCR ile konulabilmektedir.^{2,6}

Başarılı bir tinea pedis tedavisi medikal tedavinin yanında reenfeksiyon gelişimini önlemeyi de içermelidir. Topikal allilamin türevi %1 terbinafin- butefin ya da topikal azol grubundan herhangi birinin günde 2 kez 2-4 hafta kullanımı öncelikli tedavi yaklaşımıdır.³ Ancak yaşlı hastalarda fiziksel engelin eşlik edebilmesi ve görme yetisinin zayıflığı topikal tedavi kullanımını kısıtlayabilmektedir. Bu hasta grubunda sistemik tedavi öncelikli tercih edilmelidir. İlaç etkileşimi daha az olan 250 mg/gün terbinafin 2 hafta kullanılabilir. Sistemik azoller (günde iki kez 200 mg 1 hafta itraconazol ya da 150 mg/hf 4 hafta flukonazol) yaşlı grubunda ilaç etkileşim risklerinden ötürü dikkatli kullanılmalıdır.^{3,7} Hastalara, ayaklarını yıkadıktan sonra iyice kurutmaları, pamuklu çorapları sık değiştirmeleri, çıplak ayakla ev dışında dolaşmalarını, mümkünse birden fazla ayakkabıyı değiştirerek giymeleri ve ayakkabılara haftada en az bir kez antifungal sprey ya da toz sıkmaları önerilmelidir. Hastalığın nüksünü ya da reenfeksiyonu engellemek için haftada bir ya da iki gün plantar ve interdigital bölgelere antifungal kremler aralıklı uygulanabilir. Tinea unguium ve hiperhidroz eşlik ediyorsa uygun tedavisinin yapılması da gerekmektedir.^{2,3,7}

Tinea Corporis ve Tinea Cruris

Tinea corporis gövde, sırt ve ekstremitelerde lokalize kaşıntılı merkezinde iyileşen alanların ve dış kısımda kenar aktivasyonunun olduğu, eritemli skuamli annuler plaklar ile karakterizedir. Tinea corporis sıklıkla enfekte bireylere temas sonrası ortaya çıkmaktadır.^{2,3,6} Yaşlılarda predispozan faktörler ısı, nem, hiperhidrozis, yeterli banyo yapamamak ya da düzenli olarak çamaşırlarını yıkamamaktır. Tinea corporis ayırıcı tanısında psoriasis, kontakt dermatit, numuler dermatit, pitriasis rosea, granüloma annulare gibi hastalıklar düşünülmelidir. Tinea cruris aksilla, inguinal bölge, kalçalar ve perineumda lokalize kenar aktivasyonu ve merkezi iyileşmenin olabildiği skuamli daha az görüldüğü eritemli kahve renkli plaklar ile karakterizedir. Genital bölgede skrotum ve labium majör tutulumu izlenmez. Tinea kruris sıklıkla vücudun diğer bölgelerinde lokalize enfeksiyo-

nun taşınması ile ortaya çıkar. Tinea manuum, tinea pedis ve onikomikoz kaynak olabileceği için el-ayak ve tırnakların muayenesi gerekmektedir. Erkek ekstragenital organlarının ısı ve nem oluşumunu kolaylaştırıcıları ve tinea pedis ile onikomikoz sıklığının erkeklerde daha sık olması dolayısıyla tinea kruris erkeklerde kadınlardan daha sık izlenmektedir. Kaşıntı en sık semptomdur. Maserasyon ya da sekonder enfeksiyona bağlı olarak ağrı da olabilmektedir.^{1,6} Tinea kruris ayırıcı tanısında ön planda invers psoriasis, kandidal intertrigo ve eritasma düşünülmelidir. Tinea corporis ve tinea cruris toplumda sık görülen deri hastalıklarındandır.^{3,6} Klinik olarak kutanöz fungal enfeksiyon şüphesi olan 480 yaşlı hastayı içeren çalışmada en sık tinea corporis (%29.17) izlenirken tinea cruris hastaların %11.67'sinde saptanmıştır.⁸ 156 yaşlı ile yapılan diğer bir çalışmada %56.4 ile en sık tinea corporis izlenirken tinea cruris %7.6 saptanmıştır. En sık saptanan etkenler *T rubrum*, *T mentagrofites* ve *mentagrofites*dir.⁵ Tinea corporis ve tinea cruris tanısı sıklıkla kaşıntı ile hazırlanan örneğin KOH ile tespiti sonrası mikroskopik incelemesine dayanmaktadır. Ancak daha az sıklıkla tanı için biyopsi gerekebilmektedir.^{3,6} Tinea corporis ile tinea kruris tedavisi benzerdir. Yaşlılarda tedavi düzenlenirken ek hastalıklar ve olası ilaç etkileşimleri dikkate alınmalıdır. Sağlıklı yaşlı bireyler yetişkinler gibi tedavi edilebilirler. Az sayıda lezyonu olan, ek hastalıkları ya da çok sayıda komorbiditesi olmayan yaşlılarda topikal tedavi tercih edilebilir. Sistemik tedavi endikasyonu tinea corporis ve tinea cruris birlikteliği gibi birden fazla bölge tutulumu ya da topikal tedaviye yanıtız olgularla sınırlı tutulmalıdır. Yaşlı hastalar için topikal tedavi uygulamalarının zor olabileceği unutulmamalıdır.^{6,7} Alliamin ve imidazol grubundaki birçok topikal ilaç tercih edilebilir. Rotta ve ark. meta-analizinde topikal %1 terbinafin ve butenafinin sertakonazol, klotrimazol ve oksikonazole üstün olduğu saptanmıştır.⁹ Van Zuuren ve ark. tinea corporis ve tinea kruris topikal tedavi derlemesinde %1 naftifin ve %1 terbinafinin yan etkilerinin daha az olduğunu bildirmişlerdir.¹⁰ Yaşlılarda günde bir kez topikal ilaç kullanımı ilaç uyumunu daha fazla artırabilir. Terbinafin, naftifin, eberkonazol, oksikonazol gibi topikal ilaçların günde bir kez ile günde iki kez kullanımının birbirlerine üstünlüğü olmadığı görülmüştür. İnflamatuar lezyonlarda tercih edilen topikal antifungal ile steroid kombinasyonlarının saf topikal antifungal ilaçlara göre etkinliğine dair kanıtların yetersiz olduğu unutulmamalıdır.⁷ Şiddetli vakalarda ya da topikal tedaviye yanıtız olgularda ter-

binafin 250 mg/gün 2 hafta, mikronize griseofulvin 500 mg/gün ya da ultramikronize griseofulvin 375 mg/gün 1 ay, 150 mg/hf flukonazol 3 hafta, 200 mg/gün itrakonazol 1 hafta kullanılabilir.^{2,3,6} Itrakonazol akut sistolik yetmezliğe yol açabilmektedir. Amiodaron kullananlarda kardiyak arrest ve statin kullananlarda rabdomiyoliz riskini arttırdığı için yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Yaşlı hasta grubunda sadece topikal tedavi ya da daha güvenli olduğu için sistemik terbinafin tercih edilmelidir.⁷

Onikomikoz

Onikomikoz, toplumda en sık görülen tırnak hastalığı olmakla birlikte yapılan çalışmalarda insidansı %2-26 arasında bildirilmektedir. Tırnak hastalıklarının yaklaşık %50'si onikomikozdur.^{2,6} Yaşla birlikte artan tırnak uzamasının azalması, periferik dolaşım yetmezliği, komorbiditeler ve çoklu ilaç kullanımı ile tedaviye uyumun azalması gibi sebepler nedeniyle yaşla birlikte artan prevelansa sahiptir.^{1,3,11} Yaşlılarda onikomikoz prevalansı çalışmalarda %20,7-28,8 arasında bildirilmiş olup 6.dekatta %40'lara ulaşmaktadır.^{6,11,12} Roberts ve ark. 55 yaş üzeri popülasyonda onikomikoz sıklığını %4.7 olarak saptarken, Williams ve ark. %5-15 arası bildirmişlerdir.^{11,12} Piérard ve ark. on altı Avrupa ülkesindeki verilerle yaptıkları Achilles anket çalışmasında yaşlı hastalarda onikomikoz sıklığı %17.94 olarak izlenirken tüm yaş gruplarında en sık izole edilen fungal etken *T. rubrum* olmuştur.⁴ Onikomikozun başlıca etiyolojik ajanları dermatofitlerdir.^{4,6} Vasconcellos ve ark. 60 yaş ve üzeri 35 hasta ile yaptıkları çalışmada dermatofitler %44.4, kandida türleri %38.9 ve filamantöz mantarlar %16.7 izole edilmiştir. Aynı çalışmada dermatofitler arasında *T.rubrum* ve *T. tonsurans*; kandidalar arasında *C. Guilliermondii* ve *C. parapsilosis* ve filamantöz fungus etkenleri olarak *Fusarium*, *Aspergillus* ile *Neoscytalidium* saptanmıştır.¹³ Sherer ve ark. 65 yaş ve üzeri onikomikozlu 450 hasta ile yaptıkları çalışmada en sık saprofitler izole edilirken vakaların sadece %23.8'inde dermatofitler saptanmıştır.¹⁴ Yaşlılık, onikomikoz için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Zayıflayan immün sistem, immobilizasyon, artan travma riski, obezite, diyabet sıklığının artması, mantar patojenine daha uzun süre maruz kalma, ayak tırnaklarını kesmede yetersizlik, fiziksel kısıtlılıklar başlıca sebepleri oluşturmaktadır. Onikomikoz selülit, lenfanjit gibi sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, diyabetik hastalarda ve venöz yetmezlikli hastalarda bacak ülserleri, immün sistemi baskılanmış hastalarda fırsatçı enfeksiyon gelişim riskini

arttırmaktadır. Ayrıca bu yaş grubunda malignite sıklığı fazla olduğundan onikomikoz gelişme riski yüksek bulunmuştur.^{2,6,7} Onikomikoz subungual hiperkeratoz, onikoliz, tırnak plağında beyaz-sarı renk değişikliği, ufulanma, tırnak batması, kısmi veya tam tırnak kaybı ile birlikte total onikodistrofi ile prezente olabilmektedir. Onikomikoz distal lateral subungual, proksimal subungual, beyaz yüzeysel ve total distrofik tip olarak sınıflandırılmaktadır.⁶ Onikomikoz tanısı tırnaktan kazıma ya da kesme yöntemi ile alınan örneğin %10'luk KOH ile tespiti sonrası direkt mikroskop altında incelenmesi ile konulabilmektedir. Ancak bu yöntem subjektif incelemeye dayalı olduğu için duyarlılığı azdır. Onikomikoz tanısında mantar kültürü "altın standart" teknik olarak kabul edilmiştir. Onikomikoz tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğü olan PCR da diğer bir seçenektir.^{2,3} Onikomikoz tedavisinde terbinafin sistemik bir seçenektir. El tırnaklarında 250 mg/gün 6 hafta ve ayak tırnakları için 3 ay önerilmektedir. Ancak total onikodistrofik ve matriks tutulumu olan hastalarda daha uzun süre tedavi gerekebilmektedir. Terbinafinin sistemik azol grubuna göre randomize kontrollü çalışmalarda mikotik kür açısından daha üstün olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Ayrıca yaşlı hasta grubunun sıklıkla çoklu ilaç kullanımı dolayısıyla terbinafin azol grubuna göre ilaç etkileşimi açısından daha güvenilir bir seçenek olduğu bildirilmiştir.³ CYP3A4 inhibitörü itrakonazol diğer bir seçenektir. Ancak çok fazla ilaç ile etkileşim riski dolayısıyla yaşlı hasta grubunda kullanımında dikkat edilmelidir. Özellikle kronik karaciğer hastalığı ya da karaciğer enzimlerinde bozukluk olan hastalarda önerilmemektedir. Pimozid, astemizol, lovastatin, midazolam, terfenadin, quinidin, triazolam, dofetilid, sisaprid ve simvastatin kullananlarda kontrendikedir. 200 mg/gün 3-4 ay ya da ayda bir hafta günde 2 kez 200 mg 2 ay şeklinde kullanılabilir. Ergosterol sentezini inhibe eden flukonazol el tırnakları tutulumunda 150 mg/hf 4-9 ay, ayak tırnakları tutulumunda 9-15 ay kullanımı önerilmektedir.^{3,7} Topikal veya cerrahi tedavilerin daha uygun ve etkili olabileceği durumlar da mevcuttur. Beyaz yüzeysel tip onikomikoz küretaj ve %8 siklopiroks tırnak cilası solüsyonu ile oklüzyon altında topikal azol uygulaması ile tedavi uygulanabilmektedir. Bir veya iki tırnağı etkilenen ve distal tırnak plak tutulumu minimal olan hastalarda 6 ay siklopiroks tırnak cilası kullanımı yeterli olabilmektedir. Sistemik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda kalıcı matrisektomi veya kimyasal avulziyon alternatif seçeneklerdir.^{3,6,7,16}

Tinea Capitis

Tinea capitis sıklıkla 3-7 yaş arası çocuklarda saçlı deride görülmektedir. Fungal etkenlere karşı doğal koruyuculuğu olan sebum salgısının azalması ve pH değişiklikleri yetişkinlik döneminde tinea capitis gelişim riskini arttırmaktadır.¹⁷ Yetişkinlerde tinea capitis sıklığı Medina ve ark. %2.9, El-Khalawany ve ark. %4.2 olarak bildirmişlerdir.^{18,19} Tek merkezli çalışmalarda ise sonuçlar daha değişken olup %63'e kadar bildirilmiştir.¹⁷ Ancak literatür taramasında yaşlılarda daha nadir olup bildirimler olgular düzeyindedir. Bu hasta gruplarında immunsupresif hastalıklar, sistemik kronik hastalıklar, diyabetes mellitus, sistemik ve topikal steroid kullanımı tinea capitis gelişimi için risk faktörü olarak sunulmuştur. Ayrıca bu hasta grubunda hayvan teması %17.1-19.3 olarak raporlanmıştır.^{17,20} 13 yetişkin hastayı içeren olgu serisinde 7 hastanın yaşlı olduğu ek olarak bir hastada DM tanısı, 3 hastada da kronik sistemik steroid kullanım öyküsü raporlanmıştır.²⁰ Yang ve ark. DM tanılı, onikomikoz, tinea corporis ile tinea capitis birlikteliği olan ve 4 aylık sistemik terbinafin tedavisi ile iyilik hali sağladıkları bir olgu sunmuşlardır.¹⁷ Takwale ve ark. tamamen sağlıklı ve hayvan teması olmayan ancak kuaför aracılığıyla bulaş olan iki hasta rapor etmişlerdir.²¹ *M. canis* çocuk olgularda en sık bildirilen tinea capitis etkeni iken yetişkin olgularda daha az görülmektedir. Bildirilen yetişkin olgularda en sık *T. violaceum* saptanırken bunu sıklıkla *M. canis* izlemiştir.^{17,19-21} Erişkin tinea capitis vakalarında skuamaların eşlik ettiği seboreik dermatit benzeri, gri yamalar ve keryon selisi ya da psödoalopesik plaklar şeklinde klinik görünüm bildirilmiştir.¹⁷

Tinea capitis tedavisi çocuk olgulardakilere benzerdir ancak eşlik edebilecek komorbiditeler ve çoklu ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir.⁷ Griseofulvin 10-25 mg/kg/gün 8-10 hafta önerilmektedir. Terbinafin sitokrom P450 ve CYP3A4'ü pek etkilemediğinden, yaşlı hastalarda öncelikli önerilmektedir.⁷ *M. canis* terbinafin standart 250 mg/gün dozuna dirençli olabileceğinden tedavinin 4 haftadan uzun süre verilmesi gerekmektedir.²² Itrakonazol 100 mg / gün 4 hafta, flukonazol 3-5 mg/kg/gün 4 hafta önerilmektedir.¹⁷ Topikal antifungal ajanların 2-3 ay eklenmesi önerilmektedir.¹⁷ Sistemik ve topikal steroidlerin keşon ve id reaksiyonu varlığında kullanımı tartışmalı olsa da kaşıntıyı azaltmada yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür.^{2,7}

Kandidal Kutanöz Enfeksiyonlar

Oral Kandidiyazis

Kandida deride, saçlı deride, tırnaklarda ve mukozal yüzeylerde enfeksiyona neden olur. Oral kandidiyazis yaşlılarda sık görülen ve ağız boşluğunun en sık görülen mantar enfeksiyonudur. Kandida normal ağız florasının bir üyesidir. Sağlıklı bireylerin %30'unda oral kavitede tespit edilebilmektedir. Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte kandidiyazis sıklıkla yenidoğan ve yaşlılarda görülmektedir.^{6,23} Yaşlılarda oral kandidiyazisin prevalansı %34 ile %51 arasında bildirilmiştir.²⁴ *Candida albicans* ve *C. tropicalis* olguların %80'inde etken olarak saptanırken daha az sıklıkta *C. pseudotropicalis*, *C. guilliermondii* ve diğer tipler görülmektedir.⁶ Oral kandidiyazisin predispozan faktörleri kötü ağız hijyeni, geniş spektrumlu antibiyotikler ve kortikosteroidlerin (inhale, sistemik veya topikal) kullanımı, lösemi, lenfoma ve diğer çeşitli maligniteler, diyabet, AIDS, nötrojeni, protezlerin uzun süreli kullanımı, ağız kuruluğu, yüzdeki cilt tonunun kaybı, immünolojik veya beslenme yetersizlikleri olarak sıralanabilir.^{6,23} Geriatrik hasta grubunda tükürük bezinin kapasitesinde ve sekresyonunda azalma oral kavitedeki immünolojik ve non-immünolojik savunmayı zayıflatmaktadır. Özellikle yaşlı hasta grubunda kötü oral hijyenin de sık görülmesi ile birlikte oral kandidiyazis riskini arttırmaktadır.^{6,23,24} Takma diş kullanan yaşlı hastalarda %65'e varan oranda oral kandidiyaz gelişimi bildirilmiştir.⁶ Oral kandidiyazisin tanımlanan dört formu: akut psödomembranöz, akut atrofik, kronik atrofik ve kronik hiperplastiktir. Psödomembranöz kandidiyazis, dil, yanak mukozası, diş eti, sert damak ve posterior farenks üzerinde lokalize beyaz-gri gevşek plaklarla karakterizedir. Plaklar gazlı bez veya dil basacağı ile kazındığında lezyonun kırmızı aşınmış tabanı kolayca görülebilir. Plaklar sıklıkla ağrılı olup ülserleşebilirler.²³ Ayırıcı tanıda lökoplaki, liken planus ve beyaz süngerimsi nevüs yer almaktadır.^{23,25} Atofik kandidiyazis akut veya kronik olabilir. Akut form sıklıkla geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının sonucu olup dilin arka kısmındaki papillaların atrofisi ile birlikte ağrılı eritematöz mukoza alanlarıyla karakterizedir. Tedavide ilişkili antibiyotiğin kesilmesi ve topikal antifungaller kullanılmalıdır.²³ Kronik atrofik kandidiyazis (protez stomatiti), takma dişlerin uyurken devamlı takılması sonucu (>24 saat) protez alanlarıyla sınırlı eritematöz yamalar olarak izlenir. Perleş, fokal glossit ve uvulit ile birliktelik görülebilir. Takma dişlerin gece çıkarılması, uy-

gun olmayan protezlerin ayarlanması, ağız hijyeninin sağlanması ve topikal antifungallerin kullanımı tedavi için sıklıkla yeterlidir.^{3,6} Kronik hiperplastik kandidiyazis dudaklarda, bukkal mukozada ve dilin dorsalinde alttaki dokuya sıkıca yapışık lökoplaki olarak izlenir. Lökoplaki ile ayırıcı tanıya gireceğinden şüpheli lezyonlardan biyopsi alınması gerekebilmektedir.^{6,23,25}

Anguler keilit, ağız köşelerinde kandida daha az sıklıkta *staf. aureus* enfeksiyonu sonrasında fissür, maserasyon ve kurutla karakterizedir. Genellikle ağız köşelerinde deri fazlalığı oluşturan dişsiz hastalarda ve uygun olmayan takma dişler dolayısıyla ortaya çıkmaktadır. Her iki durumda tükürüğün oral kommisürlerde toplanmasına neden olarak kandidanın çoğalmasına uygun bir ortam sağlar. Sıklıkla protez stomatiti ya da oral kandidiyazis ile birliktelik gösterir.^{1,3} Topikal antifungal kremlerin günde iki kez birkaç hafta kullanılması etkilidir. Oral kommisürlerin kuru tutulması, yatmadan önce oral kommisürlere vazelin sürülmesi reenfeksiyon riskini azaltması açısından önemlidir. Aynı zamanda uygunsuz takma dişlerin restorasyonu, eşlik eden oral kandidiyazis ve protez stomatitinin tedavisi de yapılmalıdır.^{1,3,6}

Medyan romboit glossit, çok nadir görülen sirkumvallat papillanın önünde filiform papillaların atrofisi sonrası eşkenar dörtgen şeklinde eritematöz bir yama olarak ortaya çıkan oral kandidiyazis formudur. Sıklıkla inhaler steroid kullanımı ya da sigara içimi ile ilişkilidir.²³ Oral kandidiyazis tanısı alınan örneklerin KOH ile tespiti sonrası mikroskop ile incelenmesi esasına dayanmaktadır. Sıklıkla psödohipfler daha az sıklıkta gerçek hifalar ve sporlar (oval tomurcuklanan blastokonidia) izlenir.^{1,23} Hafif şiddetteki oral kandidiyazisin tedavisinde sıklıkla topikal antifungal ve ağız hijyeni yeterlidir.^{3,6} Topikal tedaviler arasında nistatin ve azol grubundan klotrimazol, ketokonazol ve mikonazol gibi seçenekler mevcuttur. Nistatinin bulantı, kusma ve ishal gibi yan etkileri olup günde 4 kez 2 hafta kullanımı uygundur. Mikonazol anguler keilit ve protez stomatitinde kullanılabilirken kusma ve ishale sebep olması ağızda kullanımını sınırlamaktadır. Hafif olgularda diğer bir seçenek günde beş kez ağız içerisinde 20 dk'da çözülebilen ve günde 5 kez kullanımı önerilen 10 mg klotrimazol tabletleridir. Orta ila şiddetli olgularda 200 mg/gün flukonazol 7-14 gün kullanımı sonrası 100mg/gün flukonazol ile devam tedavisi önerilmektedir. Kontrolü zor, sık tekrarlayan ve sistemik hastalık riski

olan olgularda 200 mg/gün itrakonazol oral solüsyonu 28 gün, günde iki kez 400 mg oral posakonazol 3 gün tedavisi sonrasında 400mg/gün 28 gün ve günde 2 kez 400 mg vorikonazol 28 gün tedavisi tercih edilebilir.²⁶ Ek olarak altta yatan risk faktörlerin belirlenmesi ve tedavisinin yapılması gereklidir. Yaşlı hastalarda azoller sık ilaç etkileşim riski taşıdıkları için diğer ilaçların gözden geçirilmesi elzemdir.^{3,7} Bu nedenle yaşlı hasta grubunda şikayetleri olmasa da düzenli olarak ağız ve diş muayenelerinin yapılması önerilmektedir.²⁶

Kandidal intertrigo

Kandidal intertrigo ya da intertriginöz dermatit aksiller, inframammarial, göbek altı, genitokrural, gluteal ve interdigital kıvrımlarda lokalize kaşıntı, ağrı, yanma hissi, koku ya da eksüdasyonun ve çevresinde satelit püstüllerin eşlik ettiği keskin sınırlı eritematöz, masere yamalar ile karakterizedir. Cilt kıvrımları arasında hava dolaşımının azalması, nemin artması ve karşılıklı cilt yüzeylerinin birbirine sürtünmesi ile oluşan cilt hasarı inflamatuvar süreci tetiklemektedir.^{2,27}

Yaşlılarda tetikleyici faktörler arasında obezite, hiperhidroz, idrar ve gaita inkontinansı, kötü hijyen, yetersiz beslenme, artan yaş, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve immün yetmezlik yer almaktadır. Yaşlanma ile deri bariyer fonksiyonunda azalma ve deri yüzey pH'sında artış izlenmekte ve bunun neticesinde kandida cilt enfeksiyonu riski artmaktadır.^{6,27} Gabriel ve ark. çalışmasında diğer çalışmaların aksine obezite ile ilişki görülmezken yaşlı hastalarda banyo faaliyetlerinde bağımlılık artışı ile intertrigo sıklığı arasında anlamlı ilişki izlenmiştir. Gabriel ve ark. artan yaş ile intertrigo arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptamışlardır. Aynı çalışmada intertrigo prevalansı %16.1 olarak saptanırken en sık submammarian bölgede (%9.9), en az abdominal bölgede (%0.5) tutulum izlenmiştir.²⁷ İntertrigo sıklığı Hollanda bazlı yapılan çalışmada hastanelerde %6.7, huzurevlerinde %17 ve evde bakım hastalarında %20 olarak bildirilmiştir.²⁸ Avusturya'da intertrigo prevalansı bakımevinde kalanlarda %3.6, geriatrik grupta %9.1 saptanmıştır.²⁹ Valls-Matarin ve ark. intertrigo sıklığını İspanya yoğun bakım ünitelerinde %15,9, Emre ve ark. ise Türkiye yoğun bakım ünitelerinde %28,9 olarak bildirmişlerdir.^{30,31}

Senegal'de yapılan çalışmada Ndiaye ve ark. intertrigoya en sık %48,5 ile mantar enfeksiyonları, %34,9 immüno-alerjik reaksiyonlar, %2,9 hidradenitis

süppürativa ve daha az sıklıkta psoriasisın neden olduğunu raporlamışlardır.³² Sekonder enfeksiyon sık bir komplikasyon olup stafilokoklar, streptokoklar, pseudomonas, *Proteus mirabilis* ve *Corynebacterium minutissimum* gibi çok sayıda bakteri türü sıklıkla bir arada bulunur. Nemli ve hasarlı deri, mikroorganizmaların üremesi için olağan koşulları oluşturmaktadır ve antibiyotige dirençli suşları da içerebilen polimikrobiyal enfeksiyona neden olmaktadır.²⁷

Tanı klinik muayene, potasyum hidroksit ile tespit edilen preparatın mikroskopik incelemesi veya mantar kültürüne dayanmaktadır. İntertrigonun ayırıcı tansında eritrasma, invers psoriasis, hailey hailey hastalığı, hidradenitis suppurativa, ekstramammarial paget hastalığı, kutanöz ilaç reaksiyonu, langerhans hücreli histiyositoz değerlendirilmelidir.^{2,3,27} İntertrigo tedavisi ve yönetiminde kanıt düzeyi yüksek spesifik öneriler yetersizdir. Bu nedenle intertrigonun etkili bir şekilde iyileştirilmesi ve tekrarının önlenmesi zor hale gelebilmektedir. Herhangi bir intertrigo tedavisi nem ve friksiyonun azaltılmasını ve etyolojide rol alan enfeksiyon etkenlerinin kontrolünü bir arada içermelidir. Obezite, diyabet, idrar-gaita inkontinansı gibi predispozan faktörlerin yönetimi gerekmektedir. Hastalarda deri kıvrımlarının kuru ve temiz tutulması ve nem emici pamuk gibi doğal kumaştan giysiler kullanılmalıdır. Bu önerilere ek olarak kandidal intertrigoda mikonazol, ketokonazol, klotrimazol ve nistatin gibi topikal fungal tedavilerin en az iki hafta kullanımı önerilmektedir. Birleşik Krallık'ta ilk sırada gram negatif bakteriyostatik etkisi nedeniyle mikonazol önerilmektedir. Düşük potens steroid ile kombine antifungal preparatlar da tercih edilebilir ancak sadece topikal antifungal tedaviye üstünlüklerini destekleyecek yeterli kanıt mevcut değildir. Şiddetli veya yaygın vakalarda, oral kandidiyazis için kullanılanla aynı dozajda oral antifungal tedavi uygulanabilir.^{28,33}

Kandidyal vulvovajinit ve balanit

Vajinada kandida suşlarının çoğalması olan kandidal vulvovajinit yaşlı kadın hastaların genital bölgedeki sorunu ifade etme konusunda çekinmeleri ve rutin jinekolojik muayenelere daha az gitmeleri dolayısıyla daha uzun süre muzdarip oldukları düşünülmektedir.² Vulvovajinal kandidiyazis, kadınların %70-%75'inin hayatları boyunca en az bir kez yaşadıkları yaygın bir şikayettir.³⁴ Dermatolojik muayenede labiumlarda eritem ve vajinal epitelde beyaz peynirimsi

akıntı görülür.² Vulvovajinal kandidiyazisin küçük bir pikini 55 yaşından sonra yaptığı varsayılmaktadır.³⁵ Hastalar şiddetli kaşıntı, yanma ve dispareniye şikayetçidirler. Bazı kadınlarda tekrarlayan (kronik) vulvovajinal kandidiyazis gelişebilmektedir.² Ancak yaşa özgü prevelans çalışmaları henüz yayınlanmamıştır. Primer formu idiyopattir. Sekonder formun gelişiminde sodyum-glikoz kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörleriyle tedavi edilen diyabet, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, tamoksifenin uzun süreli kullanımı, 50'li yaşların üzerinde artan cinsel maceraperestlik ve dolayısıyla cinsel yolla bulaşan hastalık riskinin artması predispozan faktörler olarak öne çıkmaktadır.³⁵ Antibiyotik kullanımının vulvovajinit riskini %23 arttırdığı bildirilmiştir.³⁵ Fischer ve ark. çalışmasında, hormon replasman tedavisi (HRT) alan kadınlarda kültür pozitif klinik vulvovajinal kandidiyazis, HRT kullanmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.³⁴ Tamoksifenin postmenopozal kadınlarda genital sistemde östradiol agonisti etkisi vardır ve östrojen kandidanın kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır.² Vermitsky ve ark. çalışmasında PCR ile değerlendirilmede *C. albicans* prevalansı %89, *C. glabrata* %7,9 saptanırken Ignjatovic ve ark. çalışmasında *C. albicans*, *C. glabrata* ve *C. krusei* sıklığı sırasıyla %74, %14, %6 olarak bulunmuştur.^{36,37} Ayrıca Vermitsky ve ark. çalışmasında yaş arttıkça *C. albicans* dışı türlerin sıklığında artış olduğu görülmüştür.³⁶ Tekrarlayan vulvovajinal kandidiyazis ayırıcı tanısında özellikle bakteriyel vajinoz olmakla beraber skuamatif inflamatuvar vajinit, liken skleroz, kontakt dermatit, vulvar vestibulit sendromu, fizyolojik lökore ve diğer vulvar dermatozlar gibi inflamatuvar koşullar düşünülmelidir.³⁵ Vulvovajinal kandidiyazisin tanısı klinik semptomların varlığında vulvar veya vajinal sürüntüden alınan örneklerin mikroskop altında incelenmesi ya da kültür ile konur.²

Vulvovajinal kandidiyazisin tedavisi risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, patojenin eradikasyonu ve atakların önlenmesini içermelidir. IUSTI/WHO kılavuzu başlangıç tedavisi olarak 150-200 mg/gün 3 gün, idame tedavide 6 ay boyunca haftalık oral flukonazol (100, 150 veya 200 mg doz) veya 2 ay boyunca haftada bir 200 mg flukonazol, ardından 4 ay boyunca iki haftada bir 200 mg ve 6 ay boyunca ayda 200 mg flukonazol içermektedir. Flukonazole dirençli kandida etkenleri ile oluşan vulvovajinal kandidiyazis tedavisinde Brezilya kılavuzu topikal borik asit, Avrupa kılavuzu ise topikal nistatin önermektedir.³⁸

Kandidal balanit, kaşıntı, hassasiyet ve yanmanın eşlik ettiği glans penis enfeksiyonudur. Sünnet derisinin altındaki nem, ısı, smegma artışı ve pH değişiklikleri enfeksiyonun gelişimini kolaylaştırmaktadır.³⁹ Enfekte kadınlarla ilişkiye giren ya da kişisel hijyeni yetersiz olan sünnetsiz yaşlı erkeklerde izlenir. Morbid obezite, fix ilaç erüpsiyonu, psoriasis, liken planus gibi dermatozlar, siroz, konjenital kalp yetmezliği gibi ödeme yol açan koşullar, latex kondom ya da kontraseptif jel kullanımı, travma ve neoplastik infiltrasyonlar diğer predispozan koşullar olarak sıralanabilir.⁴⁰ Sünnet derisinin altında eritemli zeminde püstüller ile karakterizedir. Komplikasyonlar fimozis, parafimozis ve nadiren penil kanserdir. Balanit tanısı akıntılı ve eritemli glans penis varlığında mevcut püstülden alınan örneğin KOH ile tespiti sonrası mikroskop altında incelenmesi veya kültür ile konulabilir. Sünnet derisinin sık temizlenmesi ve kuru tutulması öncelikli öneridir. %1 klotrimazol günde iki kez, %1 mikonazol günde bir kez gibi azollerin 1-3 hafta kullanımı ya da topikal nistatin diğer bir seçenektir. Şiddetli olgularda mevcut tedaviye tek doz 150 mg oral flukonazol eklenmesi yeterlidir.³⁹

Kandidiyal Paranoşi

Tırnak kıvrımlarının enfeksiyonu olan paronişi akut ya da kronik olarak görülebilir. Akut paronişiye yaşlılarda sıklıkla travma sonrası *staf aureus* neden olur. Akut paronişi sıklıkla tek parmakta yerleşir. Birden fazla tırnağın akut paronişi şeklinde tutulumunda psoriasis vulgaris, kronik dermatit veya Reiter sendromu gibi dermatozların subakut ya da kronik tırnak tutulumu ayrıca tanıda düşünülmesi gerekmektedir. Muayenede tırnak çevresi kızamık hassas ve şiş görünümde olup abse mevcuttur. Tedavide öncelikle lokalize absenin boşaltılması, ılık su ile yıkama ve kurutma sonrası topikal ve sistemik antibiyotik uygulanmasını içerir.⁴¹ Kronik paronişi sıklıkla kimyasal maddeler ile temas sonrası kutikulanın proksimal tırnak kıvrımından ayrılması ve aradaki bölgeye *C albicans* ve gram negatif bakterilerin kolonizasyonu ile meydana gelir. Sıklıkla baş parmak ile beraber ikinci ya da üçüncü parmak tutulumu birlikte görülür. Kronik paronişi sıklıkla diyabet hastalarında görülür. Ayrıca indinavir gibi proteaz inhibitörleri, retinoidler ve anti-epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) antikorları olan setuksimab sonrası da ortaya çıkabilmektedir. Eritem, hassasiyet, yanma ve ağrı gibi akut paronişiye benzer klinik bulgular izlenir. Ayrıca kutikulanın geri çekilmesi ya da yokluğu, tır-

nak plağında diskolorasyon ve kalınlaşma, Beau çizgileri ve tırnak kaybı da izlenebilir. Yaşlılarda nadir görülür. Elfaituri ve ark. çalışmasında kronik paronişi yaşlılarda %9 olarak bildirilmiştir.⁴² Ayrıca tanıda skuamöz hücreli karsinom, malign melanom, malign tümörlerin metastazları, psoriasis, kronik egzema ve Reiter sendromu düşünülmalıdır. Özellikle tedaviye yanıtız kronik paronişi lezyonlarında biyopsi alınmalıdır.⁴¹ Tedavide tırnak kıvrımının kuru tutulması, travmadan ve dış tetikleyici faktörlerden uzak tutulması sonrası topikal steroid, topikal ve sistemik antifungal uygulanmasını kapsar.^{41,43,44} Tosti ve ark. kronik paronişi tanılı 45 yetişkin hasta ile yaptığı çalışmalarında tedavinin 9. haftasında topikal steroid alan grupta sistemik azol alan gruba göre daha fazla kür sağlandığı görülmüştür. Kandidanın varlığının ya da yokluğunun tedavinin etkinliğini değiştirmediği de izlenmiştir. Bu nedenle yaşlı hasta grubunda sistemik antifungallere göre daha az yan etkileri olduğu için orta potent steroidler ilk basamak olarak önerilmiştir.⁴³ Dirençli vakalarda intralezyonel steroid enjeksiyonu ve sistemik steroid kullanımı da düşünülebilir. Dirençli vakalarda tırnak proksimal tırnak kıvrımının en blok eksizyonu ve tırnak plağının eş zamanlı parsiyel ya da total avülsiyonu yapılabilir.⁴⁴

Pitrosporom Enfeksiyonları

Seboreik Dermatit

Seboreik dermatit etyopatogenezi yeterince aydınlatılmamış, birçok faktörün tetikleyici olarak suçlandığı toplumda sık görülen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. SD sıklıkla saçlı deri, glabella, kaşlar, kirpikler, burun kanatları, kulaklar, nazolabial kıvrımlar, ve presternal bölge gibi derinin sebumdan zengin anatomik bölgelerinde daha nadiren de aksilla ve kasıklarda lokalizedir.⁴⁵ SD, infantil ve genç erişkinlik ile 50 yaşından sonra olmak üzere iki dönemde sıklığı artmaktadır.⁴⁶ SD yaşlı hastalarda yaşam kalitesini belirgin olarak etkilemekte olup çalışmalarda sıklığı 65 yaş üzeri hastalarda %7 ile 67 arasında bildirilmiştir.^{45,46} Hastalığın ortaya çıkışında çevresel ve hormonal faktörler, nörotransmitter anomalikleri, çeşitli ilaçlar, sebore artışı, stress, immünojenik bozukluklar, atopi ve malassezia türleri gibi endojen ve ekzojen faktörler sorumlu tutulmuştur.⁴⁵ Hastalığın yaşla birlikte arttığı bilinmekle birlikte Mastrolonardo ve ark. çalışmasında özellikle yaşla kişinin kendi öz yeterliliğinin azalması ve komorbid durumlarla birlikte engellilik riskinin ve oranlarının artışı SD gelişimi için risk faktörü olarak bildirilmiş-

tir.⁴⁷ Çalışmalarda SD lezyonlarında ön planda sıklıkla *M. globosa* ve *M. restricta* türleri saptanmıştır.⁴⁶ Seboreik dermatit özellikle saçlı deride olmak üzere kaşıntının eşlik ettiği sıklıkla eritemli skuamli plaklarla nadiren de follikülit ve blefarit ile karakterizedir. Saçlı deri yerleşiminde psoriasis, atopik dermatit, impetiginize pedikulozis, tinea capitis superficialis, langerhans hücreli histiyositoz, dermatomyozit; yüz tutulumunda rosacea, lupus eritematozus, pemfigus eritematosus, kontakt dermatit; fleksural bölge tutulumunda psoriasis, kandida, atopik dermatit, eritrasma; gövde tutulumunda kontakt dermatit, psoriasis, pitriasis rosea, sifiliz ikinci dönem lezyonları, pitriasis versikolor ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir.^{2,3,46} Seboreik dermatit tanısı sıklıkla klinik olarak konulmaktadır. SD yaşlı popülasyonda tedavisi diğer kronik hastalıklar gibi zordur ve her hasta için spesifik bireysel tedavi yaklaşımı sunulmasını gerektirmektedir. Özellikle komorbid durumların sıklıkla eşlik etmesi ve çoklu ilaç kullanımı gibi faktörler dolayısıyla yaşlı popülasyonda ilaç-ilaç etkileşimi, uzun süre kullanımda ilaçların artmış olası yan etki riski ve tedaviye uyum zorluğu da dikkate alınmalıdır.⁷ Hafif ve orta şiddetteki SD öncelikle topikal kortikosteroidler önerilmektedir. Ayrıca topikal antifungaller, topikal kalsinörin inhibitörleri, %1 çinko prityon şampuan, %2.5 selenyum sülfid şampuan, %2 krizaborol merhem, katran ve salisilik asit de diğer topikal tedavileri oluşturmaktadır. Şiddetli olgularda sistemik antifungaller, sistemik isotretinoin ve sistemik kortikosteroidler de kullanılabilir.^{3,45}

Pitriasis Versicolor

Pitriasis versicolor (PV) sıklıkla 20-40 yaşları arasında görülmekle birlikte nadiren yaşlılarda görülmektedir.⁴⁶ PV'li yaşlılar üzerinde yapılan çalışmalar az sayıdadır. Kyriakos ve ark. çalışmasında 65 yaş üstü PV prevalansı %0.42 olarak bulunmuştur.⁴⁸ Yetişkin grupta sıklıkla *M. globosa* ve *M. sympodiali* izole edilmiş olup daha az sıklıkta *M. slooffiae* ve *M. furfur* gibi diğer türler saptanmaktadır. PV sıklıkla gövde önyüzü, sırt üst kısımları, boyun, üst ekstremitelerde proksimal kısımlar, aksiller bölge, karın gibi sebace bezlerin yoğun olduğu yerlerde lokalizedir.⁴⁶ Lezyonlar sıklıkla sınırları belirgin oval veya yuvarlak şekilli, bazen üzerindeki ince skuamların seçilebildiği kahverengi, gri, beyaz, pembe veya deri renginde olabilen papül, yama ya da plak şeklinde tezahür etmektedir.^{3,46} Çeşitli faktörlerin PV gelişimini kolaylaştırdığı bilinmektedir ve bunların bazıları yaşlı grup hastalar

için de geçerlidir. Nem, yüksek ısı, gebelik, hiperhidrozis, dar elbiseler, kötü ve yetersiz beslenme, oral kontraseptifler, lityum, radyoterapi, kortikosteroid ve antineoplastiklerin kullanılması, immünsupresifler, AIDS gibi immün sistemi baskılayan hastalıklar ve genetik faktörler sayılabilir. PV tanısı çoğunlukla klinik bulgulara dayanır. Wood lambası muayenesi ve deri kazıntısının %10-20 KOH incelemesi ile doğrulanabilir. Non-kontakt polarize dermatoskopi ile ultraviyole kaynaklı floresan dermatoskopi de tanıda yardımcı bir yöntemdir. PV tanısı için mikrobiyolojik kültür önerilmemektedir.⁴⁶ PV tedavisinde ucuz, etkili ve güvenli oldukları için öncelikle topikal tedaviler yaşlı hastalar için doğru seçenek olacaktır. PV lezyonlarının vücudun geniş alanlarını tutabilmesi dolayısıyla fiziksel engeli ve görme yetisi zayıf olan yaşlı hastaların topikal tedavilerin kullanımı nispeten zor olabilmektedir. Bu nedenle kullanım kolaylığı açısından sprey ve şampuanlar tercih edilebilir.^{7,49} Lanosterol 14-a demetilaz enzim inhibisyonu imidazol grubundan ketokonazol %2 krem günde 2 kez 15 gün kullanılabilir. Diğer topikal azoller günde bir kez 2 hafta kullanılabilirler. %1 topikal terbinafin günde 2 kez 7 gün-4 hafta, %1 butefin günde 2 kez 2 hafta ve %1 naftifin solüsyonu günde 1 kez 6 gün kullanılabilir. Siklopiroks olamin günde iki kez 2 hafta önerilmektedir. Çinko prityon, %2.5 selenyum sülfid, propilen glikol, salisilik asit-sülfür kombinasyonu, topikal takrolimus ve topikal sikloserin diğer topikal tedavi seçenekleridir. Her topikal tedavinin aynı zamanda mantarın ana kaynağı olan saçlı deriye de uygulanması önemlidir. PV tedavisinde sistemik tedavi sadece şiddetli, tekrarlayan vakalarda ve profilaksiste önerilmektedir.^{7,49} Gupta ve ark. PV tedavisinde sistemik ketokonazol, flukonazol, itrakonazol ve pramikonazolü araştıran 57 çalışmayı dahil ettikleri meta-analiz çalışmalarında itrakonazol için 200 mg /gün 5 gün, şiddetli vakalarda 7 gün, flukonazol için 300 mg/gün 2 hafta ve pramikonazol için 200 mg/gün 2 gün önerilmektedir. PV tedavisinde sistemik ketokonazol önerilmemektedir. PV'de 1 yıl içinde rekürens oranları %60-67.5 olarak bildirilmiştir. Profilaksiste ayda bir gün günde 2 kez 200 mg itrakonazol önerilmektedir.⁴⁹

Pitrosporom foliküliti

Malassezia foliküliti, sıklıkla yaşamın ikinci ya da üçüncü dekadlarında göğüs, sırt, boyun, kolların proksimali ve daha az sıklıkta yüzde ortaya çıkan kaşıntılı, eritemli foliküler papül ve püstüllerle karak-

terizedir.^{2,50} Sıklıkla genç hastalarda akne vulgaris ya da bakteriyel folikülit olarak yanlış tanı alırlar. Ancak kaşıntının yoğun olması, komedonların olmaması ve antibiyotiklere cevap vermemesi yol göstericidir. Predispozan faktörler arasında geniş spektrumlu antibiyotikler, sistemik kortikosteroid, immünsüpresif ilaçlar, maligniteler, HIV, terleme, sıcak ve tropik iklimin hakim olduğu bölgelerde yaşamak olarak sıralanabilir.⁵⁰ Yaşlı hastalarda nadir olarak bildirilmiştir. Literatürde geriatrik hastalarda yapılmış malassezia folikülit prevelans çalışması yoktur. Ancak MF hastalarının yaklaşık %40'ında PV ya da SD eşlik etmesi dolayısıyla geriatrik grupta tespit edilemeyen daha fazla sayıda MF hastası olabileceği ileri sürülebilir.⁴⁶ *M. globosa*, *M. stricta* ve *M. sympodialis* sıklıkla ilişkili türlerdir.⁵⁰ Tanıda öncelikle yüksek duyarlılık ve spesifite dolayısıyla KOH yayması kullanılabilir. Yaşlı hastalarda olası ilaç etkileşimleri dikkate alınarak sistemik itraconazol 100-200 mg/gün 1-4 hafta, flukonazol 100-200 mg/gün 1-4 hafta kullanılabilir. Sistemik ve topikal antifungallerin veya tretinoin/benzilperoksitin kombinasyonu da uygun vakalarda birer seçenektir. Her gece %2,5 selenyum sülfür uygulaması veya ketokonazol şampuanla günlük yıkama yardımcı tedavi olarak önerilebilir. Ayrıca selenyum sülfür, topikal azoller ya da ketokonazol şampuan profilaktik tedavi olarak da kullanılması önerilmektedir.²

Kaynaklar

1. Shaikh S, Nellore A. Cutaneous Fungal Infections in Older Adults. *Clin Geriatr Med.* 2024;40(1):131-146. doi:10.1016/j.cger.2023.09.008.
2. Varade RS, Burkemper NM. Cutaneous fungal infections in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2013;29(2):461-478. doi:10.1016/j.cger.2013.01.001.
3. Loo DS. Cutaneous fungal infections in the elderly. *Dermatol Clin.* 2004;22(1):33-50. doi:10.1016/s0733-8635(03)00109-8.
4. Piérard G. Onychomycosis and other superficial fungal infections of the foot in the elderly: a pan-European survey. *Dermatology.* 2001;202(3):220-224. doi:10.1159/000051640.
5. Achar A, Ghoshal L, Samanta A, Satpathi PS, Bisai BA. A clinico-epidemiological study superficial cutaneous fungal infection in elderly patients. *Venereol Leprol.* 2017 Mar-Apr;83(2):205-211.
6. Martin ES, Elewski BE. Cutaneous fungal infections in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2002;18(1):59-75. doi:10.1016/s0749-0690(03)00034-x.
7. Kaul S, Yadav S, Dogra S. Treatment of Dermatophytosis in Elderly, Children, and Pregnant Women. *Indian Dermatol Online J.* 2017;8(5):310-318. doi:10.4103/idoj.IDOJ_169_17.
8. Venkatesan S, Tadepalli K, Asati DP, et al. P116 Cutaneous fungal infections in elderly population from Bhopal. *Med Mycol.* 2022;60(Suppl 1):myac072P116. Published 2022 Sep 20. doi:10.1093/mmy/myac072.P116.
9. Rotta I, Ziegelmann PK, Otuki MF, Riveros BS, Bernardo NL, Correr CJ. Efficacy of topical antifungals in the treatment of dermatophytosis: a mixed-treatment comparison meta-analysis involving 14 treatments. *JAMA Dermatol.* 2013;149(3):341-349. doi:10.1001/jamadermatol.2013.1721.
10. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, El-Gohary M. Evidence-based topical treatments for tinea cruris and tinea corporis: a summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol.* 2015;172(3):616-641. doi:10.1111/bjd.13441.
11. Williams HC. The epidemiology of onychomycosis in Britain. *Br J Dermatol.* 1993;129(2):101-109. doi:10.1111/j.1365-2133.1993.tb03510.x.
12. Roberts DT. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom: results of an omnibus survey. *Br J Dermatol.* 1992;126 Suppl 39:23-27. doi:10.1111/j.1365-2133.1992.tb00005.x.
13. Vasconcellos C, Pereira CQ, Souza MC, Pelegrini A, Freitas RS, Takahashi JP. Identification of fungi species in the onychomycosis of institutionalized elderly. *An Bras Dermatol.* 2013;88(3):377-380. doi:10.1590/abd1806-4841.20131884.
14. Scherer WP, McCreary JP, Hayes WW. The diagnosis of onychomycosis in a geriatric population: a study of 450 cases in South Florida. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2001;91(9):456-464. doi:10.7547/87507315-91-9-456.
15. Evans EG, Sigurgeirsson B. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. The LION Study Group. *BMJ.* 1999;318(7190):1031-1035. doi:10.1136/bmj.318.7190.1031.
16. Shivanna R, Rajesh. Management of dermatophytosis in elderly and with systemic comorbidities. *Clinical Dermatology Review* 1.Suppl 1 (2017): S38-S41.
17. Yang Z, Chen W, Wan Z, Song Y, Li R. Tinea Capitis by *Microsporum canis* in an Elderly Female with Extensive Dermatophyte Infection. *Mycopathologia.* 2021;186(2):299-305. doi:10.1007/s11046-020-00519-9.
18. Medina D, del Carmen Padilla M, Fernández R, Arenas R, Bonifaz A. Tinea de la cabeza en adultos: estudio clínico, micológico y epidemiológico de 30 casos en ciudad de México. *Piel.* 2003;18(8):403-8.
19. El-Khalawany M, Shaaban D, Hassan H, et al. A multicenter clinicomycological study evaluating the spectrum of adult tinea capitis in Egypt. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2013;22(4):77-82.
20. Cervetti O., Albini P., Arese V., Ibbá F., Novarino M., Panzone M. Tinea capitis in adults. *Advances in microbiology* 2014. 4, 12-14.
21. Takwale A, Agarwal S, Holmes SC, Berth-Jones J. Tinea capitis in two elderly women: transmission at the hairdresser. *Br J Dermatol.* 2001;144(4):898-900. doi:10.1046/j.1365-2133.2001.04154.x.
22. Hamm H, Schwinn A, Bräutigam M, Weidinger G. Short duration treatment with terbinafine for tinea capitis caused by Trichophyton or Microsporum species. The Study Group. *Br J Dermatol.* 1999;140(3):480-482. doi:10.1046/j.1365-2133.1999.02713.x.
23. Thomas JE, Lloyd PM. Oral candidiasis in the elderly. *Spec Care Dentist.* 1985;5(5):222-225.

- doi:10.1111/j.1754-4505.1985.tb00577.x.
24. Rothan-Tondeur M, Lancien E, Palleport T, et al. Prevalence of oropharyngeal candidiasis in geriatric inpatients. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(12):1741-1742. doi:10.1046/j.1532-5415.2001.49295.x.
 25. Paillaud E, Merlier I, Dupeyron C, Scherman E, Poupon J, Bories PN. Oral candidiasis and nutritional deficiencies in elderly hospitalised patients. *Br J Nutr.* 2004;92(5):861-867. doi:10.1079/bjn20041264.
 26. Taylor M, Brizuela M, Raja A. Oral Candidiasis. [Updated 2023 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
 27. Gabriel S, Hahnel E, Blume-Peytavi U, Kottner J. Prevalence and associated factors of intertrigo in aged nursing home residents: a multi-center cross-sectional prevalence study. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):105. Published 2019 Apr 15. doi:10.1186/s12877-019-1100-8.
 28. Mistiaen P, van Halm-Walters M. Prevention and treatment of intertrigo in large skin folds of adults: a systematic review. *BMC Nurs* 2010; 9(1):12. <https://doi.org/10.1186/1472-6955-9-12>.
 29. Lohrmann C: Europäische Pflegequalitätserhebung 8. Institut für Pflegewissenschaft. Medizinische Universität Graz. April 2014;2014.
 30. Valls-Matarin J, del Cotillo-Fuente M, Ribal-Prior R et al. [Incidence of moisture-associated skin damage in an intensive care unit] [in Spanish]. *Enferm Intensiva* 2017; 28(1):13–20. <https://doi.org/10.1016/j.enfi.2016.11.001>.
 31. Emre S, Emre C, Akoglu G et al. Evaluation of dermatological consultations of patients treated in intensive care unit. *Dermatology* 2013; 226(1):75–80. <https://doi.org/10.1159/000346939>.
 32. Ndiaye M, Taleb M, Diatta BA et al. [Etiology of intertrigo in adults: a prospective study of 103 cases] [in French]. *J Mycol Med* 2017; 27(1):28–32. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2016.06.001>.
 33. Romanelli M, Voegeli D, Colboc H, et al. The diagnosis, management and prevention of intertrigo in adults: a review. *J Wound Care.* 2023;32(7):411-420. doi:10.12968/jowc.2023.32.7.411.
 34. Fischer G, Bradford J. Vulvovaginal candidiasis in postmenopausal women: the role of hormone replacement therapy. *J Low Genit Tract Dis.* 2011;15(4):263-267. doi:10.1097/LGT.0b013e3182241f1a.
 35. Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R (. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *The Lancet infectious diseases*,2018; 18(11), e339-e347.
 36. Vermitsky JP, Self MJ, Chadwick SG, et al. Survey of vaginal-flora *Candida* species isolates from women of different age groups by use of species-specific PCR detection. *J Clin Microbiol.* 2008;46(4):1501-1503. doi:10.1128/JCM.02485-07.
 37. Ignjatović A, Arsić-Arsenijević V, Golubović M, et al. Recurrent Vulvovaginal Candidosis and Cluster Analysis of Clinical Signs and Symptoms: A Laboratory-Based Investigation. *J Fungi (Basel).* 2020;6(3):113. Published 2020 Jul 22. doi:10.3390/jof6030113.
 38. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS.* 2018;29(13):1258-1272. doi:10.1177/0956462418785451.
 39. Wray AA, Velasquez J, Khetarpal S. Balanitis. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537143/>.
 40. Borelli S, Lautenschlager S. Differenzialdiagnose und Management der Balanitis [Differential diagnosis and management of balanitis]. *Hautarzt.* 2015;66(1):6-11. doi:10.1007/s00105-014-3554-0.
 41. Cohen PR, Scher RK. Geriatric nail disorders: diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(4):521-531. doi:10.1016/0190-9622(92)70075-q.
 42. Suleman E. S. Nails Changes and Disorders in Elderly Libyans. *Mathews Journal of Dermatology*,2023.7(1), 1-20.
 43. Tosti A, Piraccini BM, Ghetti E, Colombo MD. Topical steroids versus systemic antifungals in the treatment of chronic paronychia: an open, randomized double-blind and double dummy study. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(1):73-76. doi:10.1067/mjd.2002.122191.
 44. Relhan V, Goel K, Bansal S, Garg VK. Management of chronic paronychia. *Indian J Dermatol.* 2014;59(1):15-20. doi:10.4103/0019-5154.123482.
 45. Sowell J, Pena SM, Elewski BE. Seborrheic Dermatitis in Older Adults: Pathogenesis and Treatment Options. *Drugs Aging.* 2022;39(5):315-321. doi:10.1007/s40266-022-00930-5.
 46. Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL Jr. Skin diseases associated with *Malassezia* species. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(5):785-798. doi:10.1016/j.jaad.2003.12.034.
 47. Mastrodonardo M, Diaferio A, Vendemiale G, Lopalco P. Seborrheic dermatitis in the elderly: inferences on the possible role of disability and loss of self-sufficiency. *Acta Derm Venereol.* 2004;84(4):285-287. doi:10.1080/00015550410025877.
 48. Kyriakis KP, Terzoudi S, Palamaras I, Pagana G, Michailides C, Emmanouelides S. Pityriasis versicolor prevalence by age and gender. *Mycoses.* 2006;49(6):517-518. doi:10.1111/j.1439-0507.2006.01285.x.
 49. Gupta AK, Lane D, Paquet M. Systematic review of systemic treatments for tinea versicolor and evidence-based dosing regimen recommendations. *J Cutan Med Surg.* 2014;18(2):79-90. doi:10.2310/7750.2013.13062.
 50. Saunte DML, Gaitanis G, Hay RJ. *Malassezia*-Associated Skin Diseases, the Use of Diagnostics and Treatment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:112. Published 2020 Mar 20. doi:10.3389/fcimb.2020.00112.

Parazitik Deri Enfeksiyonları

Murat Öztürk, İsa An

Giriş

Küresel olarak, yaşlı nüfus artıyor ve bu da parazit enfeksiyonu gibi geriatrik sağlık sorunlarının artmasına neden oluyor. Eklembacaklılar, helmintler ve protozoalar, insanda hastalığa neden olan üç ana kategoridir. Parazitler deriye zarar verebilir ve sistemik hastalıklara neden olabilir. Sistemik parazit enfeksiyonları ciddi ve hayatı tehdit edici olabilirken, kutanöz parazit enfeksiyonları genellikle rahatsızlığa ve ciddi morbiditeye neden olur ve aynı zamanda bulaşıcı olabilir, bu nedenle bu enfeksiyonların tanınması ve hızlı tedavisi çok önemlidir. Yaşlılarda sağlık sorunlarını artırabilecek bazı biyolojik faktörler şunlardır: bağışıklık sisteminin yaşa bağlı değişimi veya kaybı, bazı hayatı organların işlev bozukluğu, eşlik eden hastalıklar, yetersiz beslenme, fiziksel engeller nedeniyle kişisel hijyenin bozulması, aşırı ilaç kullanımı veya kontrolsüz ilaç kullanımı.^{1,2,3}

Uyuz ve bit enfeksiyonları tüm dünyada ve genellikle yaşlı insanlarda görülürken, kutanöz leishmaniasis gibi parazit enfeksiyonları farklı coğrafyalarda ortaya çıkabilir. Yaşlı insanlarda paraziter deri enfeksiyonları ile uğraşırken bazı zorluklarla karşılaşılabilir. Yaşlı insanlarda klinik belirtiler klasik olmayabilir ve çok çeşitli olabilir. Bazı durumlar çoğunlukla kaşınma ve deri bulguları olmadan ortaya çıkabilir. Bu durum, yaşlı insanlarda immün sistemin zayıflığından kaynaklanan aşırı duyarlılık reaksiyonlarından kaynaklanabilir. Bu bölümde, yaygın olarak görülen paraziter deri enfeksiyonlarının teşhisi ve tedavisi anlatılmaktadır.^{1,2,4,5}

Uyuz

S. scabiei akarı, hem insanlar hem de hayvanlar için uyuz nedenidir. Dişi akar, derinin korneal tabakasını kazdıktan birkaç saat sonra ilk yumurtayı bırakır ve dört ila altı haftalık hayatının geri kalanını tünelin ucunda geçirir. Tünel içinde, dişi akar beslenir, yumurta bırakır ve dışkı topakları üretir. Oluşan larvalar beslenmek için stratum korneum'a geri gömülmeden önce serbestçe dolaştıkları deri yüzeyine hareket ederler. Yaklaşık iki hafta içinde larvalar yetişkin akarlara dönüşür ve döngü yeniden başlar.⁴

Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular

Yaşa göre, uyuzun çocukları, genç yetişkinleri ve yaşlıları daha sık etkilediğini gösteren veriler vardır. Sonbahar ve kış aylarında uyuz daha yaygındır. Hava sıcaklığı ile uyuz insidansı arasında negatif bir ilişki varken nem ile pozitif bir ilişki var.

Düşük ve orta gelirli tropik ülkeler en sık görülür. İnsandan insana yakın ve uzun süreli temasta veya cinsel yolla bulaşabilir ve her ırktan ve sosyal sınıftan insana bulaşır. Yaşlı insanlarda, özellikle de huzurevlerinde kalanlarda sıklıkla görülür. İlk teşhis zor olabileceğinden, enfekte hastalar aile üyeleri ve yanlarında bulunan hastalar arasında akarları yayabilir. Sağlık personeli de hastalığa yakalanabilir.^{5,6} Kuluçka süresi üç ila altı hafta arasındadır. Geceleri şiddetli bir şekilde kaşınma yapar. Başlangıçta kaşınma el bileklerinde, parmak aralarında, aksiller kıvrımlarda, göbekte ve genital bölgededir.⁵

Patognomonik lezyonlar, genellikle parmak aralarında ve bileklerde görülen hafif kabarık, kirli grimsi lezyonlar olan tünellerdir. Papüller, sıklıkla ekskoriye ve bazen püstüller ve kabuklu lezyonlar sıklıkla ellerde, bileklerde, ön kolların ulnar sınırında, aksillada, göğüslerde, alt karın bölgesinde, gluteal kıvrımlarda ve iç uyluklarda görülür. Yüz ve sırt orta hat nadiren etkilenir.^{6,7}

Bununla birlikte, yaşlı insanlarda uyuzun belirtileri büyük ölçüde değişebilir. Klasik klinik özellikleri göstermeyen birçok hastaya tanı konmayabilir ve uyuz tanısı gecikebilir. Egzamatöz değişiklikler sıklıkla meydana gelir ve sekonder enfeksiyon gibi değişiklikler de klinik durumu değiştirebilir. Asteatoz gibi birçok yaşlı hastada birden fazla deri sorunu olabilir ve uyuz nedeniyle artan kaşıntı, deri sorununun daha da kötüleşmesine neden olabilir. Ayrıca, çoğunlukla kaşıntı şikayeti olan ve herhangi bir lezyonu olmayan yaşlı hastalar da vardır. Hastalar psikolojik sorunları varmış gibi etiketlenebilir ve şikayetleri göz ardı edilebilir.^{6,7,8}

Kabuklu uyuz

Uyuz akarının aşırı çoğalmasına bağlı olarak deride hiperkeratoz ve kabuklanma meydana gelir. Bunlar kabuklu uyuzun klinik belirtileridir. Ayrıca kabuklu uyuzun ağırlıklı olarak beslenme bozukluğu olanlar, yaşlılar, Down sendromlular ve bilişsel yetileri zayıf olanlar ya da fiziksel engeller nedeniyle kaşıntıyı algılayamayan ve kaşıyarak tepki veremeyen hastalarda oluşma riskinin daha fazla olduğu bildirilmektedir. Klinik belirtiler arasında ellerde ve ayaklarda ve kemik çıkıntıların üzerinde krutlanmış plaklar, yüzde, boyunda, saç derisinde ve gövdede pullanma ve hatta eritroderma yer alır.^{5,7,8}

Çok sayıda akar distrofik tırnak değişikliklerine neden olabilir. Kaşıntı tipik olarak hafiftir, ancak nadiren şiddetlidir. Norveç uyuzu daha sık hastanede yatanlarda ve yaşlı hastalarda görülür. Bazı hastalarda lenfadenopati ve kalıcı eozinofili eşlik edebilir. Yine de, ikincil bakteri ve fungal enfeksiyonlar klinik bulguları karmaşıklaştırabilir.^{5,6,7}

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Klinik muayeneler, uyuz ve ayırıcı hastalıkların teşhisi için önemli ipuçları verebilir. Uyuz akarlarının neden olduğu tüneller, genital bölgede kaşıntılı nodüller ve kaşıntının özellikleri, uyuz akarlarının klinik olarak uyuz tanısı koymak için çok önemlidir

çünkü kaşıntı çok sayıda hastalığa bağlı gelişebilir. Klasik kaşıntı ilaçları, özellikle gece ve sıcak havalarda kaşıntıyı azaltmaz. Hastanın uyurken tipik bölgelerinde kaşıntı yaşadığı bir hikaye de klinik tanı için çok önemlidir. Kesin skabiyes tanısı, tipik dağılım ve lezyonlar ve uyuzlu bir kişiye temas ve temas sonrası başlamış bir kaşıntı ile birlikte tanımlanabilir. Tüneller, uyuzla özgü bir klinik bulgudur ve bunların görülmesi tanıyı kolaylaştırır. Dermoskopik olarak daha kolay görülen tüneller, mürekkep testi ile ortaya çıkarılabilir.

Direkt mikroskopik inceleme, akarların, yumurtalarının veya dışkı atıklarının gözlemlenmesi yoluyla kesin bir tanı sağlar. Örneklerin alınması için tüneller en iyi seçimdir.^{1,5,7,8} Dermoskopik incelemede, akarın kendisi olan kahverengi-siyah üçgen (delta işareti) ve onu takip eden beyaz duman işareti (jet izi) görülür. Akarların dışkısında nadiren görülen, melanine bağlı gri kenarlı bir çizgi vardır. El tipi dermoskopi aleti kullanılarak x10 büyütmede yapılan inceleme, deri kazıntısı ile yapılan mikroskopik incelemeye yakın duyarlılık gösterir.^{5,6,7}

Kaşıntı ile başvuran yaşlı bir hastada uyuz tedavisi düşünülmelidir, çünkü tanı genellikle şüpheli olabilir. Uyuz, özellikle kaşıntının ön planda olduğu atopik dermatit, kontakt dermatit, dishidrotik ekzema, nummüler ekzama, böcek ısırıkları, mastositoz ve liken planus gibi birçok deri hastalığıyla karışabilir. Çünkü uyuzun hem farklı klinik formları ve lezyonları mevcuttur.^{5,7,8}

Tedavi

Topikal tedavi en yaygın yöntemdir, ancak ivermektin son zamanlarda oral bir ilaç olarak kullanılabilir. İlaç, eller, ayaklar, tırnaklar ve intertriginöz bölgeler dahil olmak üzere boyundan aşağıya doğru vücudun tüm bölgelerine ince bir şekilde uygulanmalıdır. Durumu hastaya ve bakıcılarına dikkatli bir şekilde anlatmak çok önemlidir. Hastanın yakın temasları da tedavi olmalıdır.^{1,5,8} Bakımevi uyuz tedavisinde, doktorun hem hastaları hem de personeli dikkatlice incelemesi gerekebilir. Ek olarak, etkilenen personelin yakınlarının da tedavi edilmesi gerektiğini unutmamak gerekir. Giysi ve çarşafların temizlenmesi çok önemlidir.^{1,8}

Topikal tedaviler

Kükürtlü karışımlar, topikal tedavilerin ilkidir. İlaç oldukça etkili olmasına rağmen, uygulanması zor ol-

duğu için alternatif ilaçlar aranmıştır. Peru balsamı ve onun bir bileşeni olan benzil benzoat, uzun süredir uyuz için kullanılmıştır. Topikal %5 permetrin, keşfedildikten sonra uzun süredir uyuz tedavisinde en yaygın ilaç haline geldi. Eskiden renksiz ve kokusuz olan bu ilaç altın standarttı. Ancak yeni yapılan bazı çalışmalar, uyuz etkeninin bu ilaçlara direnci yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak bunun gerçek bir direnç olmadığını ve etkisizliğin uygulama hatalarından kaynaklandığını gösteren çalışmalar da vardır. Permetrin haftada bir olmak üzere iki kez uygulanır. Uygulamalardan sonra vücutta ortalama sekiz ila on dört saat kalması beklenir ve daha sonra yıkanmalıdır.⁵

%3-10 kükürt içeren majistral karışımlar ve %12,5 kükürt içeren bazı hazır preparatlar, topikal uyuz için yaygın olarak kullanılan tedavilerdir. Kükürtlü karışımların keseli bir banyo sonrası tüm vücuda uygulanması, ikinci ve üçüncü günlerde banyo yapmadan uygulanması ve dördüncü günde yıkanmış temiz giysiler giyilmesi tavsiye edilir. Yumurtaların veya diğer parazitlerin öldürülmesi için bir hafta sonra aynı prosedürü tekrarlamak gerekir. Hastaların yaklaşık üçte birinde yüksek konsantrasyonda kükürtlü karışımlar uygulandıktan sonra kserotik ekzema gelişir.^{6,7,8}

Benzil benzoatın %25'lik formu erişkinlerde, %10 veya %12,5'lük formu ise çocuklarda 1937'den beri uyuz tedavisinde kullanılmaktadır. Maliyeti düşük olan bu ilacın, özellikle %25'lik formuna henüz direnç gelişmemiş olması nedeniyle Avrupa ve Afrika'nın bazı ülkelerinde çok popülerdir. İlaç kullanımının sınırlandırılmasının en önemli nedeni, ilaca bağlı gelişen irritasyondur.^{7,8} Bunlar dışında malatyon, krotamiton ve lindan gibi topikal ajanlar da kullanılabilir.⁹

Oral ivermektin

İvermektin, nematodlar ve artropodlar üzerinde güçlü bir etkiye sahip olan semisentetik makrosiklik bir oral antibiyotiktir. FDA tarafından henüz uyuz tedavisi için onaylanmamasına rağmen, ana endikasyonu onkoserkiazistir. Uyuzda farklı tedavilerin etkisini ve güvenliğini karşılaştıran kanıt değeri yüksek çok az çalışma vardır. Bir sistematik derlemede oral ivermektin topikal lindan ve benzil benzoat ile karşılaştırıldığında daha etkili olduğu bulundu. Başka bir çalışmada ise tek doz oral ivermektin, topikal benzil benzoat ile karşılaştırıldığında daha başarısız bulundu. Bu bulgu, ivermektinin uyuz akarına karşı

etkili olduğunun bir göstergesidir, ancak muhtemelen akar yumurtalarına karşı etkili olmadığına bir göstergesidir.

Oral ivermektin ve topikal permetrini karşılaştıran bir başka çalışma da bu fikri desteklemiştir. Bu çalışmada ivermektin tek dozunun topikal permetrinden daha az etkili olduğu bulundu (%70'e karşı %98'lik kür oranı), ancak ivermektin ilk dozdan sonra yanıt vermeyen hastalara ikinci doz verildiğinde kür oranı %95'e yükseldi. Bu nedenle, yumurtadan yeni çıkmış uyuz akarlarını öldürmek için genellikle ilk dozdan en az bir hafta sonra ikinci bir ivermektin dozunun verilmesi gerekir.^{1,5,7,8}

İvermektin, kabuklu uyuzda hastalığın şiddetine bağlı olarak üç ila yedi doz arasında önerilir. Ek olarak, kabukları eritmek için keratolitik bir topikal ajan ve topikal uyuz ilacı (örneğin, permetrin veya benzil benzoat) ile birlikte uygulanmalıdır. Bu, penetrasyonu kolaylaştıracaktır.⁵

Uyuz için kitlesel tedavi rejimleri genellikle oral ivermektin ve topikal %5'lik permetrin tedavilerinden oluşur. En yaygın uygulanan kitlesel tedavi rejimi oral ivermektin tedavisidir. Oral ivermektin tedavisinin kontrendike olduğu kişilerde iyi güvenlik profili nedeniyle topikal permetrin tercih edilir. Özel hijyenik önlemler olmaksızın verilen "kitlesel" oral ivermektinin geleneksel hijyenik önlemlerle birlikte verilen topikal permetrinden daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Geriatrik yaş gruplarında ivermektinin güvenliği konusunda kesin bir veri bulunmamaktadır. Ancak bir raporda, yaşlı popülasyonda oral ivermektinle ilişkili ölüm riskinde artış olduğu öne sürülmüş olmakla birlikte bu durum başka çalışmalarda doğrulanmamıştır. Günümüzde geriatrik yaş grubundaki uyuz tedavisinde oral ivermektin kullanımını güvenli olarak kabul edilmektedir.^{1,7,8}

Özetle yaşlı hastalarda tanı konduğunda hastaya ve yakınlarına uygun topikal veya sistemik tedavi başlanmalı ve uyuz önlemleri alınmalıdır.^{1,8}

Bit Enfeksiyonları

Kan emici, kanatsız böcekler olan bitler, pediküloz olarak bilinen bir enfestasyona neden olur. Saç biti ve vücut biti aynı fiziksel özelliklere sahiptir. Saç biti, dört bacaklı ve kan emen bir böcektir. Boyu 2-4 mm'dir. Genç bir bitin yaşam siklusu üç aşamadan oluşur. 7 günde bit olgun hale gelir. Bit konağın dışında üç gün, sirke on gün yaşar. Bitler, diğer hayvanların yanı sıra insanlara da saldırır. Hepsisi kaşıntıya neden olur ve bitler geceleri daha aktif olduğu için

uykuyu bozacak kadar şiddetlidir.

Bu da yine yaşlı hastalarda bazı sorunlara yol açar. Vücutlarının etkilenen kısımlarındaki bitleri göremeyebilirler.^{1,9,10}

Hasta sıklıkla yoğun kaşıntı nedeniyle deride ekzoriyasyon yaşar. İkincil bakteriyel enfeksiyonlar özellikle sıcak ve nemli havalarda yaygındır. Her tür bit istilasının bir diğer ortak belirtisi, uykusuzluk olabilir. Düşük dereceli ateş, lenfadenopati ve eozinofili ile birlikte gelen kronik yorgunluk, bazı hastaların başvurmasına neden olabilir. Hastalarda daha ciddi durumlarda anemi oluşabilir.^{1,10,11}

Pediküloz Kapitis

Pediküloz kapitis, insan baş bitinin (*pediculus humanus capitis*) bir sonucudur. Bu, çocuklarda daha sık görülse de yetişkinlerde de görülebilir. Temel bulaşma şekli direkt baş başa temastır. Enfekte kıyafetler ve tarak ve saç fırçası gibi malzemelerle daha az sıklıkta da olsa bulaşma olasılığı vardır. Saç biti sadece hijyen veya enfeksiyonlar için bir vektör değil, aynı zamanda sosyal bir sorundur. Bitin tükürüğündeki antijenik bileşenlere duyarlılık, kaşıntıya neden olabilir. İlk enfestasyondan sonra hassasiyet tipik olarak dört ila altı hafta sürer. Bununla birlikte, bazı insanlar hiç kaşınmaz tamamen asemptomatiktir. İsrık reaksiyonu, ekzoriyasyon, sekonder impetiginizasyon, kaşımaya bağlı travmaya bağlı piyodermi, servikal ve oksipital lenfadenopati, konjunktivit, ateş, halsizlik ve kas ağrısı, muhtemelen semptomlardan bazılarıdır.^{1,11,12}

Kaşıntı tipik olarak kafa derisine sınırlıdır, özellikle oksipital ve daha az oranda kulak arkası bölgeye. En önemli semptom pruritusdur ve ekzoriyasyonlar impetigo ve piyodermaya yol açabilir ve eksüda saçları keçeleştirir. Bu bölgede genellikle çok az yetişkin bit bulunur, ancak kıllara yapışmış çok sayıda sirke bulunabilir. Bunları seboreik pullardan ayırt etmek için mikroskopik inceleme yapılabilir.^{11,12}

Pediküloz Korporis

Pediculosis corporis, vücut veya giysi biti olan *Pediculus humanus humanus*'a bağlı oluşur. Kötü hijyen koşulları dışında, pediküloz corporis nadirdir ve genellikle soğuk havalarda sık kıyafet değiştirme olanağı olmayan insanlarda görülür. Parazit genel olarak bit içeren giysilerle yayılır. Bit kaynaklı tifüs ve siper ateşi gibi hastalıkları bulaştırabilen tek bit budur. Bitin bulaştığı bölgede hemorajik maküller

veya papüller erken lezyonlardır.^{1,13,14}

“Vagabond’s skin” olarak bilinen, genellikle gövde yerleşimli olan likenifiye plak, kronik enfestasyonun bir sonucudur. Masif enfestasyon, ateş, malazi ve baş ağrısı gibi konstitüsyonel semptomlarla bağlantılıdır. Vücut biti daha çok kıyafetlerde ve vücudun farklı yerlerinde görülür. Bu bit enfeste insanların kıyafetlerinde yaşar. Beslenmek için günde 5 kez vücuda gelir. Vücut biti, sadece irritasyon ve rahatsızlık vermekle kalmaz, aynı zamanda bazı hastalık yapıcı patojenlerin geçişine de izin verebilir. Örneğin, *Bartonella quintana* bakterisi bitinin feçesi ile konağın cildindeki açıklıklardan geçer. Bu organizma, ateş, endokardit, basiller anjiomatozis ve kronik bakteriyemiye neden olur. Amerika, Fransa ve Japonya’da yapılan araştırmalarda, medikal bakıma ihtiyaç duyan evsiz insanlarda *B. quintana*’ya karşı gelişmiş antikorlar bulunmuştur.^{1,13,14,15}

Pediküloz Pubis

Pediküloz pubis, *Pthirus pubis*’in bir sonucudur. Pubik bit, pubik kıllarda, bazen de kirpiklerde ve vücut kıllarında yaşamaya adapte olmuştur. Seksüel temas ve deriden direkt temas, pediküloz pubis’e yol açar. Aşırı kıllı bireylerde, kasık bitleri ilk temas bölgesinden fazla ayrılmaya bile, uyluklar ve gövde de etkilenebilir. Nadiren başta, kirpiklerde, koltuk altında, kaşta ve kirpiklerde görülebilir. *Pediculosis pubis* hastalarda hafiften ciddiye doğru kaşıntı yapabilir ve kaşıntıya sekonder piyodermi geliştirebilir.^{1,13,14,15}

Tanı ve Tedavi

Bitleri veya yumurtalarını bulmak doğru bir tanı sağlar. Işıktan kaçındıkları ve görülmeleri zor olduğu için bitleri bulmak çoğu zaman çok daha zordur ve gerçek sayıları çok düşük olabilir. Vücut biti yumurtaları giysilerin dikiş yerlerine, baş bitleri ise insan saçlarına bırakılır. Bu yumurtalar açık kahverengiden kahverengi rengine kadar değişir ve yumurtadan çıkan bitler berrak, beyaz veya açık renklidir ve kepekle karışabilir. Bit önleyici losyonlar, sağlık eğitimi, düzenli tarama ve şampuanlama ve düzenli olarak giysi ve yatak takımlarının değiştirilmesi gibi diğer önlemler, tedavinin parçasıdır.^{1,13,15}

Ovisidal veya ovisidal olmayan pedikülitler ile tedavide, ilk tedaviden 7-10 gün sonra yeniden tedavi önerilir. Ayrıca, hastalara ve bakıcılarına tarakların, fırçaların, bakım yardımcılarının, havluların ve etkilenen bölgelerle temas eden diğer eşyaların

başkalarıyla paylaşılmaması gerektiği vurgulanmalıdır. Peluş hayvanlar, eşarplar, fırçalar, taraklar, saç aksesuarları, nevresimler, havlular ve şapkaların baş biti içerebildiği tespit edilmiştir. Bu fomitlere maruz kalmak istilaya yol açabileceğinden, infestasyondan önceki iki gün içinde temas edilen bu eşyaların makinede sıcak suyla yıkanması ve sıcak hava döngüleriyle kurutulması önerilir. Yıkanamayan eşyalar iki hafta kuru temizlemeye verilebilir veya plastik bir torbaya konularak kapatılabilir. Enfeste bireyin dökülmüş tüylerinden kurtulmak için zemin ve mobilyalara elektrikli süpürge kullanılmalıdır.^{1,10,12,13,14,15}

Vücut bitlerinin tedavisinde çevresel koşullar da kritik öneme sahiptir. Hastanın vücut biti varsa, istila edilmiş kıyafetleri, yatak takımları ve havluları sıcak suyla (en az 130°F) yıkanmalı ve daha sonra sıcak ayarlı bir kurutucuda kurutulmalıdır. Hasta, altı ila on dört saat boyunca tepeden tırnağa permetrin kremi veya losyonu, %0,5 malathion losyonu veya %1 lindane losyonu ile tedavi edilir. Bir hafta sonra tedavi tekrarlanır. Kasık bitlerinin çoğu kasık bölgesinde bulunsa da, vücudun her kıllı bölgesi tedavi edilmelidir. Vücut biti için uygulanan tedaviye benzer bir tedavi uygulanır. Baş ve kasık bitini tedavi etmek için şu anda mevcut olan ürünler, kirpiklerinin tutulmunda bu bölgede kullanım için çok tahriş edicidir.

Vazelin, etkilenen kirpiklere günde birkaç kez uygulandığında etkili ve güvenlidir. Solunum yollarını tıkadığı için bitler boğularak ölür.^{1,11,12,13,14,15}

Kutanöz Leishmaniasis

Leishmania türündeki parazitler, kutanöz leishmaniasis (KL) olarak bilinen deri enfeksiyonuna neden olur. Enfekte kum sineği bu parazitleri insanlara ısırarak bulaştırır. Layşmanyazis, zorunlu makrofaj içi protozoan parazitlerin neden olduğu vektör aracılı bir hastalıktır. Layşmanyaziste insanlar genellikle ikincil ya da rastgele konaklardır. Yaşlı insanlar, bağışıklık sisteminin zayıflaması, sosyoekonomik koşullar ve diğer komorbiditeler nedeniyle bu enfeksiyona daha fazla yakalanabilirler.^{16,17,18,19}

KL, *Leishmania tropica*, *Leishmania major* ve *Leishmania braziliensis* gibi *Leishmania* türlerinin bir sonucudur. Endemik bölgeler Akdeniz havzası, Kuzey Afrika'nın bazı parçaları, Hindistan, Pakistan ve Çin'in bazı parçalarıdır. Bu parazitlerin vektörü *Phlebotomus* türü olan kum sineğidir.

Yeni Dünya kutanöz leishmaniasis *L. brasiliensis* ve *L. mexicanadan* kaynaklanır ve Güney ve Orta Amerika'da endemiktir. Parazit, enfekte bir kum si-

neğinin ısırmasıyla deriye girer. Kum sinekleri genellikle gece aktiftir ve tropikal ile subtropikal bölgelerde yaygındır.^{17,18,19,20}

Genelde vücudun açık yerlerinde bulunan ısırık yerinde iltihaplı kırmızı-kahverengi bir nodül oluşur. Zamanla bu endüre nodülünün ortasında ülser oluşur ve üzeri tabana sıkıca yapışmış bir kabukla kaplanır. Lezyonların %90'ı kendiliğinden iyileşir ve yerinde çökük bir skatris dokusu bırakarak yaklaşık iki yıl sürer. Tedavi edilmezse (bazen tedaviye yanıt veremeyerek) hastaların %5-10'unda lezyonlar kronikleşir ve yaşam boyu sebat edebilirler. Yaklaşık %2-5 civarındaki akut KL olgusunda ise iyileştikten sonra 6-18 ay sonra skatris etrafında yeni papülönodüler lezyonlar gelişir. Lupoid layşmanyazis genellikle orta yaş kadınlarında ortaya çıkar.^{17,19,20,21}

KL, birçok dermatozu yakından taklit edebildiği için "büyük taklitçi" olarak da bilinir.

KL'nin ayırıcı tanısında bakteriyel deri enfeksiyonları, deri tüberkülozları, malin ülserler, enfekte böcek ısırığı, granülomlar, mikotik enfeksiyonlar, tropikal ülser, sarkoidoz, travmatik ülserler, şarbon, psödolenfoma ve sporotrikoz gibi çok sayıda hastalık yer alır.^{17,19,20,22}

Tanı

Nodül veya plak şeklindeki tipik lezyonları, endemik bölgelerde yaşayan veya oraya seyahat edenlerde kolayca teşhis edilebilir. Tanıda klinik olarak KL'yi akla getirmek en önemli adımdır. Klinik tanı ardından aşağıdaki laboratuvar yöntemlerinden biriyle doğrulanmalıdır. Ek olarak, etkenin yüksek spesifitesi nedeniyle, PCR, smear, kültür ve histopatoloji gibi parazitolojik tanılar altın standarttır. En sık kullanılan tanı aracı smeardır; basit, hızlı, güvenilir ve ucuzdur.^{17,18,19,20,21}

Tedavi

KL lezyonlarının çok büyük bir kısmı kendiliğinden iyileşir, yerinde çökük bir skatris bırakarak. Tedavi, iyileşmeyi hızlandırmak için tasarlanmıştır. Bu, kozmetik bölgelerde çirkin skatris oluşumunu, fonksiyon bozukluğu gelişimini ve lezyonlarda yayılımı ve tekrarlanmasını önlemek içindir. Deriden kabarık lezyonların düzleşmesi ve ülserle lezyonlarda ülserin kapanması, tam iyileşme olarak kabul edilmelidir. Yaşlılarda genel sağlık durumunu iyileştirmek için sağlıklı beslenme ve hidrasyon sağlanmalıdır. Pentalan antimon bileşikler çok etkilidir ve çoğu layş-

manyazis için ilk seçenektir. Bu bileşikler, etkinliği araştırılan ilaçlar içinde altın standarttır. Parazitlerin ATP sentezini inhibe ettikleri düşünülür, ancak etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir.^{17,18,19,20}

KL tedavisinde bu ilaçlar hem intralezyonel hem de sistemik olarak kullanılır. İntralezyonel antimon bileşikleri, çok sayıda hastada başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Yaşlı hastalar gibi sistemik tedavinin kardiyak veya diğer sorunları nedeniyle kontrendike olduğu durumlarda intralezyonel tedavi daha önceliklendirilmelidir. Sistemik antimon bileşikleri, intralezyonel tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, kronik, rezidivan ya da nüks lezyonlarda, 4 cm'den büyük ve enflamatuvar lezyonlarda, yerleşim yeri itibarıyla fonksiyon bozukluğuna neden olan lezyonlarda ve immünsüpreseve nodüler lenfanjitin eşlik ettiği hastalarda kullanılabilir.

Sodyum stiboglukonat ve meglumin antimonatın günlük 20 mg/kg dozunun 10 mg/kg ve 15 mg/kg dozlarına göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Tedavi yaklaşık on ila yirmi gün sürer, ancak verilen yanıtı göre süre 30 güne kadar uzatılabilir. Tedavi bittiğinde, yara sadece kısmi bir iyileşme gösterebilir veya birkaç hafta geçmesine rağmen hala tamamen iyileşmemiş olabilir. Bu ilaçlar klinik olarak güvenli olsa da nefrotoksik, hepatotoksik ve kardiyotoksik etkileri vardır. Kemik iliği süpresyonu ve pankreatit de gelişebilir. Sonuç olarak, karaciğer, böbrek ve kalp hastalığı olan kişilerde özellikle sistemik olarak kullanılması tehlikeli olabilir. Karaciğer enzimlerinde yükselme ve asemptomatik hiperamilazem en yaygın laboratuvar anormalligidir.^{1,17,18,19,20,21,22}

Elektrokardiyogramda QT süresi (Q dalgasının başlangıcı ile T dalgasının sonu arasındaki süre) tipik olarak 0,45 saniyeden kısadır. QT aralığında uzama, sistemik tedavide gelişebilen bir kardiyotoksisite belirtisidir ve erken tespit gerektirir. Değiştirilmiş QT intervalı 0,5 saniyenin üzerine çıktığında tedaviye ara verilmelidir. Hastaların çoğu, tedavinin ilk on gününden sonra ateş, halsizlik, miyalji, artralji, karın ağrısı ve anoreksi gibi genellikle tedaviyi durdurmayı gerektirmeyen yan etkiler yaşar.^{17,18,19,20}

Kutanöz leishmaniasis tedavisinde lipozomal amfoterisin B, pentamidin, allopurinol, miltefosine, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, azitromisin, paromomisin merhem ve lokal ısı (kriyoterapi, infrared, ultrasound ve radyo dalgaları) kullanılmıştır.^{17,18,19,20}

Yaşlılarda KL, diğer yaş gruplarına göre daha karmaşık ve ciddi seyredebilir. Erken tanı ve tedavi, komplikasyonları önlemek ve hastalığın seyirini hafifletmek için kritiktir. Korunma önlemlerinin alın-

ması ve bilinçlendirme çalışmaları, hastalığın yayılmasını engellemede önemli rol oynar.^{1,17,21,22}

Kutanöz Larva Migrans

Köpek veya kedi kancalı kurdu larvalarının deriye girerek epidermis içinde ilerlemesi, kaşıntılı, serpiginöz kutanöz lezyonla karakterize edilen helmantik enfeksiyonlardan biri olan KLM sebebidir. *Ancylostoma braziliensis*, KLM'nin en yaygın etkeni olarak bilinir. Çoğunlukla tropikal ve subtropikal bölgelerde bulunur. Larvalar gevşek ve nemli toprakta 23-30°C sıcaklıkta büyürler. Hastalığın oluşumu, enfekte toprakla temas süresi ve kontaminasyonun derecesi ile direkt olarak bağlantılıdır. Larva, toprakla temas ettiğinde insan cildine tutunur ve proteaz ve hyaluronidaz salgılayarak epidermis içine girer. Ancak *ancylostoma braziliensis* larvaları, spesifik kolajenaz enzimleri olmadığı için dermise erişemezler ve epidermis içinde ilerleyerek patognomik serpiginöz yollar oluştururlar. Gelişmiş ülkelerde meydana gelen vakaların çoğu, endemik bölgelere seyahatle ortaya çıkar. Genellikle ayakta bulunan lezyonlar, nadiren genital bölge, kafa derisi, kornea ve gövde gibi farklı yerlerde de bulunabilir.^{1,23,24}

Başlıca semptom, larval penetrasyon sonrası on ila on beş gün sonra ortaya çıkan şiddetli kaşıntıdır. Larvalar tarafından salgılanan enzimler, şiddetli kaşıntıya neden olur. Şiddetli kaşıntıyı takiben, günde 2 mm'den 2 cm'ye kadar genişleyen ve 2 ila 4 mm genişliğinde olabilen eritematöz, kabarık, serpiginöz cilt lezyonları görülür. Daha ciddi belirtiler yaşlılar ve bağımsızlık sistemi zayıf olan kişilerde görülebilir.^{1,23,24,25}

Hasta kabarcıklı serpiginöz erüpsiyonlarla gelir ve klinik tablo karakteristiktir. Eozinofili olabilir. Hastalık, 1-2 ay içinde larvaların ölmesiyle kendiliğinden regresyon gösterir. Tedavi, hem topikal hem de oral olarak verilen spesifik ve semptomatik ilaçlarla gerçekleştirilir. 3 gün boyunca günde 400 mg oral albendazol kullanmak en iyi tedavi yöntemidir. Albendazol'un en yaygın yan etkileri mide rahatsızlığı ve baş ağrısıdır, ancak genellikle iyi tolere edilir. Ayrıca oral ivermektin küratifdir. Kriyoterapi de bir tedavi yöntemidir. KLM genellikle rahatsız edici, ancak ciddi olmayan bir enfeksiyondur. Yaşlı insanlar dikkatli olmalı ve koruyucu önlemler almalıdır.^{23,24,25}

Enterobiasis

Enterobius vermicularis, tüm dünyada kıl kurdu enfestasyonuna neden olur. Genellikle çocukları et-

kilemesine rağmen, yaşlılarda özellikle geceleri olan pruritus anının önemli bir nedenidir. Yaşlı insanlar, bağışıklık sistemlerinin zayıflaması ve hijyen eksikliği nedeniyle bu enfeksiyonların daha fazla yayılmasına neden olabilir. Sabahın erken saatlerinde anal bölgeye yapışkan bir bant yerleştirilir ve yumurtaların mikroskopta incelenmesiyle tanı konur. Albendazol 400mg veya mebendazol 100mg dozları, bu enfeksiyonun tedavisinde kullanılabilir. Yeniden enfeksiyon yaygındır ve temaslı herkes tedavi edilmelidir.^{1,26,27}

Kaynaklar

1. Tan HH, Goh CL. Parasitic skin infections in the elderly: recognition and drug treatment. *Drugs Aging*. 2001;18(3):165-76.
2. Harries MJ, Lear JT. Occupational skin infections. *Occup Med (Lond)*. 2004;54(7):441-9.
3. Feldmeier H, Heukelbach J. Epidermal parasitic skin diseases: a neglected category of poverty-associated plagues. *Bull World Health Organ*. 2009;87(2):152-9.
4. Siagian FE, Maryanti E. What makes the elderly prone to parasitic infection?. *Asian Journal of Research in Infectious Diseases*. 2021;6(1):24-31
5. Durdu M, Yüreklı A. Uyuzun tanısı. In: Her Yönüyle Uyuz (Uzun S, Durdu M, eds), Antalya: Kongre Kitabevi, 2023; 81-100
6. World Health Organization. Scabies. Available at: <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/scabies> (last accessed 09 December 2023).
7. Aždajić MD, Bešlić I, Gašić A, Ferara N, Pedić L, Lugović-Mihčić L. Increased scabies incidence at the beginning of the 21st Century: What do reports from Europe and the World show? *Life (Basel)* 2022; 12:1598.
8. Uzun S, Durdu M, Yüreklı A, Mülayim MK, Akyol M, Velipaşaoğlu S, Harman M, Taylan-Özkan A, Şavk E, Demir-Dora D, Dönmez L, Gazi U, Aktaş H, Aktürk AŞ, Demir G, Göktay F, Gürel MS, Gürok NG, Karadağ AS, Küçük ÖS, Turan Ç, Ozden MG, Ural ZK, Zorbozan O, Mumcuoğlu KY. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of scabies. *Int J Dermatol*. 2024 Jun 23.
9. Falagas ME, Matthaiou DK, Rafailidis PI, Panos G, Pappas G. Worldwide prevalence of head lice. *Emerg Infect Dis*. 2008. 14(9):1493-4.
10. Mimouni D, Ankol OE, Gdalevich M, Grotto I, Davidovitch N, Zangvil E. Seasonality trends of Pediculosis capitis and Phthirus pubis in a young adult population: follow-up of 20 years. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002. 16(3):257-9.
11. Launay T, Bardoulat I, Lemaitre M, Blanchon T, Fardet L. Effects of the COVID-19 pandemic on head lice and scabies infestation dynamics: a population-based study in France. *Clin Exp Dermatol*. 2022. 47 (5):867-872.
12. Leung AK, Fong JH, Pinto-Rojas A. Pediculosis capitis. *J Pediatr Health Care*. 2005 Nov. 19(6):369-73.
13. Louni M, Mana N, Bitam I, Dahmani M, Parola P, Fenollar F, et al. Body lice of homeless people reveal the presence of several emerging bacterial pathogens in northern Algeria. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018. 12 (4):e0006397.
14. British Association for Sexual Health and HIV. United Kingdom national guideline on the management of phthirus pubis infestation. *National Guideline Clearinghouse*. 2008.
15. Strahan AG, Elston DM. Dermatologic Care for Refugees: Effective Management of Scabies and Pediculosis. *Cutis*. 2024;113(4):E16-E21.
16. Bolivar-Mejia A, Alarcón-Olave C, Rodriguez-Morales AJ. Skin manifestations of arthropod-borne infection in Latin America. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27(3):288-94.
17. Uzun S. Leishmaniasis. *Dermatoloji'de*. İçinde: Tüzün Y, Güler MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. İstanbul, Nobel Kitabevi; 2008. p.659-77.
18. Harman M. Kutanöz Leishmaniasis. *Turk J Dermatol* 2015;9:168-76.
19. Yazdanpanah MJ, Banhashemi M, Mohammadi SM, Hatami Z, Livani F, Esmaili H, Mashayekhi-Goyonlo V. Clinical features of Old World cutaneous leishmaniasis in elderly patients. *Br J Dermatol*. 2015;172(2):532-3.
20. Uzun S. Kutanöz layşmanyazis. *Dermatolojik Tedavi'de*. İçinde: Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S, editörler. İstanbul: Nobel Kitabevi; 2010.
21. Doni NY, An İ. Geriatric cutaneous leishmaniasis: a retrospective analysis of 622 cases. *Postgrad Med J*. 2024 Apr 10;qqae048.
22. de Vries HJC, Schallig HD. Cutaneous Leishmaniasis: A 2022 Updated Narrative Review into Diagnosis and Management Developments. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(6):823-840.
23. Upendra Y, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS, Chander B. Cutaneous larva migrans. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(3):418-9.
24. Johanis M, Cheema KS, Young PA, Narala S, Saleem A, Novoa RA, Bae GH. Cutaneous larva migrans in the northeastern US. *Dermatol Online J*. 2023 15;29(4).
25. Wesołowski R, Mila-Kierzenkowska C, Pawłowska M, Szewczyk-Golec K, Kałużna L, Wozniak AM. Cutaneous larva migrans imported from a tropical trip - Case report and literature review. *Ann Agric Environ Med*. 2021 29;28(4):709-712.
26. Sato M, Sanguankiat S, Pubampen S, Kusolsuk T. Enterobiasis: a neglected infection in adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2008;39(2):213-6.
27. Wendt S, Trawinski H, Schubert S, Rodloff AC, Mössner J, Lübbert C. The Diagnosis and Treatment of Pinworm Infection. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 29;116(13):213-219.

Yaşlılarda (Geriatrik Popülasyonda) Otoimmün Büllöz Hastalıklar

Abdullah Demirbaş, Semanur Çakır Serinbaş

Giriş

Otoimmün büllöz hastalıklar (OBH'ler), deri ve mukozal yüzeylerde büller ve erozyonlarla karakterize, nadir fakat önemli dermatolojik durumlardır. Bu hastalıklar her yaş grubunu etkileyebilse de yaşlı popülasyonda farklı zorluklar ortaya çıkarır. Yaşlı popülasyon, 65 yaş ve üzeri bireyleri içermektedir.¹ Türkiye gibi gelişmekte olan ülkeler, Avrupa ülkelerine kıyasla şu an daha düşük yaşlı nüfus oranlarına sahip olsalar da önümüzdeki on yıllarda yaşlı nüfus oranında hızlı bir artış beklenmektedir. OECD verilerine göre, 2022 yılında toplam nüfusa oranla yaşlı nüfusun oranı %17,96 idi ve bu oran küresel olarak artış göstermektedir. Projeksiyonlar, 2050 yılına kadar 60 yaş ve üzeri nüfusun 2.1 milyara ulaşacağını öngörmektedir.² Yaşlanma süreci, artan UV maruziyeti, eşlik eden hastalıklar, çoklu ilaç kullanımı ve immunosenesans adı verilen bağışıklık sisteminde yeniden yapılanma süreci ile birlikte gelir; tüm bu faktörler OBH'lere yatkınlığı artırır.³ Yaşlıların bağışıklık sisteminde gözlenen başlıca değişiklikler, kronik bazal inflamasyon, azalmış Langerhans hücre sayısı, azalmış düzenleyici CD4 + CD25 + T-hücre popülasyonu ve CD4 / CD8 oranı ile düşük afiniteli, etkisiz immünoglobulinlerin üretimini içerir.⁴ Bağışıklık sistemindeki disfonksiyonun yanı sıra, yaşlanma aynı zamanda hücrelerin ekstraselüler matrisi, biyomekanik özellikleri ve dermo-epidermal bileşenlerin zayıflamasına da yol açar, bu da onları daha az dayanıklı hale getirir ve genç ciltlere kıyasla

yeniden epitelizasyon ve yara iyileşmesini geciktirir. Özellikle, dermo-epidermal bileşenlerin zayıflaması ve dermal papillaların düzleşmesi, büll oluşumu riskini artırabilir.^{5,6}

Dermatopatolojide büllü lezyonlar, alerjik, aşırı duyarlılık, enfeksiyöz, mekanik, metabolik veya diğer inflamatuvar faktörler tarafından tetiklenebilir. Yaşlılarda, ödem ve büllöz lezyonlar sıklıkla konjestif kalp yetmezliği nedeniyle distal ekstremitelerde ortaya çıkar.⁷ Ayrıca, uyuz hastalığı son yıllarda artan insidans ve tedaviye direnç nedeniyle dikkat çekmiştir. Uyuz vakalarında da büllöz lezyonlar görülebilir.⁸ Otoimmün büllöz hastalıklar (OBH'ler), patojenik antikolar tarafından başlatılan ve cilt ve mukozada büllü lezyonların gelişmesiyle sonuçlanan bir grup hastalığı temsil eder. Bu grup; Büllöz pemfigoid, Sikatriyal pemfigoid, Büllöz lupus, Edinsel epidermolizis büllöza, Pemfigus vulgaris, Paraneoplastik pemfigus, Pemfigus foliaceus, IgA pemfigus ve Lineer IgA büllöz dermatozunu içerir.

Bu bölümde, yaşlılarda yaygın olarak gözlenen otoimmün büllöz hastalıkların epidemiyolojisi, klinik belirtileri, tanısal karmaşıklıkları ve terapötik yaklaşımlarını incelenecektir. Ayrıca, yaşlı hastalarda OBH'ler için mevcut tanı yöntemlerinin faydalarını ve sınırlamalarını vurgulayarak gözden geçireceğiz. Yaşlılarda yaygın olarak görülen diğer dermatolojik durumlarla, örneğin büllöz pemfigoid, pemfigus ve edinsel epidermolizis büllöza gibi klinik sunumun örtüşme olasılığı göz önüne alındığında, doğru tanı

koymak bu popülasyonda özellikle zorlu olabilir. Kesin tanı koymada ve terapötik kararları yönlendirmede histopatolojinin, direkt immüno Floresan mikroskopisinin, serolojik testlerin ve ortaya çıkan moleküler tekniklerin rolünü tartışacağız. Son olarak, yaşlı hastalarda OIBH'lerin yönetimi için mevcut tedavi stratejilerini, farmakolojik müdahaleleri, immüno modülör tedavileri ve destekleyici bakım önlemlerini özetleyeceğiz. Yaşla ilgili ilaç metabolizması, organ fonksiyonu ve tolerans değişiklikleri dikkate alındığında, tedaviye yönelik kişiselleştirilmiş bir yaklaşım, yan etkileri en aza indirmek ve yaşlı yetişkinlerde OIBH'li hastalarda terapötik sonuçları optimize etmek için gereklidir.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Yaşlılarda OBH'lerin tanısı, klinik değerlendirme, histopatolojik inceleme, direkt ve indirekt immüno Floresan çalışmaları ve otoantikolar için serolojik testlerin bir kombinasyonuna dayanır. Lezyonlu dokudan elde edilen cilt biyopsileri, subkornal, intraepidermal veya subepidermal büller, akantoliz ve bazal membran bölgesinde değişiklikler gibi belirgin histopatolojik özellikler sergiler. Ayrıca, lezyon çevresindeki deriden alınan biyopsi örnekleri üzerinde

yapılan direkt immüno Floresan çalışmaları (DİF), bazal membran bölgesi boyunca immüno globulinler ve komplemanın birikimini gösterir. DİF materyali, spesifik büllü hastalığa bağlı olarak farklı seviyelerde dağılan çeşitli immüno globulinler ve komplemanlar içerebilir. İndirekt immüno Floresan (IIF) testi, serumda dolaşan otoantikoları tespit eder. İndirekt immüno Floresan (IIF) testlerinde yaygın olarak kullanılan substratlar arasında tuzla ayrılmış normal insan derisi (SSS), maymun özofagusu, kobay özofagusu ve kemirgen mesane epiteli bulunur. Hastanın serumunda gerçekleştirilen enzim bağlı immüno sorbent analizler (ELISA), spesifik otoantikoları tanımlayabilir. IIF ve ELISA çalışmalarından elde edilen sonuçların yetersiz olduğu hastalar için daha ileri immüno patolojik araştırmalar gereklidir.⁷ Yaşlılarda en yaygın otoimmün büllü hastalıklar olan büllöz pemfigoid, sikatrisyel pemfigoid, pemfigus, paraneoplastik pemfigus ve lineer immüno globulin (Ig) büllü dermatozu ayırt etmede, doğru tanı, daha önce bahsedildiği gibi histopatolojik inceleme, direkt immüno Floresan (DİF) ve indirekt immüno Floresan (IIF) ile yüksek hassasiyetle sağlanabilir. Aşağıdaki Tablo-1, otoimmün büllü hastalıkların moleküler, direkt immüno Floresan ve indirekt immüno Floresan özelliklerini özetlemektedir.

Tablo 1. Otoimmün Büllü Hastalıkların Moleküler, Direkt İmmüno Floresan ve İndirekt İmmüno Floresan Özellikleri

Hastalık	Hedef Antijen	DİF Bulguları	İİF Bulguları
Büllöz pemfigoid	BP230/ BPAG1 BP18/BPAG2- NC16a	Bazal membran zonunda (BMZ) doğrusal IgG veya C3 birikimi	Bül çatısı boyunca lineer IgG Substrat: tuzla ayrılmış normal insan derisi (SSS)
Müköz Membran Pemfigoidi	BP180, BP230, Laminin 332 α6β4 integrin	Bazal membran zonu (BMZ) doğrusal IgG, C3 ± IgA birikimleri	Bül çatısı boyunca lineer IgG Substrat: tuzla ayrılmış normal insan derisi (SSS)
Pemfigus vulgaris	Desmoglein 3 ± Desmoglein 1	İnterselüler IgG and/or C3	İnterselüler IgG Substrat: Maymun özofagusu
Paraneoplastik Pemfigus	Desmoglein 1 Desmoglein 3 Desmoplakins I/II, envoplakin, periplakin, BP230	İnterselüler ± bazal membran zonu (BMZ) IgG ve/veya C3	İnterselüler IgG Substrate: Kemirgen mesane
Edinsel Epidermolizis Büllöza	Type VII collagen	Yoğun doğrusal BMZ IgG, C3 ± IgA, IgM	Bül tabanı boyunca lineer IgG Substrat: tuzla ayrılmış normal insan derisi (SSS)

Büllöz Pemfigoid

En yaygın subepidermal kabarcıklanma bozukluğu olan büllöz pemfigoid, alevlenme ve remisyonlarla seyreden kaşıntılı eritematöz plaklar ve büyük gergin büllöz lezyonlarla karakterize olur. Mukoza tutulumu çok yaygın olmasa da görülebilmektedir.³ Büllöz pemfigoid (BP) ağırlıklı olarak yaşlı bireyleri etkiler ve nadir bir durum olarak kabul edilir. Prevalansı ülkeler arasında farklılık gösterir ve 100.000 kişide 1.46 ile 47.99 vaka arasında değişir.⁹ Nadiren görülmesine rağmen, etkilenen bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Hastalığın patogenezi, dermoepidermal bileşkede BP180 (tip XVII kollajen, BPAG2) ve BP230 (BPAG1) hedefleyen IgG sınıfı otoantikörleri içerir.

Epidemiyoloji

BP insidansı 100.000 kişide 0.21 ile 7.63 arasında değişir, prevalansı ise farklı çalışmalarda 100.000 kişide 1.46 ile 47.99 arasında değişir.⁹ BP insidansı özellikle son yirmi yılda artmıştır. Bu artış, yaşlanan nüfus, gelişmiş tanı yetenekleri, artan nörolojik hastalık vakaları ve BP'yi tetikleyebilecek ilaçların artan kullanımı gibi çeşitli faktörlere bağlanabilir.¹⁰ Yaşlı bireylerde başlangıç yaşı ortalaması 64 ile 82.6 yıl arasında değişir ve ortalama 73.4 yıldır. Küresel olarak kadın-erkek oranı 1.87'dir; ancak bu oran ülkeler arasında farklılık gösterir. Küresel veriler, büllöz pemfigoidin bir yıllık mortalite oranının %23.5 olduğunu göstermektedir.¹⁰ Bir meta-analizden elde edilen son bulgular, daha ileri yaş, pozitif büllöz pemfigoid 180 antikoru, kötü genel durum, eşlik eden demans, inme, kalp hastalığı ve diyabetin, büllöz pemfigoid hastalarında mortalite için daha kötü bir prognoz ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.¹¹ DQB10301, BP ile ilişkili ilk HLA alt tipi olarak tanımlanmış ve klasik ve ilaç kaynaklı formlarda predispozan bir faktör olarak kabul edilmiştir. BP180'a karşı otoimmüniteyi tetiklediği düşünülmektedir. Devam eden çalışmalar, BP'li hastalarda DQA105:05'in patogenezdaki olası rolünü araştırmaktadır.⁹

Patogenez

Büllöz pemfigoid, adezyonda rol oynayan etkili hemidesmozomlarda bulunan antijenlere karşı hücrel ve humoral yanıtla ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Bu antijenler BP180 (tip XVII kollajen, BPAG2) transmembran proteini ve BP230 (BPAG1) sitoplazmik proteinidir.⁷

BP hastalarında, BP180 ve BP230 antijenleri antijen sunan hücreler tarafından işlenir, major histokompatibilite kompleks sınıf (MHC) II'ye bağlanır ve T hücreleri tarafından tanınır. Bu tanıma, sitokinler ve B lenfositler aracılığıyla öncelikli olarak IgG izotipinde ve daha az ölçüde IgE izotipinde otoantikörlerin üretimini tetikler.⁴ IgG izotipindeki antikörler, BP180'ün kollajen dışı ekstraselüler domain (NC16A) ve BP230'un NH₂- ve COOH-terminal uçlarındaki epitoplara afinite gösterir.¹² Otoantikör bağlanmasının ardından, kompleman aktivasyonu inflamatuvar kaskadı başlatır ve nötrofiller ve eozinofiller gibi inflamatuvar hücrelerin toplanmasını sağlar. Bu, proteazlar, matriks metalloproteinazlar (MMP-9, MMP-13) ve nötrofil elastazı dahil olmak üzere inflamatuvar ajanların salınımını tetikler. Ayrıca, Th17 hücrelerinin aktivasyonu bu kaskadı daha da güçlendirebilir. Th17 hücreleri ve IL-17'nin patogeneizde önemli bir rol oynayabileceği vurgulanmaktadır. Sonuç olarak, inflamasyon doku hasarını tetikleyerek dermis ve epidermis arasında ayrılmaya yol açar ve bu da etkilenen deride bül (blister) oluşumuyla sonuçlanır.^{4,13} Büllöz pemfigoidde (BP), histopatolojik bulgular büllöz olmayan fazda veya atipik varyantlarda spesifik olmayabilir ve eozinofilik spongiöz ve dermal eozinofil infiltrasyonu olarak ortaya çıkabilir. Genellikle BP, dermal inflamatuvar infiltrat ve ağırlıklı olarak eozinofiller ve mononükleer hücreler içeren subepidermal bir bül gösterir. Elektron mikroskobu, lamina lucida seviyesinde subepidermal bir bül ortaya çıkarabilir.⁷ Histopatolojik açıdan büllöz pemfigoid, diğer pemfigoid varyantlarından ayırt edilemez. Büllöz pemfigoid direkt immüno Floresans (DİF) bulguları, dermo-epidermal bileşkede lineer IgG veya C3 depolanmasını gösterir, bazen IgA veya IgE'nin hafif lineer boyanmasıyla birlikte olabilir. Ayrıca, ELISA sistemleri, serum örneklerinde BP180 NC16A ve BP230'a karşı dolaşımdaki antikörleri tespit edebilir ve birlikte kullanıldığında %90 duyarlılıkla hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir.

Klinik Özellikler

Büllöz pemfigoidin klinik belirtileri tipik olarak, büllöz cilt lezyonlarının ortaya çıkmasından haftalar veya aylar önce meydana gelen kaşıntı ile başlar. Büllöz faza geçmeden önce, bu hastalığın büllöz olmayan/prodromal fazı olarak adlandırılan evresinde kaşıntı, herpetiform ve ekzematöz plaklar veya spesifik olmayan ürtikeryal lezyonlar gözlenebilir. Hastaların %20'sinde hastalık büllöz faza geçmeden sadece bu

fazda kalabilir.⁷ Büllöz olmayan pemfigoid olarak bilinen bu klinik alt tipin, ortalama 22,6 aylık bir gecikmeyle teşhis edilmesi özellikle zordur.¹⁴ Büllöz fazda, belirgin cilt bulguları boyutu ve dağılımı değişebilen gergin, sıvı dolu büllerdir. Bu büller genellikle eritematöz veya ürtikeryal plaklar üzerinde meydana gelir ve vücudun fleksural yüzeylerini, gövde, ekstremiteler ve koltuk altı ve kasık gibi intertriginöz bölgeleri etkiler. Ayrıca, büller oral mukozada (%10-20) meydana gelebilir, mukozal tutulum diğer otoimmün büllöz hastalıklara göre daha az sıklıkla görülür.¹⁵ Büllöz pemfigoid lezyonlarının morfolojisi geniş ölçüde değişebilir; izole veziküller ve büllerden yaygın erozyonlar ve ülserasyonlara kadar çeşitlilik gösterebilir. Bazı vakalarda, lezyonlar ekzematöz dermatit veya ürtiker ile karışabilir, bu da hastalığın erken evrelerinde tanısız zorluklara yol açar. Nikolsky belirtisi, epidermin lateral basınç ile kolayca ayrılması, tipik olarak büllöz pemfigoidde yoktur ve bu durum pemfigus vulgaris gibi diğer büllöz bozukluklardan ayırt edilmesine yardımcı olur. Büllöz lezyonların gerilemesinden sonra, postinflamatuar hipo- veya hiperpigmentasyon meydana gelebilir ve nadir durumlarda milia gelişebilir. Araştırmalar, BP hastalarının %50 ila %60'ının periferik kan eozinofili gösterdiğini ve bu durumun hastalık şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermektedir.¹⁶ Büllöz pemfigoidin (BP) çeşitli atipik ve lokalize sunumları belgelenmiştir. Bunlar arasında palmoplantar veziküller ve büller ile karakterize dyshidrosiform pemfigoid, intertriginöz vejetatif plaklar olarak ortaya çıkan pemfigoid vejetans, prurigo nodularise benzer lezyonlar ile kendini gösteren pemfigoid nodularis, toksik epidermal nekrolizi (TEN) andıran büyük eroziv lezyonlar, ekzematöz pemfigoid, eritrodermik pemfigoid, liken planus pemfigoidleri ve felçli uzuvlar, peristomal alanlar veya daha önce radyoterapiye maruz kalmış bölgeleri ağırlıklı olarak etkileyen lokalize formlar bulunmaktadır.¹⁵

Etiyopatogenez ve İlişkili Hastalıklar

Büllöz pemfigoidin patogenezinde, HLA-DQB1*0301 gibi spesifik insan lökosit antijeni (HLA) allelleri ve immün disregülasyon gibi immünojenetik yollar rol oynamaktadır. Ayrıca, yakın tarihli bulgular, hastalığın başlangıcını veya alevlenmesini tetikleyen faktörler olarak ileri yaş, belirli komorbiditeler ve ilaçların dahil olabileceğini önermektedir.⁴ Polifarmasi, yaşlı popülasyonda ciddi bir sorundur. Yaşlı bireylerde yaygın olan nörolojik, endokrin ve kardi-

yovasküler durumlar için yaygın olarak reçete edilen belirli ilaçların büllöz pemfigoidi tetikleyebileceği belirlenmiştir. Antibiyotikler (örneğin amoksisilin, siprofloksasin), beta blokerler, non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler), diüretikler (örneğin furosemid, spironolakton, kaptopril), anti-tümör nekroz faktör (TNF)- α inhibitörleri, D-penisilamin, potasyum iyodür, altın, dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörleri (örneğin vildagliptin) ve programlanmış hücre ölümü reseptörü 1 (PD-1) (örneğin pembrolizumab) ve onun ligandı (PD-L1) hedefleyen immün kontrol noktası inhibitörleri ilaç kaynaklı büllöz pemfigoid ile ilişkilendirilmiştir.^{4,17} Grip, tetanos toksoidi, herpes zoster virüsü ve COVID-19 gibi aşılardan ve enfeksiyonlardan büllöz pemfigoid arasındaki bağlantıyı ileri süren iddialar olsa da, bu iddiaları doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.¹⁸ Radyoterapi, ultraviyole (UV) maruziyeti, cerrahi müdahaleler, termal veya kimyasal yanıklar ve böcek ısırıkları gibi faktörlerin büllöz pemfigoid (BP) tetikleme potansiyeli vardır.⁴ Kapsamlı bir çalışma, büllöz pemfigoid (BP) hastalarının %55,8'inin en az bir nörolojik komorbidite ile başvurduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, araştırmalar, demans ve Parkinson hastalığı olan bireylerin BP geliştirme olasılığının üç kat daha fazla olduğunu, felç ve epilepsi hastalarının ise iki kat riskle karşı karşıya olduğunu göstermiştir.^{4,19} BP ile nörodegeneratif koşullar arasındaki belirgin ilişkiye rağmen, kesin patogenetik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Ayrıca, BP'nin lupus eritematozus, pernisiyöz anemi, tiroit, multipl skleroz, sedef hastalığı ve polimiyozit gibi çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. BP ile malignite arasındaki ilişkinin geçmişte olduğu kadar güçlü savunulmasa da, BP tanısı alan yaşlı hastalarda yaşa uygun kanser taramalarının yapılması önerilmektedir. Ayrıca, BP hastalarının özellikle hastalığın akut fazında artmış trombotik eğilim gösterdikleri unutulmamalıdır. BP'li bireylerin, genel popülasyona göre kardiyovasküler hastalıklardan daha yüksek ölüm oranına sahip oldukları da belirtilmiştir. Yaşlı bireylerdeki OBH'lerin inceliklerini kavramak, sağlık profesyonellerinin hızlı teşhis, kişiye özel tedavi ve bu özel demografik grupta daha iyi sonuçlar elde etmelerini sağlar.⁴

Yönetim

Yaşlı bireylerde büllöz pemfigoid (BP) yönetiminde, "Önce zarar verme" (Primum non nocere) ilkesine uygun olarak eşlik eden komorbiditeler göz önünde

bulundurularak güvenli ajanların kademeli olarak tercih edilmesi önerilir. Yaşlı hastalarda ölüm oranları dikkat çekici derecede yüksektir ve çalışma serilerine bağlı olarak ilk yıl içinde %10 ile %40 arasında değişmektedir. Tedavi hedefleri, yaşam kalitesini artırmak ve BP ile ilgili komplikasyonları azaltmaya odaklanmaktadır. Komorbiditeler ve sistemik kortikosteroidler ve/veya immünoşüpresif ilaçlar gibi tedavi yaklaşımları da genel morbidite ve mortaliteyi etkileme olasılığına sahiptir. Yaş ve Karnofsky skoru <40 (0 ile 100 ölçeğinde) prognozu önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir. İlaç veya çevresel faktörlerle ilişkili BP vakalarında, ilacın değiştirilmesi ve önleyici tedbirlerin uygulanması önerilmektedir. Gergin büllerle başa çıkarken bül çatısı korunarak, steril bir iğne ile delinmesi tavsiye edilir.^{6,20}

Avrupa Dermatoloji ve Venereoloji Akademisi tarafından BP tedavisi için yayımlanan kılavuzlarda, hafif/orta şiddette BP, günde 10 veya daha az yeni bül gelişimi veya çeşitli yerlerde az sayıda büllöz olmayan enflamatuvar lezyonların varlığı olarak tanımlanır. BP değerlendirilmesi için BPDAl (Bullous Pemphigoid Disease Activity Index) puanlama sistemi önerilmektedir; hafif BP, BPDAl puanı <20 ve orta şiddette BP, BPDAl puanı ≥ 20 <57 olarak tanımlanır.²⁰ Hafif ila orta şiddette büllöz pemfigoid (BP) için önerilen ilk basamak tedavi klobetazol propionat %0.05 kremidir. Hafif ila orta şiddette hastalık için günlük 20 ila 30 g doz önerilirken, yaygın hastalık için günlük 30 ila 40 g önerilmektedir. Hafif/orta ve şiddetli BP'de topikal tedavi ile kontrol altına alınamayan hastalarda, başlangıç dozu olarak günlük 0.5 mg prednizon/kg önerilmektedir. Şiddetli BP vakalarında 1-3 hafta içinde 0.5 mg/kg prednizona yanıt alınmazsa, dozun 0.75 mg/kg prednizona artırılması önerilir. Yaygın hastalığı olan hastalarda 1 mg/kg/gün prednizon gibi yüksek doz kortikosteroid (CS) tedavisinin etkinliği gösterilmiş olsa da, artan mortalite ve yan etkilerle ilişkili olduğu için dikkatli olunmalıdır. Adjuvan tedavi seçimi, erişilebilirlik, maliyet, hastalık şiddeti, klinik deneyim ve spesifik kontrendikasyonlar gibi faktörlere bağlıdır. BP'de tek başına veya nikotinamid ile kombinasyon halinde günlük 200 mg doksisisiklin kullanımı veya günde maksimum 150 mg oral dapson kullanımı konusunda uzmanlar arasında bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bu nedenle, oral kortikosteroidler veya immünoşüpresif tedavilere kontrendikasyonu olan hafif veya orta şiddette BP hastalarında, topikal kortikosteroidler ile kombinasyon halinde tetrasiklinler ve dapson kullanılabilir. İmmünoşüpresif ajan tedavileri,

sistemik steroidlere kontrendikasyonu olan ve bunların kullanımını kısıtlayan komorbiditeleri olan şiddetli veya tekrarlayan vakalar için düşünülebilir. Ancak, bunlar birinci basamak tedavi olarak önerilmez. Günde 1-3 mg/kg azatiyoprin, günlük 2 g mikofenolat mofetil ve haftalık 5 mg ila 12.5 mg metotreksat potansiyel seçeneklerdir. Seçili vakalarda, biyolojik ajanlar standart tedavilere ek olarak veya şiddetli vakalar için tek başına tedavi olarak kullanılabilir. Rituksimab, romatoid artrit veya lenfoma için uygulanan protokollere göre uygulanabilir. Bir çalışmada intravenöz immünooglobulin istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermemiş bununla birlikte yaşlı hastalarda akut böbrek yetmezliği gibi potansiyel olarak ciddi yan etki riski göz önünde bulundurulmalıdır. BP hastaları için, ürtiker lezyonları ve yüksek serum IgE seviyeleri olanlar için omalizumab düşünülebilir. Dupilumab klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermiştir. IL-17, IL12/IL-23, IL-5Ra, eotaksin, neonatal Fc reseptörü ve LTb4/C5aR hedefleyen yeni terapötik yaklaşımlar üzerine araştırmalar da devam etmektedir (20).BP, kendiliğinden alevlenmelerle karakterize kronik bir durum olarak ortaya çıkar. BP hastalarının yaklaşık %30'u tedavinin ilk yılında relaps yaşarken, tedaviyi bıraktıktan sonra yaklaşık %50'si, özellikle ilk 3 ay içinde, relaps ile karşı karşıya kalmaktadır.¹⁵

Müköz Membran Pemfigoidi

Müköz Membran Pemfigoidi (MMP), mukozayı öncelikli olarak etkileyen büller ve skarlarla karakterize, nadir görülen kronik bir otoimmün büllöz hastalıktır. Bazı yazarlar müköz membran pemfigoidini, sikatrisiyel pemfigoid ile birbirinin yerine kullanırken, diğerleri sikatrisiyel pemfigoidi ayrı bir antite olarak kabul eder.^{15,21} Deriyi öncelikli olarak etkileyen büllöz pemfigoidin aksine, MMP ağırlıklı olarak oral mukoza, konjunktiva, burun boşluğu, farinks ve anogenital mukozayı içeren mukozal yüzeyleri etkiler.²¹ Bu durum, çeşitli klinik belirtileri ve skar oluşma potansiyeli nedeniyle teşhis ve tedavide önemli zorluklar sunar. MMP'nin patogenezi, mukozal dokuların bütünlüğünü koruyan proteinlere karşı yönelmiş otoimmün bir yanıt içerir ve bu da büller, erozyonlar ve ardından skar oluşumuna yol açar. Kesin nedeni net olmamakla birlikte, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin hastalığın gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Klinik olarak, MMP hafif oral rahatsızlıktan ciddi oküler komplikasyonlara kadar geniş bir semptom yelpazesıyla kendini

gösterebilir. Hastalık, yeme, konuşma ve görme gibi temel işlevleri engelleyerek bir kişinin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Uzun vadeli komplikasyonları önlemek ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için hastalığın hızlı bir şekilde tanınması ve uygun tedavi çok önemlidir.⁶

Epidemiyoloji

Hastalık, büllöz pemfigoiden daha erken ortaya çıkar (ortalama başlangıç yaşı 60 ile 65 yıl arasındadır). Müköz Membran Pemfigoidinin insidansının yılda 1 milyon kişi başına 1,3 ile 2,0 vaka arasında olduğu tahmin edilmektedir.¹⁵ Diğer pemfigoid grubu hastalıklara göre daha az yaygın olmasına rağmen, MMP, mukozal doku tutulumu nedeniyle kişinin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Kadınlar, erkeklere göre iki kat daha fazla etkilenme olasılığına sahiptir. Belirgin bir coğrafi veya ırksal yatkınlık yoktur.⁷

Patogenez

MMP hastalarında, epitelin çeşitli proteinlerini hedef alan otoantikolar dokuda gözlemlenebilir (dolaşımdaki antikor titreleri genellikle düşüktür). Tip XVII kollajen (BP180) ana hedef antijendir, ancak hastaların %10-25'inde laminin 332 hedeflenebilir.²² Maligniteler (çoğunlukla solid adenokarsinom) anti-laminin 332 reaktivitesi olan MMP hastalarının %2530'unda ilişkilendirilmiştir.^{6,22} Ayrıca, küçük bir hasta alt grubunda $\alpha 6\beta 4$ integrininin alt birimlerini hedef alır. Ana otoantikor izotipi IgG'dir, ek olarak ve daha az sıklıkla IgA otoantikoları tespit edilebilir.²³ HLA-DQB1*0301 ile bir ilişki bildirilmiştir.¹⁵ Mukozal tutulum ve geniş klinik spektruma sahip olan MMP'nin diğer otoimmün büllöz hastalıklardan ayırıcı tanısında, dolaşımdaki otoantikolar, doku substratları kullanılarak IIF testleri ile veya ELISA ya da immunoblotting ile gösterilebilir.²²

Klinik Özellikler

MMP'nin tipik olarak, erode alanlar ve gergin büllöz lezyonlar öncelikle mukoza zarlarında gelişir. MMP'de erozyonlar sıklıkla bukkal mukozalar, sert veya yumuşak damak ve diş etlerinde ortaya çıkar ve genellikle iyileşme sırasında skara yol açar. Klinik olarak, müköz membran pemfigoidi en sık oral mukozayı etkiler (hastaların %85'i), kronik ve ilerleyici bir hastalıktır, bunu konjonktiva (%65), cilt (%25-30), burun boşluğu (%20-40) takip eder ve hastaların beşte birinde anogenital bölge tutulumu vardır. MMP tanısı alan her hasta, olası oküler tutulumun

detaylı incelenmesi için oftalmolojik konsültasyon ile değerlendirilmelidir. Oküler lezyonlar genellikle tek taraflı başlar ve etkilenen gözde yanma ve batma hissi gibi hafif semptomlarla kendini gösterir. Hastalar kronik konjonktivit, subepitelyal fibrozis, bulbar ve palpebral konjonktivanın fibrotik yollarla birleşmesi ve simblefaronlar yaşayabilirler. Oküler tutulum, kronik konjonktivit, subepitelyal fibrozis, palpebral konjonktivanın birleşmesi ve simblefaronlar, ardından yüzeysel keratopati, korneal ülserasyon, alt forniks eksikliği ve korneal vaskülarizasyona ilerleyebilir ve nihayetinde körlüğe yol açabilir. Tipik olarak, iki yıl içinde iki gözde de bulgu görülür ve eğer hastalık konjonktiva ile sınırlıysa (vakaların yaklaşık %20'sinde görülür), bu duruma oküler pemfigoid denir. İlk oküler tutulum olmayan hastalar, yeni oküler belirtileri izlemek için oftalmolojik takibe alınmalıdır, çünkü bu belirtiler ilk beş yıl içinde gelişebilir ve yıllık %5 risk taşır.^{7,25} Kulak, burun ve boğaz tutulumu, rinit, burun kanaması, boğaz ağrısı, disfaji, odinofaji, ses kısıklığı ve nadiren dispne gibi çeşitli semptomlara yol açabilir. Brunsting-Perry pemfigoidi genellikle baş, boyun ve üst vücutta vezikülobüllöz lezyonlarla, minimal veya hiç mukozal tutulum olmadan ortaya çıkar ve atrofik skarlarla geriler.⁶

Etiyopatogenez ve İlişkili Hastalıklar

Anti-laminin 332 antikolarına sahip MMP hastalarının %30'unda altta yatan solid adenokarsinom ile ilişki konusunda tartışmalar olmuş ve bu tür durumlarda malignite taraması önerilmiştir. Ancak, son çalışmalar anti-laminin 332 otoantikolarının öncelikle şiddetli MMP hastalarında tespit edildiğini göstermektedir. Sonuç olarak, malign neoplazi ile anlamlı bir ilişki olup olmadığı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Literatürdeki çeşitli vaka raporları, MMP'nin metildopa, penisilamin ve klonidin tarafından indüklendiği örnekleri belgelemiştir. Ayrıca, Stevens-Johnson sendromu ve yanıklar gibi çevresel faktörler de MMP için potansiyel tetikleyiciler olabileceği düşünülmektedir.⁷

Yönetim

MMP tedavisi konusunda bir fikir birliği yoktur. Oral mukozal tutulumu olan vakalarda, ağız hijyeninin korunması çok önemlidir. Antiseptik ve analjezik ağız gargaraları genellikle koruyucu önlemler olarak önerilir. Ek olarak, kortikosteroid ağız gargarası formülasyonları, topikal kortikosteroidler ve topikal takrolimus yaygın olarak tedavi için reçete edi-

ilir. Göz tutulumu durumlarında, konjunktival nemi koruyarak skar oluşumunu önlemek için lubrikant ve yapay gözyaşı damlaları hayati rol oynar. Tedavi seçenekleri arasında kortikosteroid damlaları ve topikal siklosporin de bulunabilir. Dapson, göz tutulumu olan vakalarda, özellikle ağız mukozası ağırlıklı olarak etkilenen hastalarda kısmi etkililik gösteren birincil tedavi seçeneğidir. Günlük 2 mg/kg'a kadar dozlarda verilebilir. Ciddi göz tutulumu olan bireyler için günlük 2 mg/kg dozunda oral siklofosamid reçete edilebilir. Etanersept, Rituximab ve IVIg ile umut verici sonuçlar bildirilmiş olup bunların etkinliğini destekleyen devam eden klinik çalışmalar bulunmaktadır. Hafif ila orta şiddette MMP vakalarında, birinci basamak tedavi seçenekleri arasında dapson, metotreksat veya topikal kortikosteroidlerle kombinasyon halinde tetrasiklinler bulunur. Ciddi MMP için, dapson ile birlikte oral veya intravenöz siklofosamid ve/veya oral kortikosteroidler tipik olarak başlangıç tedavi rejimleri olarak önerilir.

Paraneoplastik Pemfigus

Paraneoplastik pemfigus (PNP), aynı zamanda paraneoplastik otoimmün multi-organ sendromu olarak da adlandırılan, altında yatan bir malignite ile ilişkili olarak gelişen mukokutanöz lezyonlarla karakterize nadir ve karmaşık bir otoimmün bullöz hastalıktır. Klasik pemfigus varyantlarından farklı olarak, PNP genellikle geleneksel tedavi modalitelerine dirençlidir ve genellikle daha kötü prognoz ile ilişkilidir. PNP'nin ayırt edici özelliği, desmoplakinler, desmogleinler ve diğer plakin ailesi proteinleri dahil olmak üzere birden fazla antijeni hedef alan, desmozomal yapıların bozulmasına ve ardından akantolize yol açan otoantikörlerin varlığıdır. PNP'nin kesin patogenezi tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, tümör antijenleri tarafından tetiklenen immün disregülasyondan kaynaklandığına inanılmaktadır ve bu da epitel antijenlerine çapraz reaktivite gösteren otoantikörlerin üretimine neden olur. Klinik olarak, PNP şiddetli mukozal erozyonlar, kutanöz bullöz ve polimorf deri döküntüleri ile birlikte sistemik belirtilerle kendini gösterir. PNP teşhisi yüksek bir şüphe indeksini, kapsamlı klinik değerlendirmeyi, histopatolojik incelemeyi ve immünolojik çalışmaları gerektirir. PNP tedavisi zordur ve genellikle malignitenin yönetimi, immünosupresif tedavi ve semptomları hafifletmek ve komplikasyonları önlemek için destekleyici bakım dahil olmak üzere multidisipliner bir yaklaşımı içerir. Anlayış ve terapötik stratejilerdeki

ilerlemelere rağmen, PNP teşhis ve tedavi açısından bir zorluk olmaya devam etmektedir ve patogenezi aydınlatmak ve tedavi sonuçlarını optimize etmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Epidemiyoloji

Paraneoplastik pemfigus (PNP), pemfigusun nadir bir alt grubunu oluşturur ve tüm pemfigus vakalarının yaklaşık %5'ini temsil eder. Genellikle ortalama 50 yaş civarında ortaya çıkar. Bazı pemfigus varyantlarının aksine, PNP belirgin bir cinsiyet farkı göstermez ve kadınlar ile erkekler arasında yaklaşık 1.09:1 oranında nispeten eşit bir dağılım sergiler. Ne yazık ki, PNP için genel prognoz olumsuzdur ve mortalite oranı %75 ila %90 arasında değişmektedir.^{6,24}

Patogenez

Paraneoplastik Pemfigusta (PNP), otoantikörler, yedi proteinden oluşan plakin ailesi olarak bilinen bağlayıcı proteinlere karşı yöneliktir. Bunlar arasında envoplakin ve periplakin, PNP'de en karakteristik ve sürekli olarak hedeflenen plakin antijenleri olarak öne çıkar. Bununla birlikte, BP230, Dpks, epiplakin ve plektin gibi diğer proteinler de hedef alınabilir.²⁵ Paraneoplastik Pemfigusta (PNP) histolojik bulgular oldukça çeşitlilik gösterebilir ve suprabaziler akantoliz, bazal vakuolizasyon ve diskeratotik keratinositler veya likenoid dermatit gibi spesifik olmayan göstergeler gibi özellikleri içerebilir. Direkt immünofloresan (DİF), Pemfigus Vulgaris (PV) ile benzer şekilde, hücreler arası IgG, C3 veya her ikisini de ortaya çıkarabilir. Ayrıca, bazal membran bölgesinde (BMZ) lineer/granüler IgG veya C3 de gözlemlenebilir.⁷ Paraneoplastik Pemfigusta (PNP) indirekt immünofloresan (IIF) sonuçları PV'ninkileri yansıtır, ancak rat mesanesinin substrat olarak kullanılması, PNP'yi diğer pemfigus formlarından ayırt etmek için son derece spesifik (%98) bir yöntemdir.²⁵

Klinik Özellikler

Stomatit, Paraneoplastik Pemfigus (PNP) hastalarında karşılaşılan birincil, en önde gelen ve sıklıkla zorlayıcı belirti olarak öne çıkar. Genellikle, ağız-yutak bölgesini etkileyen erozyonlar ve ülserasyonlar şeklinde kendini gösterir, dudakların kırmızı sınırına kadar uzanır. Bu lezyonlar, polimorfik bir doğaya sahip olma eğilimindedir. Stomatit dışında, solunum yolunda da mukozit gelişebilir. Ek olarak, hastalar sıklıkla konjonktivit olarak ortaya çıkan göz tutulumu yaşayabilirler (25) Enfeksiyonlar, bronşiolit obli-

terans ve altta yatan maligniteler bu kötü prognoza önemli ölçüde katkıda bulunur.^{6,24}

Etiyopatogenez ve İlişkili Hastalık

Paraneoplastik Pemfigus (PNP) sıklıkla hematolojik malignitelerle birlikte görülür. Bunlar arasında Non-Hodgkin lenfoma (yaklaşık %40) en yaygın neoplazm olarak öne çıkar, bunu Castleman hastalığı (%15-37) (özellikle Asya demografisinde yaygın) ve kronik lenfositik lösemi (CLL) (%7-18) izler. Hematolojik kanserlerin ötesinde, PNP timoma, sarkom, malign melanom, çeşitli adenokarsinomlar ve skuamöz hücreli karsinomlar gibi hematolojik olmayan malignitelerle de ilişkilidir.²⁵

Yönetim

PNP tedavisi, bağışıklık baskılayıcı tedavilerin seçiminin yanı sıra altta yatan malignitelerin yönetiminin karmaşıklığı nedeniyle zorluklar arz eder. Günlük 1.5 mg/kg'a kadar olan dozlarda sistemik steroidler birincil tedavi seçeneğidir. Lenfoproliferatif bozukluklara bağlı PNP hastaları için Rituximab da önerilir. Optimal hasta yönetimi için multidisipliner bir yaklaşım benimsenmesi esastır.

Edinsel Epidermolizis Bülloza

Edinsel Epidermolizis Bülloza (EEB), cilt ve mukoz membranlarda büller ve erozyonların oluşumu ile karakterize nadir bir otoimmün büllöz hastalıktır. Kalıtsal olan konjenital epidermolizis bülloza formunun aksine, EEB edinilmiş olup tipik olarak yetişkinleri etkiler. Subepidermal otoimmün büllöz hastalıklar alt grubuna sınıflandırılır. EEB, epidermisi dermise bağlayan ankraj fibrillerinin önemli bir bileşeni olan tip VII kollajeni hedef alan otoantikorlar nedeniyle oluşur. Bu otoimmün yanıt, cilt bütünlüğünün bozulmasına ve ağırlı kabarcıklar ile ülserasyona yol açar. EEB, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürebilir ve çeşitli komorbiditelerle ilişkili olabilir. EEB'nin yönetimi, kronik doğası ve skarlaşma ile komplikasyon potansiyeli nedeniyle zordur. EEB'nin patogenezi, klinik özellikleri, tanısı ve tedavi seçeneklerini anlamak, etkilenen bireylere etkili bakım sağlamak için esastır.⁶

Epidemiyoloji

Hastalığın bildirilen insidansı, yılda milyon kişi başına 0.08 ile 0.5 yeni vaka arasında değişmekte olup belirgin bir cinsiyet eğilimi göstermemektedir. Ge-

netik faktörler, özellikle HLA-DRB115 ve HLA-DR-B116'nın, özellikle DRB1*15:03 alelinin aşırı temsil edilmesi, özellikle Afrikalı kökenli bireyler arasında hastalığa genetik yatkınlığa katkıda bulunduğu inanılmaktadır.^{6,27}

Patogenez

Edinsel Epidermolizis Bülloza, tabakalı epitelin bazal membranındaki ankraj liflerinin önemli bir bileşeni olan tip VII kollajeni hedef alır. Otoantikorun immüno-dominant bölgesi Nterminalindedir. Direkt immünofloresan (DİF) incelemede, lezyon çevresindeki ciltte %93 hastada lineer IgG ve C3 birikimleri mevcuttur. Histopatolojik incelemede hem perivasküler hem de interstisyel karışık tip infiltrasyonun yanı sıra subepidermal bül oluşumu gözlemlenir.²⁸ İndirekt immünofloresan (İİF) incelemesi, sublamin densa bölgesinin dikey kolları içinde dermal-epidermal bileşke boyunca benzersiz bir u-tırtıklı Ig etiketleme deseni ortaya koyar. Bu, tipik olarak n-tırtıklı bir desen sergileyen diğer pemfigoid hastalıklardan farklıdır. Serolojik olarak, edinsel epidermolizis bülloza tanısı, anti-tip VII kollajen antikorlarının ELISA ile yüksek özgüllükte tespiti ile doğrulanır.^{6,15}

Klinik Özellikler

Hastalık, iki ana klinik formda ortaya çıkar: inflamatuvar ve mekanobüllöz/klasik/inflamatuvar olmayan, bunlardan inflamatuvar varyant daha yaygındır. Klasik Edinsel Epidermolizis Bülloza (EEB), tipik olarak lezyonların ağırlıklı olarak akral yüzeylerde görüldüğü inflamatuvar olmayan büllöz bir hastalık olarak kendini gösterir. Etkilenen bireyler, gergin veziküller ve kabarcıkların oluşmasına yol açan cilt kırılganlığı sergilerler. Kronik EEB sıklıkla tırnak distrofileri, parmakların fleksiyon kontraktürleri, milia kistleri ve skarlaşma alopesi ile birlikte görülür. Şiddetli vakalar yemek borusu stenozu ve yaygın cilt fibrozisini içerebilir. Buna karşılık, EBA'nın inflamatuvar formu, lezyonların travmaya eğilimli bölgeler yerine cilt boyunca dağıldığı özelliklere sahiptir.²⁸ Bu varyantta cilt kırılganlığı daha az belirgindir ve büllöz pemfigoid (BP), mukoz membran pemfigoidi (MMP), lineer IgA büllöz dermatoz ve BrunstingPerry pemfigoidi gibi diğer subepidermal otoimmün büllöz dermatozları andırır. Lineer IgA büllöz dermatoz benzeri bir sunum sergileyen hastalar, sıklıkla mukoz membranları içeren halka benzeri bir düzenlemede gergin veziküller geliştirirler. Skarlaşma ve milia kistleri de belirgin olabilir. Bu formun direkt immünofloresan

(DİF) incelemesi tipik olarak bazal membran bölgesi boyunca lineer IgA birikimini ortaya çıkarır.⁶

Etiyopatogenez ve ilişkili Hastalık

EEB ile bağlantılı olarak amiloidoz, tiroidit, multiple endokrinopati sendromu, romatoid artrit, pulmoner fibrozis, kronik lenfoid lösemi, timoma ve diabetes mellitus dahil çeşitli hastalıklar sporadik raporlarda belirtilmiştir.²⁸ Ancak, EBA ile inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), özellikle Crohn hastalığı arasında kesin bir ilişki bulunmaktadır. Bu bağlantı, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki EEB hastalarının yaklaşık %25'inde not edilmiştir. Bazı çalışmalar ayrıca sistemik lupus eritematozus (SLE) ile bir korelasyon olduğunu öne sürmektedir.^{6,28}

Yönetim

EEB'nin yönetimi önemli zorluklar ortaya koymaktadır. Anti-inflamatuvar ajanlar, sistemik kortikosteroidler, rituksimab gibi immünsüpresif ajanlar, IVIg, plazmaferez ve ekstrakorporeal fotokemoterapi gibi çeşitli tedavi modaliteleri değişen başarı dereceleri ile kullanılmıştır.⁶ Dapson, genellikle diğer tedavilerle birlikte kullanıldığında özellikle nötrofiller içeren dermal infiltrasyonlara sahip hastalarda fayda sağlayabilir. Kolşisin, monoterapi olarak veya diğer immünsüpresanlarla birlikte bazı klinik iyileşmeler göstermiştir. Dapson ve kolşisinin sistemik steroidlerle birlikte kullanımı etkinlik göstermiştir. Siklosporin ve MMF (günlük 2 ila 3 g dozunda uygulanan) sistematik kortikosteroidlerle birlikte hastalık remisyonu sağlamak için umut verici sonuçlar göstermiştir. Benzer şekilde, 2 ila 3 mg/kg/gün dozunda uygulanan AZA, orta ila şiddetli EEB vakaları için sistemik kortikosteroid tedavisi ile birleştirilebilir. Tedavi çabalarına rağmen, hastalığın spesifik terapötik ajanların eksikliği ve dirençli doğası nedeniyle nüksler sık görülür. 1971 ile 2016 yılları arasında bildirilen 1,159 EBA vakasını inceleyen bir meta-analiz, klinik hastalık remisyonu ile ilişkilendirilen intravenöz immünoglobulin (3 gün boyunca 2 g/kg dozunda uygulanan) ve rituksimab rapor etmiştir. Özellikle, intravenöz immünoglobulin, mekano-büllöz EEB'de tam remisyonla ilişkilendirilmişken, inflamatuvar EBA vakalarında tek başına hiçbir ilaç tedavisi tam remisyonla ulaşamamıştır.^{15,28}

Kaynaklar

1. OECD (2024), Elderly population (indicator). doi: 10.1787/8d805ea1-en (Accessed on 25 March 2024)

- Rudnicka, E., Napierała, P., Podfigurna, A., Męczekalski, B., Smolarczyk, R., & Grymowicz, M. (2020). The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*, 139, 6–11.
- Zhu, C., Gabrielli, S., Khoury, L., Osman, M., Litvinov, I. V., Iannattone, L., Lefrançois, P., & Netchiporouk, E. (2023). Immunosenescence, Inflammaging, and Dermatology: Insights and Opportunities. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 27(5), 532–534.
- Moro, F., Fania, L., Sinagra, J. L. M., Salemm, A., & Di Zenzo, G. (2020). Bullous Pemphigoid: Trigger and Predisposing Factors. *Biomolecules*, 10(10), 1432.
- Boismal, F., Serron, K., Dobos, G., Zuelgaray, E., Bensusan, A., & Michel, L. (2020). Vieillessement cutané - Physiopathologie et thérapies innovantes [Skin aging: Pathophysiology and innovative therapies]. *Medecine sciences : M/S*, 36(12), 1163–1172.
- Kim, M., Borradori, L., & Murrell, D. F. (2016). Autoimmune Blistering Diseases in the Elderly: Clinical Presentations and Management. *Drugs & aging*, 33(10), 711–723.
- Parker, S. R., & MacKelfresh, J. (2011). Autoimmune blistering diseases in the elderly. *Clinics in dermatology*, 29(1), 69–79.
- Luo, D. Q., Huang, M. X., Liu, J. H., Tang, W., Zhao, Y. K., & Sarkar, R. (2016). Bullous Scabies. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 95(3), 689–693.
- Rosi-Schumacher, M., Baker, J., Waris, J., Seiffert-Sinha, K., & Sinha, A. A. (2023). Worldwide epidemiologic factors in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Frontiers in immunology*, 14, 1159351.
- Kridin, K., & Ludwig, R. J. (2018). The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Frontiers in medicine*, 5, 220.
- Chen, X., Zhang, Y., Luo, Z., Wu, Y., Niu, T., Zheng, J., & Xie, Y. (2022). Prognostic factors for mortality in bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*, 17(4), e0264705.
- Tsuji-Abe, Y., Akiyama, M., Yamanaka, Y., Kikuchi, T., Sato-Matsumura, K. C., & Shimizu, H. (2005). Correlation of clinical severity and ELISA indices for the NC16A domain of BP180 measured using BP180 ELISA kit in bullous pemphigoid. *Journal of dermatological science*, 37(3), 145–149.
- Lo Schiavo, A., Ruocco, E., Brancaccio, G., Caccavale, S., Ruocco, V., & Wolf, R. (2013). Bullous pemphigoid: etiology, pathogenesis, and inducing factors: facts and controversies. *Clinics in dermatology*, 31(4), 391–399.
- Lamberts, A., Meijer, J. M., & Jonkman, M. F. (2018). Non-bullous pemphigoid: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(5), 989–995.e2.
- Schmidt, E., & Zillikens, D. (2013). Pemphigoid diseases. *Lancet (London, England)*, 381(9863), 320–332.
- Farnaghi, F., Ehsani, A. H., Kamyab-Hesary, K., Abbasian, S., Seirafi, H., & Nasimi, M. (2020). Correlation of dermal and blood eosinophilia with bullous pemphigoid disease severity. *International journal of women's dermatology*, 6(3), 171–175.
- Harano, Y., Mitamura, Y., Jiang, P., Fujita, T., & Babazono, A. (2023). Risk heterogeneity of bullous pemphigoid among dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A population-based cohort study using Japanese Latter-Stage Elderly Healthcare Database. *Journal of diabetes investigation*, 14(6), 756–766.

18. Maronese, C. A., Caproni, M., Moltrasio, C., Genovese, G., Vezzoli, P., Sena, P., Previtali, G., Cozzani, E., Gasparini, G., Parodi, A., Atzori, L., Antiga, E., Maglie, R., Moro, F., Mariotti, E. B., Corrà, A., Pallotta, S., Didona, B., Marzano, A. V., & Di Zenzo, G. (2022). Bullous Pemphigoid Associated With COVID-19 Vaccines: An Italian Multicentre Study. *Frontiers in medicine*, 9, 841506.
19. Langan, S. M., Groves, R. W., & West, J. (2011). The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *The Journal of investigative dermatology*, 131(3), 631–636.
20. Borradori, L., Van Beek, ... Joly, P. (2022). Updated S2 K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 36(10), 1689–1704.
21. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002; 138: 370–79.
22. Schmidt, E., Rashid, H., Marzano, A. V., et al. (2021). European Guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology - Part II. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 35(10), 1926–1948.
23. Du, G., Patzelt, S., van Beek, N., & Schmidt, E. (2022). Mucous membrane pemphigoid. *Autoimmunity reviews*, 21(4), 103036.
24. Kridin, K., & Schmidt, E. (2021). Epidemiology of Pemphigus. *JID innovations : skin science from molecules to population health*, 1(1), 100004.
25. Kim, J. H., & Kim, S. C. (2019). Paraneoplastic Pemphigus: Paraneoplastic Autoimmune Disease of the Skin and Mucosa. *Frontiers in immunology*, 10, 1259.
26. Antiga, E., Bech, R., Maglie, R., et al.. (2023). S2k guidelines on the management of paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 37(6), 1118–1134.
27. Kridin, K., Kneiber, D., Kowalski, E. H., Valdebran, M., & Amber, K. T. (2019). Epidermolysis bullosa acquisita: A comprehensive review. *Autoimmunity reviews*, 18(8), 786–795.
28. Miyamoto, D., Gordilho, J. O., Santi, C. G., & Porro, A. M. (2022). Epidermolysis bullosa acquisita. *Anais brasileiros de dermatologia*, 97(4), 409–423.

Deride Advers İlaç Reaksiyonlar

Selen Taner Akbay, Ümit Türsen

Özet

Yaşlanma ile gelişen fizyolojik değişiklikler, tüm canlıları etkileyen kaçınılmaz ve karmaşık süreçlerdir. Yaşlanma sürecinde görülen yapısal ve işlevsel değişiklikler, ilaçların vücutta dağılımı, metabolizma hızı ve vücuttan atılımı üzerinde değişikliklere sebep olabilmektedir. İlaç etkileşimleri yaşlı hastalarda eşlik eden komorbiditelere bağlı çoklu ilaç kullanımı nedeniyle sıkça görülmektedir. Polifarmasi nedeniyle yaşlı hastalarda ilaca bağlı advers reaksiyonlar, alerjiler ve advers ilaç etkileşimleri riskleri artmaktadır. Ayrıca fizyolojik durumun değişmesine bağlı yaşlılıkta farmakodinamik ve farmakokinetik değişiklikler olması, hareket kabiliyetinin azalması, hastalık yükünün artışı, ilaç kullanım sıklığının artması, unutkanlık ve demans olasılığının artışı da advers ilaç reaksiyonu görülme sıklığını arttırmaktadır. Yaşlı hastalarda istenmeyen ilaç reaksiyonları, çoğunlukla dozla ilişkili nitelikte, non-immünolojik olup, etkileri öngörülebilmektedir. Yaşlılar, komorbidite ve polifarmasi nedeniyle kutanöz ilaç reaksiyonları açısından ciddi bir risk altındadır. Kutanöz advers ilaç reaksiyonlarının erken tanınması ve tedavisi, çoklu hastalıklar ve yaşlılık sendromlarının varlığı nedeniyle geriatrik yaş grubunda potansiyel kalıcı zararların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Giriş

Advers ilaç reaksiyonları (AİR), bir terapötik ajanın normal dozlarda tanı, profilaksi, tedavi veya fizyolo-

jik fonksiyonları değiştirmek amacı ile kullanıldığında meydana gelen istenmeyen ve beklenmeyen zararlı etkileri olarak tanımlanmaktadır.¹ AİR, verilen ilacın herhangi bir dozajıyla ortaya çıkabilmektedir. İlaça bağlı istenmeyen yan etkiler, çoklu komorbiditesi ve birden fazla ilaç kullanımı olan yaşlı hastalarda beklenmeyen hastane yatışlarının en sık sebeplerindendir.^{1,2,3} Bu durum yaşlı hastalarda morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır.² Geriatrik hastalarda görülen fizyolojik, farmakokinetik ve dinamik değişiklikler, ilaçların emilimini, dağılımını ve atılımını etkilemektedir.⁴ Yaşlı bireylerde ilaç etkilerine karşı artan duyarlılık, farmakokinetik (vücutun ilaçları nasıl emdiği, dönüştürdüğü ve atıldığı) ve farmakodinamik (ilacın vücut üzerindeki etkisi) değişikliklerinden kaynaklanmaktadır.⁵ Yaşa bağlı glomerüler filtrasyon hızında olan düşme, karaciğer fonksiyonlarında görülen azalma gibi fiziksel işlev kayıpları yaşlı hastaların advers ilaç reaksiyonlarına yatkınlığını arttırabilmektedir.⁵ En sık rastlanılan AİR, dermatolojik, gastrointestinal ve nörolojik semptomlar olarak tespit edilmiştir.⁶

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), ilaç reaksiyonlarına sebep olduğu duruma göre 6 ana kategoride incelemiştir.^{1,7,8} AİR en sık saptanılan klinik tipi doza bağımlı olan ve etkisi öngörülebilen Tip A etkilerdir.^{1,7} Tip A ilaç etkileri, AİR'lerin yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır.^{1,7,8} Ülkemizde AİR yönelik geniş kapsamlı epidemiolojik bir çalışma bulunmamaktadır. Amerikada yapılan bir çalışmada geriatrik hastalar arasında AİR nedeniyle hastane başvurusu yapılma

sıklığı yaklaşık %10,5 olarak saptanmıştır.⁹ İtalya'da yapılan benzer bir çalışmada 1756 geriatrik hasta arasında oran %6, Hindistan'da yapılan multimerkezli bir çalışmada ise 65 yaş üstü hastalar arasında hastane başvurularının %6.7'sinin AİR nedeniyle gerçekleştiği saptanmıştır.^{7,10,11}

Geriatrik hasta popülasyonunda AİR önlenilmesi ve başarılı tıropatik yanıt alınabilmesi için hastalar ayrıntılı değerlendirilmeli; hastaya özgü ve yaşa özgü durumlar dikkate alınarak ilaç seçimi yapılmalıdır.

Sınıflandırma

AİR sınıflandırmak için değişik yöntemler kullanılmaktadır.^{1,12,13} Advers olayın **şiddetine** göre yapılan sınıflandırmada; **'Minör AİR'** tedaviye gerek duyulmayan, genelde hastane yatışı gerektirmeyen veya kısa süreli olan veya antidot verilerek tedavi edilen reaksiyonlardır. **'Orta Derecede AİR'**, yapılan ilaç tedavisinin değiştirilmesini gerektiren, reaksiyona yönelik spesifik tedavi verilen veya hastanede yatış süresini uzatan reaksiyonlardır. **'Şiddetli AİR'** ise potansiyel olarak hayatı tehdit eden, kalıcı hasara neden olan veya yoğun bakımın gerektiği reaksiyonlar olarak sınıflanmaktadır. **'Ölümcül AİR'** ise doğrudan veya dolaylı olarak hastanın ölümüne neden olan reaksiyonlardır. AİR **sıklığına** göre; **'Çok Nadir'**, **'Nadir'**, **'Sık'**, **'Çok Sık'** şeklinde sınıflanmaktadır. **Başlangıç zamanına** göre yapılan sınıflandırmada; **'Akut'** ilk 60 dakika içinde gelişen reaksiyonları, **'Subakut'** 1-24 saat arasında gelişen reaksiyonları, **'Latent'** 24 saatten uzun süren reaksiyonları belirtmektedir.^{1,2,8,13}

En sık kullanılan sınıflandırma ise AİR **tipine** göre yapılan sınıflandırmadır.¹ Bu sınıflandırmada **'Tip A'** Arttırılmış (Augmented), **'Tip B'** Tuhaf/Aca-yip (Bizarre), **'Tip C'** Kronik/Sürekli (Continuous), **'Tip D'** Gecikmiş (Delayed), **'Tip E'** Nihai kullanım (End use), **'Tip F'** Etkinliğin başarısız olması (Failure of efficacy) olarak belirtilmiştir.^{1,6,7}

Deride görülen AİR sınıflandırılması, mekanizmasına göre temelde immünolojik ve non-immunolojik olarak ikiye ayrılmaktadır. Non-immunolojik mekanizmalardan en sık görülen Tip A öngörülebilir ve önlenilebilir reaksiyonlardır.^{1,2,6}

Geriatric Popülasyonda AİR Gelişiminde Risk Faktörleri

Advers reaksiyonların oluşma sıklığı, tanımlanma ve tespit edilme stratejisine, incelenen popülasyonun

özelliklerine ve çalışma ortamına bağlı olarak değişiklik göstermektedir (1). Özellikle hastanede yatan hastaların takip edilmesinin kolay olması ve kullanılan ilaçların yakından izlenebilmesi nedeniyle AİR saptanması daha kolay olmaktadır. Birçok çalışmada yaşlı bireylerin gençlere göre AİR geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir.

İlaç metabolizmasında meydana gelen değişiklikler, özellikle yaşlanma ile homeostasisin değişmesi ve bu fizyolojik değişikliklerin vücutta iyatrojenik olayların gelişme riskini arttırmasıyla oluşmaktadır.^{1,14} Polifarmasi, kırılğanlığın artması, multimorbidite gibi durumlar ile yaşla ilişkili farmakokinetik değişiklikler ilaç metabolizma değişiminde önemli rol oynamaktadır.^{1,14} Vücutta su oranının azalması ve değişen yağ dağılımı bazı ilaçların toksisite riskini arttırmaktadır.¹

Yaşlılardaki biyolojik defisit ve disfonksiyonların kırılğanlığa neden olduğu bilinmektedir.¹ Stressörlere artmış duyarlılık, yürüme, görme ve duymada zorlanma gibi yaşlılığa bağlı zayıflık ve kırılğanlık (frailty) göstergeleri ilacı doğru kullanma yetisini bozmaktadır. Bu zayıflık ve kırılğanlık AİR gelişme riskini yaklaşık 2 kat arttırmaktadır.^{1,15}

İki veya daha fazla kronik hastalığın birarada görülmesi multimorbidite olarak adlandırılmaktadır. Multimorbiditenin prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Multimorbiditenin olduğu durumlarda bir hastalığı tedavi etmek için kullanılan bir ilaç, alta yatan başka bir hastalığın semptomlarını veya belirtilerini kötüleştirebilmektedir veya mevcut olan bir kronik hastalık ilaç metabolizmasını bozabilmektedir.¹ Buna en iyi örnek, kardiyovasküler hastalık için alınan beta blokerlerin astım hastalığını kötüleştirme verilebilir.¹

Geriatrik hasta grubunda sık görülen delirium, demans, bilişsel bozulma, ortostatik hipotansiyon, inkontinans, düşme gibi sendromlar farmakolojik tedavinin başarı şansını düşürmektedir.^{1,14} Bilişsel ve duysal bozulmalar, hastanın ilacı kullanma şeklini anlamasını zorlaştırmakta, ayrıca ilacı yanlış kullanımına neden olabilmektedir.¹

Polifarmasi, birden çok hastalık için birden çok ilaç kullanılması durumudur. Yaşlılarda AİR sebeplerinin başında çoklu ilaç kullanımı gelmektedir. Polifarmasi ilaç-ilaç etkileşimine neden olmaktadır. İki ilaç kullanan bir kişide AİR görülme riski yaklaşık %13 iken, beş ilaç kullanan kişide %58 ve yedi veya daha fazla ilaç kullanımı olan kişilerde %82'ye çıkmaktadır.^{1,16} İlaçlar arası farmakokinetik ve dinamik etkileşimler tedavi başarısızlığına veya toksisiteye neden olmaktadır.¹

Deride Görülen Advers İlaç Reaksiyonları

Geriatrik yaş grubunda hastane başvurularına neden olan en sık advers reaksiyonlar dermatolojik döküntüler, gastrointestinal semptomlar, kanama ve pıhtılaşma sorunları ile kardiyovasküler problemler olarak bildirilmiştir.^{7,8,9,10} İleri yaş grubunda AİR sebep olan ilaçların terapötik indeks aralığı düşük ve kullanımında yakın takip gerektiren ilaçlar olduğu vurgulanmaktadır.^{7,17,18,19,20} AİR en sık sebep olan ilaçlar

arasında nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSA-İİ), antibiyotikler, aspirin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, antikoagülan ilaçlar yer almaktadır.^{7,10} Geriatrik hastalarda en sık görülen (AİR'lerin yaklaşık %80-90'ı) AİR tipi, ilaç mekanizmasıyla ilişkili olan, öngörülebilir ve önlenilebilir Tip A etkililerdir.^{1,7,17,19,20} Daha düşük olasılıkla (AİR'lerin yaklaşık %10-20'si) idiosinkratik, ilaç mekanizmasıyla ilişkili olmayan, immunolojik Tip B reaksiyonlar gözlenmektedir (Tablo 1). Hastaların yaklaşık %64'ünde

Tablo 1. Mekanizmalarına göre Kutanöz Advers İlaç Reaksiyonları²⁰

Tip	Mekanizma
<i>Non-immunolojik Tip A (öngörülebilir)</i>	
-Farmakolojik yan etki	İstenmeyen ancak hedef bölgede ilaç-reseptör etkileşimi nedeniyle beklenen etkiler- anti-kolijernik ilaçların kuru deriye sebep olması
-Farmakolojik yan etkiye sekonder	Değişmiş lokal immün fonksiyon- denosumaba bağlı selülit gelişmesi
-İlaç-ilaç etkileşimi	İlaç konsantrasyonunu arttıran doz-bağımlı yan etkilere sebep olan farmakokinetik ilaç etkileşimi- klaritromisin simvastatin seviyelerini artırarak statin ilişkili dermatit yapması
-Direkt ilaç toksisitesi	Hedef bölgelerde ilaç-reseptör etkileşimi- erlotinib kaynaklı folikülit
-İndirekt etki	İlaçların fotoaktivasyonu ile toksik mediatörlerin deriye zarar vermesi- fluorokinolona bağlı fototoksik döküntü
<i>İmmünolojik Tip B (idiosinkratik/öngörülemez)</i>	
-Tip I	Ig-E aracılı- penisiline bağlı anafilaksi
-Tip II	Antikor aracılı sitotoksosite- Heparin bağımlı purpura
-Tip III	İmmün kompleks aracılı- serum hastalığı, vaskülit
-Tip IV	Gecikmiş, T hücre aracılı- İlaç Reaksiyonu ile Eozinofili ve Sistemik Belirtiler (DRESS), Akut Jeneralize Ekzantematöz Püstüloz (AGEP), Steven-Johnson Sendromu/Toksik Epidermal Nekroliz (SJS/TEN)
-Tip IVa	Makrofajların aktivasyonu- Rivastigmine bağlı alerjik kontakt dermatit
-Tip IVb	Eozinofillerin aktivasyonu- Makülopapüler ilaç reaksiyonları
-Tip IVc	Sitotoksik T hücrelerin aktivasyonu- SJS/ TEN
-Tip IVd	Nötrofillerin aktivasyonu- AGEP
-Sınıflandırılmayan	İlaç ilişkili lupus
-Sınıflandırılmayan	Fiks ilaç erüpsiyonu
-Antikor aracılı	Non-thiol non-fenol tarafından antikor oluşumu- NSAİD'e bağlı pemfigus
-Sitokin aracılı	Fenoller tarafından sitokin uyarımı- levodopaya bağlı pemfigus
-İdiosinkratik	Thioller tarafından direkt keratinosit akantolizi- kaptopril ile bağlı pemfigus
-Fotoalerjik	İlacın fotoaktivasyonu ile oluşan immünojenik metabolitler ve alerjik reaksiyon- kinidin bağlı fotoalerjik reaksiyon
-Psödoalerjik	Mast hücre mediatörlerin direkt salınımı- radyokontrasta bağlı anafilaktoid reaksiyon

bir klinik tablo mevcut iken, %27'sinde iki klinik, %9'unda ise üç veya daha fazla klinik tablonun mevcut olduğu görülmüştür.⁶

Dermatolojik durumlar arasında en sık tespit edilen ilaca bağlı alerjik reaksiyonlar ve ekzantem erüpsiyonlar olup, çoğunlukla yanlılıkla alınan aşırı doza bağlı gelişmektedir.^{6,7,17} Deri kaynaklı AİR, tüm AİR'nın önemli bir kısmını oluşturmaktadır (20). Kutanöz AİR, deri üzerindeki etkileri nedeniyle yaşlı grupta ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olabilmektedir. Bu reaksiyonlar yaygın dermatolojik hastalıkları veya sistemik hastalıkları taklit edebileceği için hızlı tanı konularak tedavi edilmelidir. Kutanöz AİR görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ayaktan hastalarda yapılan bir çalışmada kutanöz AİR görülme sıklığı yaklaşık olarak %7,9, Türkiye' de dermatoloji kliniğinde yapılan bir çalışmada ise %1,4 olarak bulunmuştur.²⁰ Deri kaynaklı AİR arasında en şiddetli ve ciddi olanlar T hücre aracılı Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonları ile oluşan Tip B immünolojik reaksiyonlardır. Morfolojik olarak sınıflandırılan kutanöz AİR yedi grupta değerlendirilmektedir.²⁰ Bunlar; ekzantematöz (makülopapüler), dermatit/egzematöz, ürtiker, püstüler, bülloz, purpural ve eritrodermik olarak adlandırılmaktadır²⁰ [Tablo 2]. En yaygın deri kaynaklı

ilaç reaksiyonları ekzantematöz, dermatit ve ürtiker türlerindedir.²⁰

Yaygın Kutanöz Advers İlaç Reaksiyonları

Basit Ekzantem

Ekzantematöz döküntüler, ilaçlara bağlı kutanöz yan etkiler arasında %95'lere varan oranlarla en sık görülen istenmeyen etkilerdir.^{20,21} Bu döküntüler, basmakla solan, küçük, sabit eritematöz, döküntülerdir. Genellikle ilaç kullanımına başladıktan 5-14 gün sonra başlamaktadır.²⁰ İlacın kesilmesi ile döküntü gerilemektedir ve genellikle sistemik tutulma ve mukozal ülserasyonlara sebep olmamaktadır. Tedavisinden sorumlu ilaç kesildikten sonra topikal kortikosteroidler, sistemik antihistaminikler ve nemlendiriciler kullanılabilir.^{20,22} Bu tarz döküntüler tedaviye iyi yanıt vermektedir. Burada önemli olan sistemik semptomlarla ilerleyen kutanöz AİR ve Steven-Johnson Sendromu (SJS), Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) gibi şiddetli ilaç erüpsiyonları da ilk aşamalarında basit ekzantem şeklinde başlayabilmektedir.^{20,21} Bu nedenle basit ekzantemler mutlaka yakın takip edilmeli ve ciddi reaksiyon risk varlığı gözden kaçırılmamalıdır.

Tablo 2. Yaşlılarda karşılaşılan ilaç kaynaklı döküntülerin morfolojik sınıflandırması²⁰

	Ekzantematöz	Dermatit	Ürtikeryal	Püstüler	Bülloz	Purpurik
	1. Basit ekzantem (makülopapüler döküntü)	1. Fototoksik reaksiyon	1. Anafilaktik	1. AGEP	1. Fiks ilaç erüpsiyonu	1. İlaç ilişkili vaskulit
Yaygın olarak ilişkili döküntüler	2. Kompleks ekzantem (DRESS)	2. Fotoalerjik reaksiyon	2. Anafilaktoid	2. DRESS	2. SJS/TEN	2. Warfarinle tetiklenen deri nekrozu
		3. Primer dermatitik reaksiyon	3. Asetilsalisilik asit ilişkili		3. İlaç ilişkili pemfigus	3. Heparinle tetiklenen deri nekrozu
		4. İlaç ilişkili kserozis	4. Anjioödem		4. İlaç ilişkili bülloz pemfigoid	
			5. Ürtikeryal vaskulit		5. Psödoporfiria	
			6. Serum hastalığı benzeri reaksiyon		6. İlaç ilişkili linear IgA bülloz dermatiti	

Dermatit

Yaşlı bireylerde görülen AİR'lerin en sık semptomu kaşıntıdır.²⁰ Kullanılan ilaçlar özellikle hassas ve atrofik deriye sahip olan yaşlı bireylerde normal deri bariyerini oluşturan deri lipitlerini veya su içeriğini azaltmaktadır. Böylelikle deri bariyeri daha geçirgen hale gelebilmektedir.^{20,22} Ayrıca ilaçlar inflamatuvar mediatörleri serbest bırakabilmektedir. Örneğin, spironolakton sebum üretimini azaltmakta, diüretikler su içeriğini azaltmakta, statinler ise kuru deri ve ekzema sebepleri olabilmektedir.²⁰ Alerjik kontakt dermatit yaşlı bireylerde deri yapısı değişikliklerine bağlı olarak özellikle de venöz yetmezliği olanlarda daha sık görülmektedir.^{20,22} Kolinesteraz inhibitörleri, özellikle yama formunda olanlar iritan kontakt dermatit sebebi olabilmektedir.²⁰ Yaşlılarda kserozis ve ekzema en sık saptılan deri döküntüleridir. Bu grupta hipertansiyon içi kullanılan kalsiyum kanal blokerleri ve diğer anhipertansifler ile kronik, tekrarlayıcı dermatit görülme sıklığı artmıştır.²¹

Fototoksik ilaç reaksiyonları, ilacın ultraviyole ışık ile etkileşime geçmesi sonucu toksik mediatörlerin salınmasıyla deride etki yapmaktadırlar. Fotoalerjik döküntüler ise kaşıntılı, ekzematöz, dermatit veya likenoid biçiminde olabilmektedir.²² Fototoksik reaksiyonlar, ilaç alınıp yeterli ışık maruziyeti olduktan sonra herhangi bir zamanda görülebilirken; fotoalerjik reaksiyonlar da birkaç gün süren duyarlılık süresi olmaktadır.^{20,23} Fotoalerjik reaksiyonlarda, ultraviyole ışık bir ilaç ile etkileşerek immünreaktif yan ürünler oluşturmaktadır ve bu ürünlere alerjik reaksiyon gelişmektedir.²³ Lupus eritematozus veya dermatomyozit gibi hastalıklar ile karışabilmektedir. Bazen hastalarda ilaç kesilse bile kalıcı fotosensitivite gelişebilmektedir.²⁰

Kemoterapi ilaçları da yaygın dermatolojik yan etkilere sebep olabilmektedir. Bu etkiler arasında dermatit, kserozis, saç dökülmesi, tırnak bozuklukları, pigmentasyon değişiklikleri, el-ayak sendromu, fotoalerjik ve toksik reaksiyonlar ve selülit gibi durumlar yer almaktadır.^{20,24}

Ürtiker

İlaça bağlı advers etki olarak görülebilen ürtiker, klasik ürtikerdeki gibi kabarıklık, kızarıklık ve yoğun kaşıntılı görülebileceği gibi, anjiödem veya anafilaksiye de ilerleyebilmektedir. Antibiyotikler fatal anafilaksinin en sık sebebidir.²⁰ Anafilaksi görülme olasılığı yaşla birlikte azalmakla birlikte, şiddeti ve fatalitesi yaşla artmaktadır.²⁵ Anjioten-

sin- dönüştürücü enzim inhibitörleri ile beta bloker kullanımları anafilaksi şiddetini arttırmakta ve tedavisini zorlaştırmaktadır.^{20,25} Anafilaksi durumunda hastaya epinefrin enjeksiyonu uygulanmalıdır, özellikle yaşlı hastalarda intramusküler yöntem tercih edilmelidir.

İlaçlar ilişkili ürtiker dalgalı seyir göstermektedir. İlacın kesilmesinden sonra günler veya haftalar süren yavaş bir düzelme olmaktadır.²⁰ NSAİİ veya asetilsalisilik asite bağlı gelişen ürtiker dakika veya günler içinde ortaya çıkmaktadır. Geriatrik hasta grubunda, ürtiker tedavisinde, bilişsel yan etkileri önlemek açısından yeni nesil, sedatif etkisi düşük, ikinci kuşak antihistaminikler tercih edilmelidir.²⁰ 24 saatten uzun süren veya pigmentasyon bırakan ürtiker mevcutsa ürtikeryal vaskulit veya serum hastalığı benzeri reaksiyon düşünülmelidir. Hastada bakılan kompleman seviyesi düşük ise ilaçla ilişkili nedenlerden ziyade bağ doku hastalıklar aklı gelmelidir. Burada da önce sorumlu ilaç kesilmeli ve ardından antihistaminik, topikal veya sistemik steroidler gibi semptomatik tedavi verilmelidir.²⁰

Yaygın Olmayan ve Şiddetli Kutanöz Advers İlaç Reaksiyonları

İlaç Reaksiyonu ile Eozinofili ve Sistemik Belirtiler ile Eritroderma (DRESS)

Ateş, eozinofili, sistemik semptomlar görülen ve iç organları etkileyen kompleks ilaç döküntüleridir ve kısaca DRESS olarak adlandırılmaktadır. İlaç kullanımından yaklaşık 1-6 hafta sonra görülebilmektedir.²⁰ Ateş, halsizlik, boğaz ağrısı gibi viral üst solunum yolu enfeksiyonlarına benzeyen bir prodrom dönemi görüldükten sonra döküntü başlamaktadır.²⁰ Lenfadenopati, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, tam kan sayımı değerlerinde değişiklikler sık görülmektedir. Yaşlı bireylerde eşlik eden hastalıklar veya fazla ilaç kullanımı olması, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında saptanan bozuklukları derinleştirebilmektedir.²⁰ Hayatı tehdit eden reaksiyonu belirleyen döküntünün şiddeti ve iç organ tutulumunun şiddetidir. Döküntü genelde ekzantamatözdür, bazen eritem ve kabarcıklarla ilerleyebilmektedir. Makülopapüler başladıktan sonra lezyonlar yaygınlaşır ve birleşmeye başlar. Genelde orta yaşta görülmeyle birlikte yaşlı bireylerde morbidite/mortalite nedeniyle hastaneye yatış gerektirmektedir.²⁰ Metabolizma hızının artması, hipoproteinemi, ödem, kas kaybına sebep olan katabolik bir reaksiyona sebep

olması nedeniyle yaşlı bireylerde strese neden olabilen bir ilaç döküntüsüdür.

Bülloz İlaç Reaksiyonları

Fiks İlaç Erüpsiyonu

Fiks ilaç erüpsiyonunda, kişi sorumlu ilaca her maruz kalışında belirli bir bölgede eritemli morumsu endure plakların veya bülloz plakların görüldüğü tekrarlayıcı bir reaksiyon geliştirmektedir. Lezyonlar genelde dudaklar, genital bölge, ekstremitelerde ve mukozalarda ortaya çıkmaktadır.²⁰ Sık tekrarlayan fiks ilaç reaksiyonlarında bir süre sonra yaygın veziküler bir form gelişebilmektedir. Bu durum SJS/TEN ile karışabilmektedir ve birbirlerinden histopatolojik olarak ayırt edilebilmektedir.²⁰ Ancak bu formda mortalite yaşlı hastalarda daha sık saptanmıştır.

İlaç İlişkili Pemfigus

Yaşlı hastalarda ilaç ilişkili pemfigus görülmesi nadir olmasına rağmen dikkate alınması gereken bir tanıdır. Burada pemfigus başlangıcı şüpheli ilaç kullanımından çok süre sonra başlayabileceği için ilaç sorgulanması 6 ay ve öncesini kapsamalıdır. İlaç kaynaklı pemfigus hem pemfigus foliaceus hem de vulgaris benzeri semptomlar gösterebilmektedir (20,26). Mekanizmasına göre yaygın tetikleyiciler arasında yer alan penisilamin, kaptopril gibi tiol ilaçlar genellikle pemfigus foliaceusa yol açar.^{26,27} Aspirin, rifampin gibi fenol grubu ilaçlar keratinositlerden sitokin salınımı ile akantolize neden olurlar. NSAİİ, enalapril gibi tiol/fenol olmayan ilaçlar ise immün yanıtı tetikleyerek pemfigus vulgaris benzeri semptomlara yol açarlar.^{20,26} Tiol kaynaklı reaksiyonlar ilaç kesilmesiyle düzelerken, tiol olmayan vakalar kronik bir seyir izleyebilmektedir.^{20,26} Tedavide sistemik steroidler ve immün baskılayıcı ajanlar kullanılmakta ve yara bakımı uygulanmaktadır. Geriatrik grupta yaş ve eşlik eden komorbit durumlar kötü prognoz faktörleri arasında yer almaktadır.

İlaç İlişkili Bülloz Pemfigoid

İlaça bağlı bülloz pemfigoidin (BP) ilaç kaynaklı BP ve ilaçla tetiklenen BP olarak iki tipi mevcuttur.²⁰ Yaşlı bireylerde BP antijenlerine karşı otoantikör gelişmesi daha sık olmaktadır.²⁸ Yaşlılarda BP'nin daha sık görülme olasılığı daha fazla ilaç kullanmalarına bağlanmaktadır. Nörolojik bozukluklar, psikiyatrik hastalıklar, yatalak olma, diüretik ve antipsikotik kullanımı olması ilaçla ilişkili BP için risk faktörleri arasında yer almaktadır.^{28,29} Yeni nesil diyabet ilaçla-

rı olan dipeptidil-peptidaz-IV inhibitörleri de yaşlı yetişkinlerde ilaç ilişkili BP ile ilişkilendirilmiştir.^{20,28} Yaşlı hasta grubunda yaş ve hastalığın yaygın olmasının sepsis ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür. Tedavide ilk adım ilaç kesilmesi, daha sonra güçlü topikal steroidler ve sistemik steroidler kullanılabilir. Yaşlı hastalarda güçlü topikal steroidlerin, deri atrofi riski ve sistemik yan etkilere sebep olabileceği için uzun süreli kullanımlarından kaçınılması önerilmektedir.^{27,28}

Lineer İmmünoglobulin (Ig) A Bülloz Dermatoz

İlaça bağlı Lineer Ig A Bülloz Dermatozu en sık van-komisine sekonder görülmektedir.³⁰ Yetişkinlikte en sol 60 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. Mukoza ve gözü tutabilmektedir.²⁰ İlaç kesimi tedavi için yeterli olmaktadır.

Stevens-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz

Yaşlı bireylerde görülen en şiddetli ilaç reaksiyonları SJS/TEN spektrumunda yer alan döküntülerdir.^{20,31} Bu döküntülerde mukozal erozyonlar, epidermal nekroz ve deride soyulma görülmektedir. Vücut yüzey alanının %10'undan daha az lezyon mevcut ise SJS, %10-30 arası ise SJS/TEN overlap, %30'undan fazla alan tutulmuşsa TEN kliniği mevcut denilmektedir. Bu döküntüleri, Tzanck yayma veya deri biyopsisi ile stafilokoksik haşlanmış deri sendromu, bülloz lupus, püstüler psoriasis gibi tanılarından ayırt etmek mümkündür.³¹ Bu vakalarda hedef lezyonlar, atipik hedef lezyonları olarak adlandırılmaktadır. Genelde göz tutulumu mevcuttur. Geriatrik hasta grubunda prognozu, etkilenen vücut yüzey alanı, yaş, eşlik eden hastalıklar ve hastalığa bağlı gelişen komplikasyonlara artmış olan duyarlılık belirlemektedir.^{20,31} Bu hastalar mutlaka uzmanlaşmış bir merkezde yatırılarak tedavi edilmelidir. Tedavide intravenöz immünoglobulin (IVIG) kullanımının özellikle daha genç hastalarda mortaliteye fayda sağladığı bazı çalışmalarla gösterilmiştir.³² Yaşlı hastalarda IVIG kullanımına eşlik eden komorbid durumlar nedeniyle dikkat edilmelidir. Bir başka vaka serisinde 65 yaş üstü hastaları da içeren bir grupta etanercept kullanımının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.³²

Püstüler Reaksiyonlar

AGEP, nadir görülen ancak ciddi bir püstüler döküntüdür. Büyük bir çoğunluğu ilaç kaynaklı gelişmek-

tedir ve genelde orta yaş grubunda görülmektedir.³⁴ Yaygın eritematöz makül ve yamaların üzerinde multipl steril püstüller ile karakterize deri döküntüsüdür. Döküntünün yanında ateş, lökositoz, hafif eozinofili gibi sistemik bulgular da görülmektedir.³⁴ Püstüler psoriasis daha yavaş gelişen kronik seyriyle AGEp'ten ayrılmaktadır.²⁰ Genelde yüz ve fleksural bölgelerden başlamaktadır. Tedavi genellikle sorumlu ilaçların hemen kesilmesi gerekir. Yaygın hastalıkta kortikosteroidler kullanılabilir. İyileşme genellikle hızlı gerçekleşir. Prognozu iyi olmasına rağmen yaşlılarda çoklu komorbid durumların olması nedeniyle mortalite ve komplikasyon gelişme riski daha yüksektir.^{20,34}

Purpurik Reaksiyonlar

Antikoagülan Deri Nekrozu

Yaşlılarda deri yaşlanmasına, antikoagülan ve antiplatelet kullanımına bağlı purpurik lezyonlar sık saptanmaktadır. İlaçla ilişkili olan antikoagülan deri nekrozu Warfarin ve Heparin kullanımına bağlı ortaya çıkmaktadır. Warfarin deride yer alan venüllerde mikrovasküler trombozlar oluşturarak hemorajik enfarktüsler yol açmaktadır.³⁵ Genelde yüklenme dozu ile tedavinin başlangıcında ortaya çıkmaktadır. Hassas eritemli plaklar ülserleşebilir veya nekrotik hemorajik büllere dönebilir. Tedavide warfarin kesilip, vitamin K verilir.³⁵ Heparine bağlı deri nekrozu da warfarin gibi, daha çok kadınları etkilemektedir.³⁵ İntravenöz veya subkutan Heparin enjeksiyon alanlarında gelişmektedir.³⁶ Bu tanıyı alan hastalar ömür boyu Heparin kullanamazlar.³⁶ Her iki ilaç reaksiyonu da yaşlılarda daha mortal seyretmektedir.

İlaç Kaynaklı Vaskülit

İlaç kaynaklı vaskülit daha çok küçük damar vaskülit şeklinde görülmektedir.^{20,37} Tipik olarak alt ekstremitelerde palpabl purpura bulunmaktadır. Böbrek, karaciğer, bağırsak gibi iç organ tutulumu görülmektedir. İlaç kaynaklı vaskülitlerde daha çok perinükleer ANCA (p-ANCA) pozitifliği saptanmaktadır.³⁷ Tedavi, ilacın kesilmesi ve lezyonların semptomatik tedavisini içermektedir. Sistemik kortikosteroidler ve immünsüpresyon kullanımı şiddetli vakalarda gerekebilir.

Diğer Nadir Reaksiyonlar

İlaç kaynaklı subakut kutanöz lupus eritematozus (SKLE), daha çok kutanöz belirtiler ile seyreden, kadınlarda daha sık görülen ve yaşlı bireyleri daha

sık etkileyen bir ilaç reaksiyonudur.³⁸ Genelde güneş maruz kalan alanlarda halkasal, diskoid papüller şeklinde görülmektedir.²⁰ En yaygın sebep olan ilaçlar, hidroklorotiazid, diltiazem, verapamil, hidroklorotiazid, terbinafin, ranitidin, leflunomid ve kemoterapötik ilaçlardır.^{20,38} Ayrıca terbinafin, tümör nekroz faktörü-a inhibitörleri, anti-epileptik ilaçlar ve proton pompa inhibitörleri ile de ilişkili bulunmuştur.²⁰ Tedavide sorumlu ilaç kesilmelidir.

Sonuç

Yaşlı bireylerde deri kaynaklı ilaç reaksiyonları, hafif olabileceği gibi, hayatı tehdit edici olaylara da yol açabilmektedir. Yaşlılarda, fizyolojik değişikliklerin ilaç metabolizmasını değiştirmesi, yaşlılık sendromları, polifarmasi ve multikomorbide ilaç reaksiyonu görülme sıklığını arttıran durumlardır. Bu grupta görülen tüm ilaç reaksiyonları erken tanınmalı, ciddiye alınmalı, hızlıca tedavi ve takip edilmelidir. Yaşlılarda ilaç döküntülerinin önlenmesi için gereksiz reçete yazılması ve çoklu ilaç kullanımının azaltılması ve bu konuda tüm hekimlerin eğitilmesi hedeflenmelidir.

Kaynaklar

1. Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Onder G. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med.* 2021 Jun;12(3):463-473.
2. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Feb;57(2):121-6.
3. Manneke CK, Derck FH, de Ridder MA, Man in 't Veld AJ, van derCammen TJ. Adverse drug reactions in elderly patients as contributing factor for hospital admission: cross sectional study. *Br Med J* 1997; 315: 1057-8.
4. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329:15-9.
5. Ray, W. A., Griffin, M. R., & Shorr, R. I. (1990). Adverse Drug Reactions and the Elderly. *Health Affairs*, 9(3), 114-122.
6. Bodur HA. İlaçlara bağlı olarak yaşlılarda sık karşılaşılan advers olaylar. *Turkish Journal of Geriatrics Supplement, Özel Sayı*, 2006 (49-52).
7. S ÜG. İlaç etkileşimleri ve advers ilaç reaksiyonlarına yaklaşım. *ETD.* 2012;51.
8. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-9.
9. Williamson J, Chopim JM. Adverse reactions to prescribed drugs in the elderly. A multicentric investigation. *Age Ageing* 1980;9:73-7.
10. Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as

- cause of admission to a geriatric unit: A prospective study of 1756 patients. *Drug Saf* 2008;31(6):545-56.
11. Malhotra S, Karan RS, Pandhi P, Jain S. Drug related medical emergencies in the elderly: Role of adverse drug reactions and non-compliance. *Postgrad Med J* 2001;77:703-7.
 12. Management Sciences for Health and World Health Organization (2007) Drug and Therapeutics Committee Training Course. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the Rational Pharmaceutical Management Plus Program. Management Sciences for Health, Arlington.
 13. Edwards IR, Aronson JK (2000) Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 356(9237):1255-1259.
 14. Lattanzio F, Landi F, Bustacchini S et al (2012) Geriatric conditions and the risk of adverse drug reactions in older adults: a review. *Drug Saf* 35(Suppl 1):55-61.
 15. Cullinan S, O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S (2016) Use of a frailty index to identify potentially inappropriate prescribing and adverse drug reaction risks in older patients. *Age Ageing* 45(1):115-120.
 16. Davies EA, O'Mahony MS (2015) Adverse drug reactions in special populations—the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 80(4):796-807.
 17. Koçyiğit SE. Geriatrik hastalarda ilaç alerjilerine genel yaklaşım. Bayrak Değirmenci P, editör. *İlaç Alerjileri*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.96-102.
 18. Tangiisuran B, Wright J, Van der Cammen T, Rajkumar C. Adverse drug reactions in elderly: challenges in identification and improving preventative strategies, *Age and Ageing*, Volume 38, Issue 4, July 2009, Pages 358-359.
 19. Brahma DK, Wahlang JB, Marak MD, Sangma MCh. Adverse drug reactions in the elderly. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2013;4(2):91-94.
 20. Young JWS, Shear NH. Cutaneous Drug Reactions in the Elderly. *Drugs Aging*. 2017 Sep;34(9):655-672.
 21. Heng, Y. K., & Lim, Y. L. (2015). Cutaneous adverse drug reactions in the elderly. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 15(4), 300-307.
 22. Sullivan JR, Shear NH. Drug eruptions and other adverse drug effects in aged skin. *Clin Geriatr Med*. 2002 Feb;18(1):21-42.
 23. Epstein JH. Phototoxicity and photoallergy. *Semin Cutan Med Surg*. 1999;18:274-84.
 24. Alley E, Green R, Schuchter L. Cutaneous toxicities of cancer therapy. *Curr Opin Oncol*. 2002;14:212-6.
 25. Ma L, Danoff TM, Borish L. Case fatality and population mortality associated with anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1075-83.
 26. Brenner S, Goldberg I. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol*. 2011;29:455-7.
 27. Korman NJ, Eyre RW, Zone J, Stanley JR. Drug-induced pemphigus: autoantibodies directed against the pemphigus antigen complexes are present in penicillamine and captopril induced pemphigus. *J Invest Dermatol*. 1991;96:273-6.
 28. Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou C. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1133-40.
 29. Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, et al. Drugs associated with bullous pemphigoid: a case-control study. *Arch Dermatol*. 1996;132:272-6.
 30. Fortuna G, Salas-Alanis JC, Guidetti E, Marinkovich MP. A critical reappraisal of the current data on drug-induced linear immunoglobulin A bullous dermatosis: a real and separate nosological entity? *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:988-94.
 31. Chantaphakul H, Sanon T, Klaewsongkram J. Clinical characteristics and treatment outcome of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Exp Ther Med*. 2015;10(2): 519-24.
 32. Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with metaregression of observational studies. *Int J Dermatol*. 2015;54: 108-15.
 33. Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, et al. Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:278-83. doi:10.1016/j.jaad.2014.04.044.
 34. Chang S-L, Huang Y-H, Yang C-H, et al. Clinical manifestations and characteristics of patients with acute generalized exanthematous pustulosis in Asia. *Acta Derm Venereol*. 2008;88:363-5.
 35. Nazarian RM, Van Cott EM, Zembowicz A, Duncan LM. Warfarin-induced skin necrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:325-32.
 36. White PW, Sadd JR, Nensel RE. Thrombotic complications of heparin therapy: including six cases of heparin-induced skin necrosis. *Ann Surg*. 1979;190:595-608.
 37. Radic' M, Martinovic' Kaliterna D, Radic' J. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *Neth J Med*. 2012;70:12-7.
 38. Lowe GC, Lowe G, Henderson CL, et al. A systematic review of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2011;164:465-72.

Geriatrik Hastalarda Bacak Ülserleri

T. Ecem Akçay, D. Deniz Demirseren

Bacak ülserleri, geriatrik popülasyonda yaygın olarak karşılaşılan ve ciddi sağlık sorunlarına yol açan bir durumdur. Bu durum, dünya genelinde sağlık hizmetleri açısından önemli bir maliyet yükü oluşturmaktadır. Altmış beş yaş ve üzeri kişilerde, venöz bacak ülserlerinin rapor edilen insidansı %4-5 kadar yüksektir ve tüm bacak ülserlerinin yaklaşık %85'i venöz hastalıkla ilişkilidir.¹ Alttı yatan başlıca durumlar arasında yaş ilişkili artmış olan kronik venöz yetersizlik, periferik arteriyel hastalık, periferik nöropati, konnektif doku hastalıkları, otoimmün hastalıklar, azalmış mobilite ve diyabetes mellitus yer almaktadır. Ayrıca, geriatrik hastalarda enfeksiyon, selülit, iskemi, gangren ve amputasyon gibi komplikasyonlarda da artmış risk mevcuttur.²

Kronik bacak ülserleri, sıklıkla diz altında yerleşen, 6 haftalık bir periyot içinde iyileşmeyen, kronik açık yaralardır. Çoğu bacak ülseri venöz yetmezliğe, arteriyel hastalığa, nöropatiye veya bu faktörlerin bir kombinasyonuna sekonderdir. Bacak ülserlerinin en sık görülen üç tipi; venöz, arteriyel ve nöropatik ülserlerdir.²

Yapılan çalışmalarda bacak ülserli hastaların, aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, yaşam kalitelerinde belirgin bir azalma olduğu görülmüştür.³ Bunun en önemli nedeni ülser ağrısı olmakla birlikte ağrı, aynı zamanda günlük hareketlerde kısıtlanma ve uyku bozukluklarına da neden olmaktadır.⁴ Ayrıca ülserli bacakta gelişen kaşıntı, koku ve bacaklardaki ödem de hastaların yaşamını etkilemektedir.^{5,6}

Venöz Ülserler

Venöz ülserler, geriatrik popülasyonda görülen kronik bacak ülserlerinin en sık nedenidir.² Kronik venöz hastalık, yetişkinlerde sık görülen bir sorundur ve prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Kronik venöz hastalık için risk faktörleri arasında aile öyküsü, yaş, kadın cinsiyet, boy, obezite, önceden geçirilmiş bacak yaralanmaları, derin ven trombozu, flebit ve uzun süreli ayakta durma yer almaktadır. Venöz hipertansiyon ve venöz yetmezlik, kronik bacak ülserlerinin en yaygın nedenidir.^{2,5,7} Yaygınlıkları ve kroniklikleri nedeniyle, Amerika Birleşik Devletinde yılda yaklaşık 3 milyar dolar civarında sağlık bakım maliyeti oluşturdukları tahmin edilmektedir.⁷

İleri yaş erişkinlerde görülen yaşla ilişkili risk faktörleri; endotelyal disfonksiyon, immobilité ve düşkünlük yer almaktadır. Endotelyal disfonksiyon; yaşla birlikte azalmış vazodilatasyon kapasitesi, artmış protrombotik çevre ve azalmış antikoagülan özelliklerden kaynaklanır. Benzer şekilde immobilité de venöz hemodinamide bozukluğa yol açarak venöz ülser riskini artırır.²

Patogenez

Alt ekstremitelerde venöz sistem; yüzeysel venler, derin damarlar, yüzeysel ve derin sistemleri birbirine bağlayan perforatör veya kommunikan damarlardan oluşan birbirine bağlı bir ağdan meydana gelir. Yüzeysel, kommunikan ve derin damarlar boyunca, tek

yönlü çift kanatlı valfler derin sisteme doğru tek yönlü akışı sağlar, böylece kanın baş yönünde akmasına izin verilir ve geri akışı önlenir.^{7,8}

Kanı bacadan kalbe doğru yönlendiren şey öncelikle baldır kaslarının kasılmasıdır. Ayakta durma sırasında bacak kasları gevşer, bacaklardaki venöz basınç 80 ila 90 mmHg'e kadar ulaşabilir. Yürürken olduğu gibi baldır kası kasıldığında, derin bacak damarlarındaki basınç geçici olarak artar ve kanı kalbe doğru iter. Derin sistemdeki basınç arttığında, valfler kapanarak yüzeysel sisteme doğru geri akışı ve yüksek basıncın iletimini önler. Derin sistem boşaldığında, derin ven basıncı aniden 30 mmHg'nin altına düşer ve valfler açılarak yüzeysel sistemden derin sisteme akış sağlanır. Ancak, etkin valflerin yokluğunda, venöz basınçta bacak hareketleriyle oluşan azalma belirgin hale gelir ve baldır kaslarının kasılmasıyla derin toplardamarlarda oluşan yüksek basınçlar, yüzeysel venöz sistem ve cilt içindeki mikrodolaşıma iletilir. Kronik venöz hastalıkta tipik klinik tabloyu oluşturan ve venöz hipertansiyon/venöz yetmezlik olarak adlandırılan durum, bu uzun süreli artmış venöz basınçtır.⁷⁻⁹

Çoğu venöz hipertansiyonlu hastada, primer (konjenital) veya derin ven trombozları ve tekrarlayan travmalara sekonder olarak gelişen yetersiz valflerin neden olduğu reflü görülür. Venöz hipertansiyonun diğer nedenleri: venöz obstrüksiyon, obezite veya bacak hareketsizliği nedeniyle baldır kas pompasının bozulması yer almaktadır.^{7,8}

Venöz yetmezliğin hangi mekanizma ile ülse-rasyona neden olduğu hala tam olarak bilinmemekle birlikte birkaç hipotez öne sürülmektedir. Bunlardan ilki venöz yetmezliğin gerilmiş olan dermal kapillerlerden fibrinojen kaçağına yol açtığı ve bu fibrinojenlerin kapiller etrafında birikerek çevre dokuya oksijen ve diğer besinlerin geçişini engelleyen 'fibrin kelepçe'lerini meydana getirerek ülser oluşumuna yol açtığıdır. Diğer bir teori ise büyüme faktörlerinin, albümin ve alfa 2-makroglobulin gibi damar dışına çıkmış makromoleküller ve fibrinojen tarafından yakalanarak, bu faktörlerin doku onarımında almasını engellediğini öne sürmektedir. Üçüncü teori ise lökositlerin vasküler endoteliuma yapıştığını ileri süren 'beyaz küre yakalanması' teorisidir. Burada kollajenaz, serbest radikaller ve tümör nekroz faktör gibi mediyatörler salınarak doku iskemisi ve vasküler hasara yol açmaktadır.⁷

Klinik Özellikler

Venöz ülserler, tek veya çok sayıda olabilir ve non-venöz ülserlere göre daha büyük olup, bacağın tüm çevresinde görülebilmektedir. Yaklaşık %95'i safen venin uzun dalının en yüzeysel olduğu alanda, alt orta baldırdan medial malleolun hemen altına kadar uzanan bacağın 'tozluk' bölgesinde yerleşir.^{2,5,7} Venöz ülserler tekraralama eğilimindedir, bazen ağrılıdır ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri vardır. Çoğunlukla düzensiz şekilli, sığ derinlikte, düz veya eğimli kenara sahiptirler. Ülser tabanı kaldırıldığında sıklıkla sağlıklı kırmızı bir granülasyon dokusu zemini ve sarı fibrinöz bir eksuda ile kaplı halde görülür.⁷

Hastalar sıklıkla ayakta durmakla ilişkili ve gün sonunda kötüleşen ekstremitelerin ağırlığı, ağrı ve şişlikten yakınır. Ödem semptomları sıklıkla ekstremiteler eleasyonu geriler. Çevre deride, sarıdan kırmızı kahverengine kadar değişen renk değişimi, peteşiler ve variköz venler görülebilmekle birlikte pullanma, kızarıklık ve kabuklanma ile giden venöz staz dermatiti neredeyse her zaman görülmektedir. Kronik venöz ülser hastalarında çok çeşitli topikal tedavilere karşı gelişen alerjik kontakt dermatite de sıkça rastlanmaktadır.⁷ Lipodermatoskleroz, yaygın görülen bir bulgudur. Akut dönemde sıcak, hassas ve diffüz eritem şeklinde başlar ve bu durum selülit ya da eritema nodosum olarak yanlış tanı alabilir. Kronik dönemde ise fibröz hal almış subkutan dokular nedeniyle deri sert ve endüredir. Kronik venöz obstrüksiyon sonucu bacak proksimalinde ödem, ve bacak distalinin subkutan yağ kaybı ve fibrozis nedeniyle konstrikte olmasıyla 'ters dönmüş şampanya şişesi' görünümü ortaya çıkar.⁷

Atrofi blanş (livedoid vaskülit /vaskülopati), sıklıkla perifer yerleşimli telenjektazilerin eşlik ettiği fildişi beyazı atrofik skleroz plakları ve bunları çevreleyen kahverengi diskolorasyon şeklinde ortaya çıkar. Kronik venöz yetmezlikli hastaların yaklaşık %40'ında görülmektedir. Buna ek olarak, küçük olanların çoğunlukla hemorajik kurutla kaplı olduğu değişik büyüklüklerde ağrılı ülserasyonlar bulunabilir.⁷

Lenfödem, ekstremiteler dokular içinde lenf sıvısı birikimi anlamına gelir. Normal bir bacadaki lenfatik kanallar, venöz kan damarlarına paralel uzanırlar ve selülit gibi enfeksiyonlara veya venöz ülserlere bağlı oluşan tekrarlayıcı doku hasarıyla birlikte yetersiz hale gelip dilate olurlar. Venöz hiper-

tansiyon, lenfödemle eş zamanlı olarak görülebilir ve bazen klinik olarak birbirinden ayrı edilemeyebilir.⁷

Yapılan çalışmalarda, on iki haftalık tedaviye yanıt vermeyen venöz bacak ülserlerinde, yara iyileşmesindeki gecikmenin, artmış ülser boyutu, eksudasyon, baldır çapı ve ülser süresiyle ilişkili olduğu bulunmuştur.^{2,10}

ARTERİYEL ÜLSERLER

Arteriyel ülser predizpozisyonunu en çok arttıran durum periferik arteriyel hastalıktır. Diğer risk faktörleri ateroskleroz, diyabet, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyondur.² Kırk beş yaş üstünde periferik arter hastalığı prevalansı yaklaşık %10'dur. Periferik arteriyel hastalık için majör risk faktörleri; 40 yaş üzerinde olmak, sigara içmek ve diyabet iken, hiperlipidemi, hipertansiyon, hiperhomosisteinemi, erkek cinsiyet ve sedanter yaşam gibi diğer önemli risk faktörleri de mevcuttur.⁷ Geriatrik hastalarda alt ekstremitte periferik arteriyel hastalığında kan akımını kısıtlayan faktörler: yaş, ateroskleroz, diyabet, yatağa bağımlı olmak ve bağımlılığın süresi ile ilişkili bulunmuştur.²

Patogenez

Arteriyel hastalıkta biriken kolesterol plakları, hücreler, matriks fibrilleri ve doku kalıntılarının sonucu olarak arteriyel lümeninde ilerleyici daralma görülür. Yetersiz arteriyel kan akımı veya tromboz, doku iskemisine, nekroza ve son olarak ülserasyona yol açar.⁷ Arteriyel bacak ülserlerinin diğer sebepleri arasında, kolesterol embolisi, Raynaud gibi vazospastik hastalıklar, travma, hipotermi, vaskülit, tromboanjit ve orak hücreli anemiye sekonder olarak gelişen trombotik ataklar yer almaktadır.^{2,5-7}

Klinik Özellikler

Periferik arter hastalığı olan hastalarda yürüme sonucu tek veya her iki bacakta gelişen, primer olarak baldırları etkileyen kladikasyon görülür. Ağrı dinlenme ile geçer. İleri hastalıkta hastalar dinlenme ağrısından yakınabilir ve bacaklarını belirli bir pozisyonda tutmaya eğilimli olabilir. Periferik nabızlar zayıftır ve kapiller geri doluş zamanı yavaştır (> 3-4 sn). Ekstremitelerde pozisyon değişikliği sonucunda renk değişikliği oluşması iskemiyi gösterir. (Örn. iskemik bacak 45 derece açı ile eleve edildiğinde solukluk meydana gelir). Bacak belirli bir pozisyona getirilir getirilmez 10-15 sn'den uzun süren rubor meydana gelir ve ayaklardan başlayarak proksimale

doğru yayılır. Arteriyel yetmezlik şiddetiyle korele olarak kızarıklığın yoğunluğu, yayılımı ve venöz dönüş zamanının da arttığı düşünülmektedir.⁷

Arteriyel ülser ağrısı şiddetlidir ve geçirilmesi zordur. Genellikle nosiseptif ve nöropatik ağrının bir kombinasyonu olarak ortaya çıkar.² Ülserler, genelde ayak parmakları ve ayak bileği gibi kemik çıkıntılarında görülmekle birlikte, herhangi bir basınç veya travma alanında da görülebilir ve sıklıkla minör travmalardan sonra gelişir.^{2,7} Şekilleri genelde travmatik basıncın ana hatlarını izler. Tipik olarak yuvarlaktır, keskin sınırları vardır ve hiç granülasyon dokusu yoktur veya çok az vardır. Yara tabanı kuru ve nekrotik debris ile kaplı olabilir. Ülser derinleştiğinde, derin dokular ve tendonlar da bu olaya maruz kalabilir. Çevre deri normal görünebilir veya kuru, soğuk, parlak ve kılsız olabilir. Subkutanöz doku kaybı, kas yıkımı görülebilir ve baldır alt bölümüyle aynı zamanda ayaklarda atrofik deri bulunabilir. Ayak tırnakları kalınlaşabilir. Femoral arter ve distal damarlar üzerinde yaralar belirebilir ve periferik nabızlar azalabilir veya kaybolabilir.⁷ Bu ülserlerin iyileşmesi özellikle iskemik alana kan akışını arttıracak prosedürlerin olmaması halinde oldukça zordur.²

Ayak bileği kol basıncı indeksi (ankle- brachial pressure index, ABI), ayak bileği sistolik basıncının, her iki kol brakial arterlerinden elde edilen iki sistolik basınç ölçümünden yüksek olanına bölünerek hesaplanır. Arteriyel oklüziv hastalığın olmadığı durumda ayak bileği basıncı kol bileği basıncına eşit olmalıdır.¹¹ ABI değeri 1 veya 1'den biraz yüksek olması durumunda normal kabul edilir, bu hastalarda egzersizle birlikte ortaya çıkan kladikasyon görülebilir. Eğer ABI değeri 0,5'ten küçük ise şiddetli obstrüktif oklüziv hastalık olduğu anlamına gelir, bu hastaların çoğunda istirahatatta ağrı mevcuttur. Diyabetli hastalarda ve kalsifiye damarları olanlarda ABI değeri yanlış yönlendirebilecek kadar yüksek çıkarak yanıltıcı olabilir. Gerektiğinde arteriyel oklüziv hastalığın varlığı, yerleşim yeri ve şiddetini tanımlamak için doppler segmental basınçları kullanılabilir. Yetersiz arteriyel kan akımı bulgusu olan hastalar damar cerrahisine başvurmalıdır.⁷

NÖROPATİK VE DİYABETİK ÜLSERLER

Nöropatik ayak ülserlerinin en sık sebebi diyabetir. Non-travmatik alt ekstremitte ampütasyonlarının majör nedeni iyileşmeyen diyabetik ayak ülserleridir.^{7,12} Risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, 10 yıldan fazla uzun süredir diyabetli olmak, kötü glukoz

kontrolü ve ilişkili kardiyovasküler, retinal veya renal komplikasyonlar yer almaktadır.⁷ Yapılan son çalışmalarında diyabetli hastalarda ilerleyen zamanlarda diyabetik ayak ülseri gelişim riskinin yaklaşık %15-25 olduğu bulunmuştur. Diyabetik hastalarda hipertansiyon ve sigara kullanım sıklığının ayak ülseri gelişmiş hastalarda gelişmemiş olanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.²

Nöropatik ayak ülserleri ile ilişkili diğer periferik nöropati sebepleri; spinal kord lezyonları, spina bifida, alkol kötüye kullanımı, medikasyonlar ve lepradır.⁷ Nöropati ve periferik vasküler hastalık, nöropatik ülserlerin gelişiminde en önemli etiyolojik faktörlerdir.⁷ Periferik arteriyel hastalık ve mikrovasküler bozukluğun olması diyabetli hastalarda vasküler iskemi, doku yıkımı ve ülser gelişimine neden olan faktörlerdir.²

Ayak lezyonu olan diyabetik hastaların %80'inden fazlasında distal simetrik nöropati vardır. Diyabetli hastalarda nefropati ve nöropati gelişiminin, HbA1c değerinin 9'un üzerinde olması ile ilintili olduğu bilinmektedir. Nöropati, koruyucu ağrı hissinin kaybına ve motor disfonksiyonla birlikte ayak deformitelerine neden olur. Ayak ekstrensek kasları atrofiye uğrayarak, intrensek kaslarda aşırı güçle birlikte kemik çıkıntılar üzerindeki deriyi ülserasyona yatkın hale getirir. Ağrı hissinin kaybolmasıyla birlikte kemik çıkıntılar, artmış basınç, makaslama ve sürtünme şeklinde tekrarlayıcı travmalara maruz kalır. Ayak parmakları, topuklar ve metatars başlarını örten plantar yüzeyler ülserasyon gelişimi açısından risk altında olmalarına rağmen bu bölgeler ülsere olan alanlar arasında sonlarda yer alır.

Otonomik nöropati, fissür ve kallusların gelişmesine eğilimli kuru ve kırılabilir deriyi yol açan ayak hipohidrozyondan sorumludur. Büyüme faktörü ve sitokin aktivitesi yanı sıra kollajen sentezi de anormal olduğu için diyabetik hastalarda yara iyileşmesi de bozulmuştur.⁷ Aynı zamanda azalmış kan akımı ve oksijenizasyon da diyabetik ülserlerin geç iyileşmesinde majör nedenlerdendir. Ülser lokalizasyonu da iyileşme süresini etkilemektedir, örneğin topukta yerleşen ülserler en uzun sürede iyileşir.^{2,13} Geriatrik hastalarda sık görülen malnutrisyon da ülser iyileşme hızını negatif yönde etkileyen faktörlerden biridir.² HbA1c değerinin 12'nin üzerinde olduğu durumlarda kemotaksis, adherens, fagositoz ve intersellüler bakterisidal aktivite gibi lökositik fonksiyonlar bozularak hastayı enfeksiyonlara yatkın hale getirir.⁷

Klinik Özellikler

Nöropatik Ülserler

Nöropatik ülserli hastalar yanma, uyuşukluk, kaşıntı, iğne batır tarzda ağrı veya distal ekstremitelerin parestezisinden yakınabilir, fakat ülserin kendisi tipik olarak asemptomatiktir. Klasik yerleşim yerleri 1. ve 5. metatars başlarını örten plantar yüzey, ayak başparmağının plantar yüzeyi ve topuk gibi basınç noktalarıdır. Çoğunlukla zımbayla delinmiş görünümündedir ve beraberinde kalın bir kallus dokusu ülseri çevreler. Otonomik bozulmadan kaynaklı hipohidrozy veya anhidroza sekonder olarak çevre deride kuruluk ve fissürler bulunur. Motor nöropati ayağın ince intrensek kaslarını etkilediği için ekstrensek kasların dominant hale geçmesi, dikilmiş ayak parmaklarına ve belirgin metatarsal başlara yol açar. Ayağın koruyucu yağ yastıkçıklarının distorsiyonu, plantar yüzeyde basınç artışına yol açarak ülserasyon riskini artırır.^{2,5,7}

DİYABETİK ÜLSERLER

Diyabetik ayak ülserlerinin gelişmesinde nöropati ve periferik arter hastalığı en önemli etiyolojik faktörlerdir. Diyabetli hastalarda sensoriyel nöropati tespiti için Semmes-Weinstein monofilaman testi uygulanır. Arterlerin kalsifikasyonu nedeniyle diyabetik hastalarda nabız muayenesi daha az güvenilirdir. Klodikasyon, solukluk, rubor, gecikmiş kapiller dolulum, parlak atrofik deri, kalınlaşmış ayak tırnakları ve kıl kaybı varlığında aterosklerozdan söz edilir ve kötü perfüzyonu gösterir. Diyabetli hastalarda büyük damarlar da etkilenmektedir. Ateroskleroz ve oklüzyon en sık tibial ve peroneal damarlarda belirgin, popliteal nabızlar iyi alınabilir. Non-invaziv vasküler çalışmalar diyabetli hastalarda arteriyel hastalığın şiddeti ve kalsifikasyonlar nedeniyle sıklıkla önemsenmezler. Konvansiyonel kontrast arteriyografi rutin olarak uygulanırken, iskemik hastalıktan şüphelenildiğinde manyetik rezonans (MR) anjiyografi ve kontrast bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi alternatif non-invaziv yöntemlerdir.⁷

LABORATUVAR İNCELEMELERİ

Rutin tam kan sayımı: enfeksiyon, anemi ve polisitemi tanısında yardımcı olabilir. Diyabeti dışlamak için glukoz, HbA1c seviyeleri ve idrar tetkiki yapılabilir. Yara iyileşmesini etkileyen besinsel yetersizlikleri ortaya çıkarmak için serum albümini, transferrin,

ferritin, A vitamini, C vitamini ve çinko gibi eser elementlerin ölçümü yapılabilir. Yararlı olabilecek diğer laboratuvar testleri arasında eritrosit sedimentasyon hızı, protein C ve S, anti-trombin-III-III ölçümleri ve lupus antikoagülanı, anti-nükleer, anti-kardiyolipin ve anti beta-2 glikoprotein antikoları, aktif protein C, faktör V Leiden mutasyonu direnci, kriyoglobülin, kriyofibrinojen, romatid faktör ve hepatit B veya C gibi viral enfeksiyonların taranması vardır. Bu son önerilen tetkikler, biyopsi örneği vaskülit veya yumuşak trombüsleri gösterdiği zaman en yararlıdır ve hiperkoagübilitenin incelenmesi için gereken yaklaşımlardır.⁷

Bakteriyel kültür ve sensitivitelere, selülit ve sepsisli hastalardaki antibiyotik tedavisi için gerekli olabilir. Kolonizasyon ve enfeksiyonu birbirinden ayırt etmek amacıyla kültür için doku örneği alınmalıdır. Bunun için ülser biyopsisi veya küretaj yapılabilir. Eğer ülser 3 ay süren tedaviye rağmen iyileşme göstermemişse, mikobakteriyel ve fungal kültürler için doku örneği alınmalıdır.⁷

Histolojik inceleme malignite, vaskülit veya pan-nikülitin dışlanmasına yardımcı olur. Ülser kenarı ve yatağını içeren derin kama tarzı biyopsiler tercih edilir. Ancak, bu mümkün değilse örnekleme hatasından kaçınmak için biyopsi örnekleri birkaç yerden alınmalıdır. Kronik bacak ülserli hastalarda çoğunlukla süperimpoze kontakt dermatit vardır ve bundan şüphelenildiğinde bu hastalara mutlaka yama testi uygulanmalıdır. Sıklıkla suçlanan allerjenler neomisin, basitrasin gibi topikal antibakteriyel ajanlar ve lanolin, parabenler gibi koruyuculardır.⁷

Renkli doppler tarama gibi non-invaziv vasküler çalışmalar, yüzeysel kommunikan ve derin venöz sistemler hakkında bilgi sağlamakla birlikte, arteriyel sistemler hakkında da bilgi verir. Fotofletismografi ve hava fletismografisi daha az kullanılan non-invaziv yöntemlerden olup venöz reflünün derecesini ve baldır kas pompasının yeterliliğini ölçer. Venografi gibi invaziv yöntemler nadiren damar cerrahisinden önce inceleme yöntemi olarak kullanılabilir. Osteomyelitten şüpheleniliyorsa düz radyografi çekilebilir, fakat özellikle erken osteomyelit için duyarsızdır. Ek ileri tetkik olarak, üç fazlı kemik taraması, manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntüleme kullanılabilir.⁷

TEDAVİ

Geriatrik hastalarda ciltte yaşlanma, mobilitenin azlığı, günlük aktiviteleri yerine getirememesi, nutrisyonel

ve emosyonel desteğin yokluğu ve multipl komorbiditeler iyileşmeyen ülserlere yol açan faktörlerdir. Ülser rekürrensini önlemek için yaşam tarzı değişiklikleri, dengeli beslenme, sigaranın bırakılması ve düzenli fiziksel aktivite önemlidir.^{12,13} Bu nedenle geriatrik hastalarda kronik ülserlere yaklaşım bütüncül ve multidisipliner olmalıdır. Tedavinin amacı semptomların kontrolü, komplikasyonların önlenmesi ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır. Tedavide gecikme hastalığın ilerlemesine neden olduğu için ülserlere erken tanı koymak oldukça önemlidir.²

Tedavi yöntemine karar vermeden önce hastalardan ülserin gelişimi ve şikayetleri hakkında detaylı bilgi alınmalı, dikkatli bir şekilde ülser ve çevreyen derinin muayenesi yapılmalı (boyutu, şekili ve görünümü) ve gerekli durumlarda vasküler durumu değerlendirmek için doppler ultrason gibi vasküler çalışmalar yapılmalıdır.⁵

Venöz Ülserler

Tedavinin primer rolü venöz hipertansiyonun etkilerini en aza indirmektir ki bunun için en basit yöntem, bacakların kalp seviyesinin üzerinde olacak şekilde elevasyonudur. Ancak elevasyon her zaman kompresyon tedavisi ile kombine edilmelidir. Kompresyon aygıtları: çoraplar, bandajlar (çok katmanlı ve Unna botu), ortotikler ve pnömotik kompresyonu içerir. Arteriyel okluziv hastalığı dışlamak için ABI'yi ölçmek önemlidir. ABI değeri 0,8'den küçük ise arteriyel hastalık varlığını işaret eder ve kompresyon uygulamaları çok dikkatli olunmalıdır. ABI değeri 0,5'ten küçük olan hastalarda kompresyon kontraendikedir. Düşük ABI değerli hastalar bir damar cerrahisi tarafından değerlendirilmelidir. Hastanın diyabetik olup olmaması da önemlidir çünkü ABI değeri bu hastalarda hatalı olabilir.⁷

Dereceli devamlı kompresyon, yüzeysel venöz sistemdeki basıncı azaltır ve kalbe olan venöz dönüşü artırır. Kapiller ve doku arasındaki basınç farkı azalır, böylece ödem geriler.¹⁴ Kompresyon için non-elastik ya da elastik sistemler kullanılabilir. Non-elastik bandajlar çoğunlukla destek sistemi olarak görev alır, kas kontraksiyonu ile yüksek basınç ve dinlenme sırasında minimal basınç sağlar. Etkili olmaları için kas aktivitesine ihtiyaç duyduklarından ayaktan tedavi görmeyen hastalarda tercih edilmezler. Non-elastik bandajların prototipi olan Unna botu, nemli ve çinko emdirilmiş bir yakı bandajıdır. Unna botu yanlış uygulandığında anormal basınçlar yaratarak dolaşım bozukluğu, deri nekrozu, yeni ülserasyon veya gang-

rene neden olabilir. Çok katmanlı elastik kompresyon bandajları diğer bir alternatiftir. Uygulanan basınç miktarına bağlı olarak üç çeşit elastik bandaj vardır.

Kompresyon çorabı uygulayamayan hastalarda çok sayıda ayarlanabilir velcro bantlı bacak ortotifi yararlı olabilir. Ödemleri konvansiyonel kompresyon bantlarına veya çoraplara yanıt vermeyen hastalarda intermittan pnömotik kompresyon bantları kullanılabilir. Hastalar ülser rekürrensini önlemek adına, hayatlarının geri kalanı boyunca dereceli kompresyon çorapları kullanmaları için teşvik edilmelidir.

Ayak bileği kompresyon miktarını temel alan, dört sınıf dereceli kompresyon çorabı mevcuttur.^{2,7,8,15} Yapılan çalışmalarda kompresyonla ayak bileğindeki basıncın 40 mmHg olduğu durumda tedavinin en etkili olduğu gösterilmiştir.⁵ Çorapların elastisitesi, giyme ve yıkama sonucunda azaldığı için 6 ayda bir değiştirilmelidir. Kompresyon tedavisine uyum sağlamış hastalarda azalmış rekürrens oranı ve belirgin ülser iyileşme hızları olduğu görülmüştür.⁷

Topikal Tedavi

Yara örtüleri: Hava maruziyeti ile karşılaştırıldığında nemli bir ortam iyileşmeyi hızlandırır. Yara örtüleri semi-okluziv özellikte olup yaradan atılan buharı veya direne olan sıvıyı tutar, böylece nemli bir ortam oluşturarak yara iyileşmesine katkı sağlar. Beş temel tip okluziv örtü mevcut olup, bunlar: hidrojel, alginatlar, hidrokolloidler, köpükler ve filmleri içerir. Farklı ülserlerin özelliklerine uygun olarak spesifik örtü seçimi yapılmalıdır.⁷

Kimyasal ve mekanik debridman: Standart venöz ülser bakımı, iyi granülasyon dokusu oluşumuna fırsat vermek için yapılan nekrotik ve fibrinöz dokuların debridmanını ve reepitelizasyonunu kapsamaktadır. Enzimatik debridmanda kullanılan ajanlar kollajenaz ve papaindir. Mekanik debridman en sık cerrahi aletler kullanılarak ya da serum fizyolojikli ıslak-nemli örtüler kullanılarak yapılır. Keskin yapılan debridmanın, venöz ülser iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir.⁷

Antiseptikler ve antibiyotikler: Açık yaralar için klorheksidin, povidin-iyot, asetik asit ve sodyum hipoklorit önerilmez, çünkü bunlar sitotoksiktir ve epitelizasyonu bozar. Neomisin, polimiksin B, basitrasin ve gentamisin gibi bazı topikal antibiyotikler kontakt dermatite nadiren de anafilaksiye neden olabilir. Mupirosin ve topikal eritromisin nadiren duyarlanmaya

yol açar. Metranidazol jel, yaralardaki kokuyu önlemek için kullanılabilir. Kontrollü salınlı gümüş örtüler, metisiline dirençli *Stafilococcus aureus*, *Candida albicans* ve *Pseudomans aeruginosa* gibi patojenlere karşı etkili antibakteriyel bariyer sağlar.⁷

Topikal kortikosteroidler: Venöz (staz) dermatiti; kompresyon, nemlendiriciler ve topikal kortikosteroidlerin kısa süreli kullanımı ile iyileşebilir. Bu tedaviden sonra haftada sık aralıklarla kullanılan %2,5'lük hidrokortizon krem idame tedavisinde kullanılabilir. Eğer sızıntılı bir akut dermatit varsa, açık yaş pansuman yararlı olabilir.⁷

Sistemik Tedavi

Antibiyotikler: Selülit veya sistemik enfeksiyon kanıtı bulunmayan komplike olmamış venöz ülserler antibiyotik tedavisinden fayda görmez. Her bir gram doku içinde 10⁵'den fazla bakteri bulunması yara iyileşmesini geciktirmektedir ve bu durumda sistemik antibiyotik tedavisi düşünülmelidir. Kronik bacak ülserlerinde en sık izole edilen mikroorganizmalar *Stafilococcus aureus*, *Pseudomans aeruginosa* ve enterobakterilerdir.

Pentoksifilin: Fibrinolitik ve antitrombotik aktivitelere sahip olan bir ksantin derivativesidir. Tam etki mekanizması bilinmemekle birlikte vasküler endotele lökosit adezyonunu azalttığı ve lenfositler tarafından TNF-alfa yapımını azalttığı gösterilmiştir. Günde üç kez 800 mg verildiğinde venöz ülserin iyileşme oranını hızlandırdığı bulunmuştur.

Anabolik steroidler: Fibrinolitik özelliği olan anabolik steroidler özellikle stanozolol, akut ve kronik lipodermatoskleroz tedavisinin yanı sıra kriyofibrinojeminin neden olduğu bacak ülserlerinin tedavisinde de etkili olabilmektedir. Ancak, venöz ülserlerin iyileşme hızı üzerine bir etkisi olduğu gösterilememiştir.

Fiziksel modaliteler: Yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla kullanılan fiziksel modaliteler arasında hiperbarik oksijen, kızılötesi ışık, ultraviyole ışık, ultrason ve lazer yer almaktadır. Ancak bu tedavi yöntemlerinin etkinliği yeterince kanıtlanamamış olduğundan, rutin adjuvan tedavi olarak önerilmemektedir.⁷

Vakum yardımcı kapama tedavisi (Vacuum asisted closure therapy, VAC): Özellikle kronik iyileşme-

yen ülserlerde, iyileşmeyi hızlandırmak, hastanın morbiditesini ve hastanede kalış süresini kısaltmak için etkilidir. Nemli bir ortam sağlama, kan akımını arttırma, eksudasyonu uzaklaştırma, granülasyon dokusunun oluşumunu destekleme, enfeksiyon riskini azaltma ve mekanik basınç uygulama gibi etkileriyle yara iyileşmesini hızlandırır.⁵

Cerrahi tedavi: Cerrahi seçenekler arasında pinch greftler, split-kalınlık deri greftleri ve mühendislik ürünü deri yapıları ile greftler bulunmaktadır. Safen ven cerrahisi, saf yüzeyel ven yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir ve derin venler yeterli olduğunda venöz ülser rekürrens oranını azalttığı gösterilmiştir. Ancak cerrahi işlemin büyüklüğü kendisinin yaygın kullanılmasını sınırlamaktadır.⁷

Arteriyel Ülserler

Tedavinin ana amacı, yeniden yeterli bir arteriyel kan akımı sağlamaktır. Hastalar muayene edilmeleri ve anjiyoplasti veya bypass cerrahisi ile revaskülarizasyon sağlanması açısından bir damar cerrahine başvurulmalıdır. Hastalara düşük kolestrollü beslenme, sigara kullanımını azaltma veya kesme, kilo verme önerilmeli ve hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi katkıda bulunan faktörlerin kontrolü sağlanmalıdır. Lipid düşürücü ilaçlar ve antitrombositler ilaçlar reçete edilebilirler. Egzersiz kollaterallerin oluşmasını teşvik eder. Yatak başının 10-15 cm yükseltilmesi arteriyel kan akımını düzeltir.

Aspirin, periferik arteriyel hastalığı olan hastalarda iskemik olayların önlenmesinde primer antitrombositler ilaç olarak önerilmektedir. Adenozin difosfatın indüklediği trombosit agregasyon inhibitörü olan klopidogrel'in de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı vardır ve aspirinden daha etkili olabilir. Fosfodiesteraz-II inhibitörü olan silostazol'un ağrısız ve maksimal yürüme bandı mesafeleri sağladığı bulunmuştur.⁷

Bunlara ek olarak, yeterli ağrı kontrolü sağlamak, ekstremiteleri sıcak tutmak ve iyi lokal yara bakımı oldukça önemlidir. Revaskülarizasyona rağmen yavaş iyileşen veya bu işlem için aday olmayan hastalarda hiperbarik oksijen tedavisi kullanılabilir.⁷

Nöropatik ve Diyabetik Ülserler

Tedavide; agresif debridman, ilişkili arteriyel hastalığın tedavisi, basıncın düşürülmesi, gerektiğinde alt ekstremitte dolaşımının onarılması ve enfeksiyonun

değerlendirilmesi önemlidir. Diyabetik hastalarda ülserasyon ve amputasyon riski, eğitim ve koruyucu önlemler ile üçte iki oranda azaltılabilir. Çoğu diyabetik ayak ülserlerinin nedeni tekrarlayıcı travmadır. Bu hastalar için yara yerinde basıncı azaltırken ambulasyona izin veren ortotik cihazlar kullanılabilir. Küçük ve sığ ülserler, keçeli köpük örtülerle tedavi edilebilir. Ambulatuvar hastalarda, nöropatik ülserler için tam temas alçısı sıkça kullanılır. Ayak deformiteli diyabetik hastalar, deformitelere uyan ve yastıklama imkanı sağlayan nöropatik ayakkabılara ihtiyaç duyar.⁷

Kalluslar lokal basıncı arttırılabilir. Bu nedenle ülser tedavisi; devitalize doku ve onu çevreleyen kallsun agresif debridmanı, steril örtü uygulaması ve sık aralıklarla muayeneyi kapsar.⁷

Amerikan Diyabet Derneği tarafından önerilen standart bakım, günde iki ya da üç kez değiştirilmesi gereken serum fizyolojik ile ıslatılmış gazlı bez uygulamasıdır. Bunun yanı sıra yara örtüleri kullanılabilir. Nekrotik dokuları uzaklaştırmak için kimyasal veya mekanik debridman uygulanabilir.⁷

Büyüme faktörlerinden, topikal bir rekombinan insan trombosit kaynaklı büyüme faktörü olan bekaplermin, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından diyabetik/nöropatik ülserler için adjuvan tedavi olarak onaylanmıştır.⁷

Ayrıca, diyabetik ayak ülserlerinde kompozit greftler ve hem domuz kollajeni hem de insan fibroblastlarından elde edilen dermal greftler Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır.⁷

Arteriyel yetmezlik, iyileşmeyen ülserleri bulunan diyabetik hastaların en fazla %60'ında ve majör amputasyon geçirenlerin %45'inde patojenik faktördür. Vasküler cerrahi uygulama kararı, vasküler hastalığın şiddeti, cerrahiyle ilişkili riskler ve rehabilitasyon potansiyeline göre alınmalıdır. Revaskülarizasyon, majör amputasyon kadar güvenilir ve ondan daha az masraflıdır.⁷

Bu ülserlerde de enfeksiyon gelişebilir ve enfeksiyon, yüzeyel veya derin olabilir. Ülserin kurutlu alanları kaldırılarak doku hasarının derinliği ve yayılımını tespit etmek için yara metal bir proba incelenmelidir. Ülserin derinliğine göre osteomyelit şüphesi varsa ileri tetkikler yapılabilir.⁷

Ayırıcı Tanı

Üç majör bacak ülseri olmasına rağmen daha nadir görülen alt ekstremitte ülser nedenleri de bulun-

maktadır. Atipik özellikler veya tedaviye yanıtızlık, ayırıcı tanının tekrar değerlendirilmesine ve genişletilmesine yol açmalıdır.⁷ Diğer önemli deri ülser sebepleri arasında vaskülit, enfeksiyon ve malignansi yer almaktadır. İyileşmeyen ülselerde eşlik edebilecek enfeksiyon veya malignansi unutulmamalıdır.²

Akrodermatitis Mali: Psödo-kaposi sarkomu olarak da bilinir. Genellikle ekstremitelerde distalde ekzansör yüzeylerin yanı sıra ayak dorsal yüzeyinde de görülen mor renkli yama ve plaklarla karakterizedir. Nadiren plantar tutulum da görülebilir. Daha çok kronik venöz hipertansiyonla birlikte ve daha az olarak arteriyovenöz malformasyon veya fistülle birlikte görülür. Lezyonlar büyüklük bakımından ilerleyebilir, ağrılı hale gelebilir veya ülserlenebilir. Histolojik özellikleri kaposi sarkomuna benzemekle birlikte vasküler yarıklar, yassı hücreler ve nükleer atipi bulunmaz.⁷

Kriyofibrinojemi: plazma soğutulduğunda çöken bir dolaşan protein varlığı ile karakterizedir. Bu kriyopresipitat fibrin, fibrinojen, fibronektin, albümin, immunoglobulinler ve diğer plazma proteinlerinden meydana gelir. İdiyopatik (primer /esansiyel) olabileceği gibi malignite, otoimmün bağ doku hastalığı veya enfeksiyona sekonder de gelişebilir. Genellikle purpura, livedo retikularis, ekimoz veya standart tedaviye dirençli bacak ülseri şeklinde başlamaktadır. Tanısında, kan antikoagülan eklenmiş bir tüpe alınmalı ve sonrasında 37 santigrat derecede santrifüj edilmelidir. Biyopside küçük damarları tıkayan fibrin, fibrinojen ve fibronektin çökelti komplekslerine rastlanır. Stanazolün bu hastalarda belirgin düzelme sağladığı fakat relapsların ortaya çıkabildiği gösterilmiştir. Stanazol mevcut değilse diğer fibrinolitik etkili anabolik steroidler yararlı olabilir.⁷

Buerger hastalığı (Tromboanjitis obliterans): Küçük ve orta büyüklükteki arter ve venleri etkileyen inflamatuvar ve oklüziv bir durumdur. Etiyolojisi bilinmemekle birlikte tütünün tetiklediği bir otoimmün süreç olduğu düşünülmektedir. Klinikte ekstremitelerin asimetrik soğukluğu ve periferik arteriyel basınçlarda bozulma veya yokluk görülmektedir. Tipik arteriyografik bulgular: damarların ani oklüzyonu veya incilmesi ve kollaterallerin tırbüşon şeklindeki görünümüdür. Tanıyı işaret eden kriterler: sigara öyküsü, 50 yaşın üzerinde olma, sigara içimi dışında diğer aterosklerotik risk faktörlerinin olmaması, infrapopliteal oklüzyonlar, üst ekstremitelerde tutulumu ve migratuvar tromboflebitir.⁷

Sonuç

Sonuç olarak geriatrik popülasyonda bacak ülserleri sık görülen ciddi problemlerdir. Çeşitli sistemik ve/veya lokal faktörlere bağlı gelişen kronik ülserler, dermatologlar için hem tanısal hem de tedavi edici bir zorluk teşkil edebilir. Yaşlı yetişkinlerde bacak ülseri yükünü en aza indirmek için erken tanı ve hedefe yönelik tedavi önemlidir.

Kaynaklar

1. Leg and foot ulcer prevalence and investigation of the peripheral arterial and venous circulation in a randomised elderly population. An epidemiological survey and clinical investigation. Andersson E, Hansson C, Swanbeck G. *Acta Derm Venereol.* 1993;73:57–61.
2. Mayrovitz HN, Wong S, Mancuso C. Venous, Arterial, and Neuropathic Leg Ulcers With Emphasis on the Geriatric Population. *Cureus.* 2023 Apr 25;15(4):e38123. doi: 10.7759/cureus.38123. PMID: 37252574; PMCID: PMC10212749.
3. Chronic leg ulcers disrupt patients' lives: a study of leg ulcer-related life changes and quality of life. Cunha N, Campos S, Cabete J. *Br J Community Nurs.* 2017;22:0–7.
4. Quality of life in patients with leg ulcers: results from CHALLENGE, a double-blind randomised controlled trial. Meaume S, Domp Martin A, Lok C, et al. *J Wound Care.* 2017;26:368–379.
5. Adeyi, A.O., Muzerengi, S., & Gupta, I. (2009). Leg ulcers in older people: a review of management. *British Journal of Medical Practitioners*, 2, 21-28.
6. Hellström A, Nilsson C, Nilsson A, Fagerström C. Leg ulcers in older people: a national study addressing variation in diagnosis, pain and sleep disturbance. *BMC Geriatr.* 2016 Jan 21;16:25. doi: 10.1186/s12877-016-0198-1. PMID: 26797291; PMCID: PMC4722676.
7. Bolognia Dermatology, 3rd edition. / Bolognia, JL; Jorizzo, JJ; Schaffer, JV et al.
8. Mayrovitz HN, Aoki KC, Colon J. Chronic Venous Insufficiency With Emphasis on the Geriatric Population. *Cureus.* 2023 Jun 20;15(6):e40687. doi: 10.7759/cureus.40687. PMID: 37485203; PMCID: PMC10358300.
9. Venous leg ulcers and prevalence of surgically correctable reflux disease in a national registry. Schul MW, Melin MM, Keaton TJ. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2023;11:511–516.
10. Venous leg ulcer: incidence and prevalence in the elderly. Margolis DJ, Bilker W, Santanna J, Baumgarten M. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:381–386.
11. Skin ulcers: prevention and diagnosis of pressure, venous leg, and arterial ulcers. Rayala BZ. <https://europepmc.org/article/med/33263972>. *FP Essent.* 2020;499:11–18.
12. The incidence and risks of failure to heal after lower extremity amputation for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcer. Malay DS, Margolis DJ, Hoffstad OJ, Bellamy S. *J Foot Ankle Surg.* 2006;45:366–374.
13. Jaul E. Non-healing wounds: the geriatric approach. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009 Sep-Oct;49(2):224-226. doi: 10.1016/j.archger.2008.08.005. Epub 2008 Oct 5. PMID: 18838182.

14. Bliss MR, Schofield M. A pilot leg ulcer clinic in a geriatric day hospital. *Age Ageing*. 1993 Jul;22(4):279-84. doi: 10.1093/ageing/22.4.279. PMID: 8213334.
15. Diagnosis and management of venous leg ulcers. Lim CS, Baruah M, Bahia SS. *BMJ*. 2018;362:0.
16. Bliss MR, Schofield M. A pilot leg ulcer clinic in a geriatric day hospital. *Age Ageing*. 1993 Jul;22(4):279-84. doi: 10.1093/ageing/22.4.279. PMID: 8213334.

Atopik Dermatit ve Diğer Dermatitler

Elif Cömert Özer, Andaç Salman

Giriş

Atopik dermatit (AD), deride kuruluk, kaşıntı ve çeşitli formlarda egzamatöz dermatitler şeklinde karşımıza çıkabilen, alerjik inflamasyon ve deri bariyerinde bozulmanın patogenezi önemli rol oynadığı kronik, tekrarlayıcı bir deri hastalığıdır.¹ Günümüzde dünya çapında yaklaşık olarak 230 milyon insanın AD tanısı mevcuttur ve bu nedenle en yaygın inflamatuvar cilt hastalığı olarak kabul edilmektedir.² Yetişkinlerde AD sıklığı %1-3 arasındadır, yetişkin dönemde başlayabildiği gibi infantil/çocukluk çağından devam eden veya yıllar sonra tekrarlayan formlarda da karşımıza çıkabilir.³ Son dönemde toplumsal kalkınma ve yaşlanan popülasyon ile birlikte yaşlılarda AD'nin ayrı bir klinik subtipi kabul görmüştür. Bunun sonucu olarak da AD 4 ayrı faza ayrılmıştır; infantil (2 yaş altı), çocukluk çağı (2-12 yaş arası), adölesan/erişkin (12-60 yaş arası) ve ileri yaş (60 yaş üzeri).⁴

İleri yaş AD hastaları erkek predominansı, el bileği ve diz katlantılarında görülen likenifiye egzama oranlarının düşük olması ve başlangıç ve klinik gidiş ile ilgili ortak paternler bulunması gibi benzer karakteristik bulgular içermektedir.⁵ İleri yaş hastalarda AD'nin seyri fizyolojik yaşlanma, multimorbidite, polifarmasi ve fonksiyonel bağımlılık gibi faktörlerden kaynaklanan farklı yaklaşımlar gerektirmektedir. Bu nedenle de bu grup hastaların tanı ve tedavisi kendine özgü zorlukları getirmektedir.⁶ Bu hastaların yönetiminde standart tedavilere ek olarak sistemik

kortikosteroidler gibi güçlü antienflamatuvar ilaçlardan da yararlanmak gerekebilir. Çoğu AD'si olan ileri yaş hasta yaşamlarının sonuna kadar bu hastalık ile mücadele etmektedir, bu nedenle yaşam boyu süren alerjik bir hastalık olarak değerlendirilebilir.⁵

Bu bölümde ileri yaş hastalarda AD'nin epidemiyolojisi, fizyopatolojisi, klinik karakteristik özellikleri ve prognozuna odaklanılacaktır.

Epidemiyoloji

Son 30 yılda AD'nin dünya çapındaki prevalansında 2-3 kat artış meydana gelmiştir.⁷ Erişkin ve ileri yaş grubunda AD'nin prevalansı ile ilgili çalışması görece olarak az sayıdadır. Bir önceki dekatta yapılan çalışmalarda AD'nin 20 yaş üstü erişkinlerdeki prevalansı %2, 40 yaş üzerinde 1 yıllık prevalansı ise %0.2 olarak saptanmıştır.⁸ Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda erişkin AD prevalansı %1-3 arasında değişmektedir.³ AD nin yaşam boyu prevalansı yaş ile birlikte azalmaktadır. Ancak endüstrileşen ülkelerle birlikte ileri yaş kişilerde AD prevalansında bir artış görülmektedir.⁹ Almanya'da yapılan bir çalışmada 60-69 yaş arası hastalarda AD prevalansı %4 olarak tespit edilmiştir.⁹ Polonya'da ise 60 yaş üzeri kişilerde AD prevalansı %2 iken¹⁰, 6-7 yaş arası çocuklarda %5, 10-12 yaş arasında %4, 20-44 yaş arası erişkinlerde ise %3 bulunmuştur.¹¹

Eğitim süresi daha uzun olan erişkinlerde hastalık riski daha yüksek olurken, sosyal sınıf ile ilişkili

bir risk artışı saptanmamıştır.⁹ Cinsiyet açısından farklılıklara bakıldığında AD prevalansı kadınlarda daha yüksektir ancak 65 yaş üzerinde erkek predominansı dikkat çekmektedir.¹²⁻¹⁵

Çocukluk çağı egzaması klasik seyrinde adölesan dönemde iyileşme göstermektedir. UK'de yapılan bir çalışmada çocukların %74'ünde 16 yaş sonrasında semptomların gerilediği görülmüştür.¹⁶ İsveçte yapılan 24 yıllık takip çalışmasında ise hastaların %62'sinde dermatitin devam ettiği saptanmıştır.¹⁵ Buna karşı yakın zamanda yapılan bir sistematik derleme ve meta-analizde AD tanılı 4 erişkinden 1'inin erişkin başlangıçlı AD olduğu gösterilmiştir.¹⁷ İleri yaş hastalarda ise durum biraz daha farklıdır. 60 yaş üstü AD hastalarına bakıldığında erişkin başlangıç, çocukluk çağı başlangıcına göre 5 kat fazla bulunmuştur.¹⁸ AD'li ileri yaş hastalarda yaşam boyunca egzamanın farklı bulguları görülebilmekte ve yıllar sonra oluşan egzama rekürrenslerine sık rastlanmaktadır.¹²

Yaş grupları arasında hastalık aktivite ve hastalık şiddeti değerlendirildiğinde, çocukluk çağı ve erişkinlere kıyasla ileri yaş hastalarda hem aktivite hem de şiddet seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmektedir.¹⁹

Klinik bulgular

Deri delme test pozitifliği ve serum IgE seviyelerine göre 2 farklı AD tipinden bahsedilmektedir. IgE allerjik (ekstrinsik) tip; çevresel allerjenlere IgE aracılı sensitizasyon ve/veya serumda yüksek total IgE seviyeleri (200-400 IU/L'nin üzerindeki değerler) ve allerjen spesifik IgE pozitifliği (pozitif deri delme testi veya serum-spesifik IgE pozitifliği) ile karakterizedir. Non-IgE allerjik (intrinsik) tip ise serumda normal total IgE değerleri ve çevresel allerjen duyarlılığının olmaması ile karakterizedir.²⁰ Ek olarak infantil formlarda olduğu gibi normal serum total IgE değerleri ve allerjen spesifik IgE pozitifliği veya yüksek total IgE seviyeleri ile spesifik IgE saptanamaması durumu ile birlikte olabilen indetermine-allerjik tip yaşlı grupta da görülebilmektedir.²¹ 60 hastanın dahil edildiği bir çalışmada IgE allerjik tip, indetermine tip ve non-IgE allerjik tip ileri yaş hastalarda sırası ile %63.3, %15 ve %21.7 olarak bulunmuştur.²¹ Bu oranlar çocukluk çağı ve adölesan/erişkin AD hastalarında bulunan IgE allerjik tip %70-80 oranında, IgE non-allerjik tip %20-30 oranında bulunması ile benzerdir.²² İleri yaş AD olgularında en sık görülen IgE spesifik allerjenler ev tozu akarı ve polenlerdir.⁵

Erişkinlerde (18 yaş üzeri) AD'nin klasik cilt lezyonları fleksural ve ekstensör alanlarda, ellerde, omuzlarda, boyun, yüz ve göz kapaklarında yerleşen likenifikasyon gösteren inflamatuvar egzama şeklindedir.¹⁴ İleri yaş AD klinik bulguları da erişkin tipe benzemekle birlikte diz ve dirsek katlantılarında likenifiye lezyonlar daha az sıklıkla görülmektedir. Çocuk ve erişkinlerde AD'nin liken-benzeri lezyonları sıklıkla el bileği ve diz arkası gibi fleksural alanlarda ortaya çıkmaktadır. Ancak ileri yaş AD hastalarında bu alanlar tipik olarak etkilenmez, liken-benzeri lezyonlar el bileği ve dizin ekstensör yüzünde ortaya çıkar. Bu duruma 'ters bulgu (reverse sign)' adı verilmektedir. Bu durumun yaşlı hastalarda terlemenin azalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.^{12,21,23} Yüz ve boyunda kronik egzematöz dermatit, gövde ve ekstremitelerde likenifiye/eksudatif egzematöz lezyonlar, pruriginöz papül ve nodüller sık gözlenir. Çocukluk çağı AD'ye göre gövde tutulumu daha siktir. Numuler ve diskoid egzama, prurigonun klinik varyantları ve eritrodermik döküntü yine çocukluk çağına göre daha siktir.²⁴ 65 yaş üzerinde 160 kişinin alındığı bir çalışmada klinik özellikler değerlendirildiğinde hastaların %55.1'inde generalize veya prurigo benzeri AD, %9 yüz ve boyunu etkileyen lokalize form, %22.7 el egzaması ve %13.2 oranında numuler egzama formunda lezyonlar görülmüştür.²⁵ Ek olarak diğer AD sitigmataları; yüz eritemi (atopik kırmızı yüz), Hertoghe belirtisi (lateral kaşların kaybı), Denie Morgan infraorbital katlantıları, kirli ense görünümü ve foliküler likenifiye papüller de ileri yaş AD hastalarında görülebilir.^{10,12,21}

Patofizyoloji

AD patogenezi karmaşık ve çok faktörlüdür. Patogenezin ana bileşenleri bozulmuş cilt bariyeri ve çevresel antijen ve allerjenlere anormal yardımcı T hücre yanıtı ile ilişkilidir. Geneleksenel olarak bu konuda iki hipotez öne sürülmektedir. (1) İçeriden dışarıya; yani immün sistemdeki bozulma deride hasara ve egzemaya neden olmaktadır. (2) Dışarıdan içeriye; primer deri hasarı aberan bir immün yanıtı neden olmaktadır. Ancak güncel veriler deri bariyeri ve immün sistemin birbiri ile yakından ilişkili olduğunu ve herhangi bir kolda olan bozulmanın diğerini etkileyerek AD patogenezi oluşturduğunu ve bu hastalığın kronik döngüsünü başlattığını göstermektedir.²⁶

Rekürren enfeksiyonlar ve bakteriyel kolonizasyon hastalık şiddetini belirleyen önemli faktörlerdir.

Ek olarak kaşıntı AD lezyonlarının ana bulgusudur. Bu komponentler hastaların yaşam kalitesini negatif olarak etkilemekte ve hastalık patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Yaşla birlikte değişen faktörler de AD subtiplerinin mekanizma ve klinik prezentasyonlarında önemli rol oynar.²⁷ Yaşla birlikte oluşan immün sistem ve deri bariyeri değişiklikleri bu süreçte katkı sağlamaktadır.

Fizyolojik, biyokimyasal ve immünolojik bariyer disfonksiyonları AD patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Epidermal bariyer disfonksiyonu transepidermal su kaybını arttırmakta ve çeşitli allerjen, mikroorganizma ve iritanların cilde penetrasyonunu kolaylaştırmaktadır.²⁸ Bariyer disfonksiyon gelişiminde flaggrin protein gen mutasyonları ve stratum korneum lipitlerinde (seramidler) azalma önemli rol oynamaktadır. Yaşlanan deri, genç ve sağlıklı deri ile karşılaştırıldığında seramidlerden fakirdir. Stratum korneum lipitlerinde özellikle de seramidlerdeki bu azalma atopik kuru cilt ve yaşlanmış ciltlerde önemli etiyojik bir faktördür.²⁹ Yaşla birlikte gelişen bariyer fonksiyonundaki azalma çevresel irritant ve patojenlere duyarlılığı arttırarak sistemik sensitizasyona ve periferik immün toleransta çökmeye neden olabilir. Ek olarak yaşlı hastalarda yaş ilişkili kuru ciltte (senil kserozis) FLG gen immünekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiş ve bu durumun da yaşlı hastalarda çevresel allerjenlere duyarlılığı arttırmada rolü olabileceği öne sürülmüştür.³⁰

Doğumdan sonraki erken dönemlerde T hücrelerinin ana rolü oynadığı adaptif immün sistem daha immatürdür ve tam olarak fonksiyon görmemektedir. Fonksiyonları çocukluk döneminde artar, adölozan dönemde pik yapar ve sonrasında azalmaya başlar. Bu nedenle de çocukluk çağı AD klinik seyri adaptif immün sistemin evriminden etkilenmektedir. İleri yaş AD hastalarında ise immün sistemin yaşlanması ve T hücre fonksiyonlarında yaşla birlikte gelişen azalma AD patogenezinde rol oynar.²³ AD, tip 2 inflamatuvar hücrelerin özellikle de Th2 hücrelerin periferde aktivasyonu ve interlökin (IL)-4, IL-5, IL-13, IL-31 gibi sitokinleri salgılaması ile oluşur. Çoklu immün yollar atopik fenotipin ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır, bazıları bu sinyaller ile paralel (Th22, Th17, Th1) veya bu sinyali arttırıcı (Th9, Th21) etkiler gösterir. Th2 sitokinler olan IL-4 ve IL-13 B hücrelerinden IgE antikorunu üretimini arttırır, dentritik hücreler ve mast hücrelerinde IgE reseptör afinitesini arttırır. IL-5 ise periferik eozinofillerde aktivasyona neden olur.³¹ İleri yaş hasta popülasyonunda AD gelişiminde de Th2 immün yolak

ve inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Bu hasta grubunda da Th2 yolağını selektif şekilde bloke eden ilaçlar tedavide etkili olmaktadır. AD'li cilt ek olarak mikroorganizmalara karşı doğal bağışıklık yanıtında bozulma ve antimikrobial peptit üretiminde azalma ile karakterizedir ve bu durum S. aureus ve herpes virus enfeksiyonları gibi cilt enfeksiyonlarına yatkınlığa neden olmaktadır.³²

Tanı

İleri yaş hastalarda AD'nin diğer kaşıntılı hastalıklardan ayrımını kolaylaştıran bir spesifik kılavuz veya tanı kriteri mevcut değildir. Bu durum da klinisyenlerin özellikle ileri yaş hastalarda tanıya ulaşmasını zorlaştırmaktadır. Diğer yaş grupları ile kıyaslandığında ileri yaş hastalarda tanıya gidiş daha zordur. Çünkü bu hasta grubunda asteotik dermatit, kronik prurigo, senil pruritus gibi diğer pruritik durumlar daha sık görülmektedir. Ayrıca alitta yatan sistemik hastalıklar; hipertansiyon, vasküler hastalıklar, diyabet, gastrointestinal hastalıklar da kaşıntıya neden olabilir ve bu hastalıklar için kullanılan çoklu ilaçlara bağlı olası yan etkileri nedeniyle tanı komplike hale gelebilir

Yüzü, boyun, fleksural cilt katlantılarını ve gövdeyi bilateral ve simetrik tutan egzamatöz lezyonların varlığı tanıda ana bulgulardır. Ek olarak kişide veya ailesinde atopik hastalık öyküsü, serumda total IgE yüksekliği, çevresel allerjenlere allerjen spesifik IgE yanıtı veya periferik eozinofili varlığı gerekli olmamakla birlikte tanıyı desteklemektedir.³³ Erişkin ve ileri yaş popülasyon için farklı spesivite ve sensitivitede çeşitli tanı kriterleri geliştirilmiştir. Erişkin ve adölozan AD için geliştirilen Çin tanı kriterlerinde persistan veya rekürren olarak 6 aydan uzun süren simetrik egzema ana tanı kriteridir. Tanı için ek olarak atopik hastalıklar açısından kişisel veya aile öyküsü, serum total IgE seviyelerinde yükseklik, pozitif allerjen spesifik Ig E ve/veya eozinofili kriterlerinden bir veya daha fazlası olması gereklidir.^{34,35} AD Japon kriterlerine göre ise alevlenmeler ile seyreden rekürren ve kaşıntılı egzama ve simetrik dağılım ana tanısal kriterlerdir. Minor kriterler ise kişisel veya aile atopi öyküsü ve IgE antikor yükseliğidir.³⁶

Erişkinlerde ve yaşlılarda AD ayırıcı tanısında ilk düşünülmeleri gereken hastalıklar; kontakt dermatit ve özellikle lokalize formları (el dermatiti), seboreik dermatit, skabies, psöriazis, ilaç erupsiyonları, dermatofit enfeksiyonları, dermatomiyozit, pemphigus foliaceus ve en önemli olarak da kutanöz T hüceli

lenfomalarıdır. Bu tanıların dışlanması amacı ile histopatolojik inceleme için cilt biyopsisi, mikroskopi veya kültür ile dermatofit enfeksiyonlarının incelenmesi, dermoskopi ile *Sarcoptes scabiei* araması, immünohistokimyasal incelemeler ve T hücre reseptör gen düzenlenim çalışmaları gerekebilmektedir.³³ Histopatolojik incelemelerde AD lezyonlarında akut ve kronik form egzamaya ait bulgular saptanır ve kontakt dermatit ile ayırt edilemez. Ayrıca ayırıcı tanıdaki hastalıkların AD tanısı olan veya AD öyküsü olan hastalarda da ortaya çıkabileceği akıld tutulmalıdır.²⁰

Tedavi

İleri yaş hastalarda AD tedavisi açısından özel olarak hazırlanmış bir tedavi algoritması mevcut değildir. Tedavide amaç semptomları azalmak ve hastaların yaşam kalitelerini arttırmak olmalıdır. Yaşlı hastalarda AD tedavisinde standart ve sistemik tedavilerden faydalanılır. Standart tedavide hastalığı tetikleyen ve kötüleştiren faktörlerin saptanması, emolyent ve nemlendiriciler ile cilt bariyerinin korunması, topikal kortikosteroid ve topikal kalsinörin inhibitörleri ile inflamasyonun azaltılması ve kaşıntının azaltılması amacı ile oral antihistaminiklerin kullanılması yer alır.^{37,38}

Kserozis yaşlanan deride sık görülen bir durumdur. Sık yıkanma ve duş bu durumun kötüleşmesine neden olabilir. Bu nedenle yıkanma sürelerinin kısa tutulması ve ovma, keseleme gibi davranışlardan uzak durulması önerilir. Nemlendiriciler banyo sonrası cilt kurumadan hemen uygulanmalıdır. Nemlendiriciler uygulanırken hem etkilenen hem de etkilenmeyen alanlara kullanılmalıdır ve lezyonlar iyileştikten sonra da uygulanmaya devam edilmelidir.²⁰ Hafif ve orta şiddetteki hastalar topikal tedaviler ile kontrol altına alınabilir. Topikal kortikosteroidler etkili bir şekilde inflamasyonu azalttığı ve hastalığı kontrol altına alabildiğinden AD hastalarında birinci seçenek topikal anti-inflamatuvarlardır.³⁹ Topikal kortikosterid tedavisinde kullanılan preparatın potensi, kullanılan alanın büyüklüğü gibi faktörler özellikle ileri yaş hastalarda önem taşımaktadır. Ek olarak topikal tedavilerin kullanımında ileri yaş hastalarda uygulama zorlukları da göz önüne alınmalıdır. Bu nedenle emolyentler ile topikal kortikosteroid karışımları gibi kombine tedaviler tercih edilebilir.⁴⁰ İleri yaş hastalarda baş, boyun, yüz, ön kol ve el gibi bölgelerde yerleşen lezyonların tedavisinde topikal kalsinörin inhibitörleri kullanılabilir. En sık

görülen yan etkiler uygulama bölgesinde karşılaşılan irritasyon (geçici yanma ve kızarıklık) gibi bulgudur. Topikal kalsinörin inhibitörleri T hücrelerinden sitokin üretimini inhibe ederek kortikosteroidlerden farklı bir mekanizma üzerinden lezyonlar üzerinde etki gösterir. Güncel çalışmalarda topikal kalsinörin inhibitörü kullanımı ile kutanöz malignite, lenfoma veya diğer malignite gelişimi ile ilgili artmış bir risk olmadığı gösterilmiştir.^{38,41} Crisaborole hafif orta şiddette AD tedavisinde onaylı topikal fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörüdür. Topikal kalsinörin inhibitörleri gibi topikal kortikosteroid tedavisine dirençli hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır.⁴² 2 yaş ve üzeri hastalarda kaşıntı, eritem, ekzudasyon, ekzorsiyon ve likenifikasyonda etkili ve güvenli bulunmuştur.⁴³

İleri yaş hastalarda fiziksel kısıtlılıklar ve azalmış mobilite nedeniyle topikal tedavilerin doğru ve düzenli kullanımı zor olabilmektedir. Bu durum hastalık şiddetinde artışa ve semptom kontrolünde azalmaya neden olabilir ve sistemik tedavilerin gerekliliğini arttırabilir. AD'nin tedavisinde geleneksel sistemik tedaviler; oral antihistaminikler, sistemik kortikosteroidler, oral immünsüpresif ilaçlar ve fototerapiden yararlanılmaktadır.⁴⁴ Ancak yaşlı hastalarda bu ilaçların kullanımı sistemik hastalıklar, kullanılan çoklu ilaçlar ve organ fonksiyonlarında azalma gibi nedenlerle zorlayıcı olabilir. Oral antihistaminik ilaçlar geçici olarak kaşıntıda azalma sağlarken hastalık kontrolünde yetersiz kalmaktadır. Özellikle ürtiker veya allerjik rinit gibi ek komorbiditeleri olan hastalarda etkinlikleri belirgindir.⁴⁵ İlk kuşak antihistaminiklerin baş dönmesi, sersemlik gibi yan etkileri ileri yaş hastalarda kullanımında dikkat edilmesi gereken bir noktadır. Sistemik kortikosteroidler orta ve şiddetli AD hastalarında 5-15 mg/gün veya 0.1-0.2 mg/kg dozlarında kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda ileri yaş hastalarda sistemik kortikosterid tedavisinin basit tedaviler ile birlikte kullanımında etkili bir yöntem olduğu gösterilmiştir.^{5,21} Ancak yaşlı hastalarda elektrolit bozuklukları, hipertansiyon, osteoporoz gibi yan etkiler açısından yakın takibi önemlidir. Ayrıca ilaç kesilmesi sonrasında lezyonlarda tekrarlama veya kötüleşme görülebilir. Şiddetli AD hastalarda tedavide oral immünsüpresif ajanlardan siklosporin, metoteksat ve azatiopürin kullanılabilir. İleri yaş hastalarda oral siklosporin 3 mg/kg/gün gibi optimal dozda kullanılabilir. Non-melanom cilt kanserleri, lenfoma gibi artmış malignite riski, kardiyovasküler ve böbrek toksisitesi açısından yaşlı hastalarda dikkatli olmak gereklidir.

İleri yaş AD hastalarında oral siklosporin tedavi süresinin 12 haftayı geçmemesi önerilir.³⁸ Metotreksat tedavisi dirençli hastalıkta 10-15 mg/hafta gibi düşük dozlarda tercih edilmektedir. Metotreksat kullanımı sırasında hepatotoxite ve ilaç etkileşimi açısından dikkatli olunmalıdır. Azatiopürin kullanımı ise karaciğer ve kemik iliği toksisitesine neden olabilir ayrıca etkinlik başlangıcı ortaya geç çıkmaktadır.⁴⁶

Orta-şiddetli ileri yaş AD hastalarında dar bant-UVB ve UVA1 tedavisi özellikle kronik fazdaki lezyonlarda düşünülmesi gereken etkili bir tedavi seçeneğidir.⁴⁷

Son yıllarda çeşitli biyolojik tedaviler de AD tedavisinde onay almıştır. Bu ilaçlar AD hastalarında çalışmalarda yüksek etkinlik göstermiştir. Dupilumab, insan monoklonal IgG4 antikoru, 2017 yılında erişkinde orta ve şiddetli AD tedavisinde kaşıntı ve inflamasyonda belirgin azalma ile onay almıştır.^{48,49} 65 yaş üstü hastalarda etkinlik ve güvenliğini değerlendiren bir çalışmada 16 haftada kaşıntı, egzema alan ve şiddet indeksi (EASI), yaşam ve uyku kalitesinde belirgin düzelme sağladığı gösterilmiştir. Hastalarda yan etkiler %21.51 oranında ve en sık konjunktivit olarak saptanmıştır.⁵⁰ 2021 yılında ise tralokinumab, IL-13'ü hedef alan monoklonal anti-kor, erişkinde orta ve şiddetli AD tedavisinde onay almıştır.⁵¹

JAK proteinleri AD patogeneğinde de rol oynayan bazı anahtar sitokin kaskatlarında önemli rol almaktadır. AD tedavisinde son dönemde başta abrocitinib, baricitinib ve upadacitinib olmak üzere oral JAK inhibitörleri de yer almaktadır. Karşılaştırmalı çalışmalarda abrocitinib ve upadacitinib dupilumab'a göre daha yüksek ve hızlı etkinlik göstermiştir.⁴⁶ JAK1 ve JAK2 selektif inhibitörü olan ruxolitinib krem 2022 yılında orta ve şiddetli AD tedavisinde FDA onayı almıştır ve oral alım ile ilişki yan etkilerin daha az görülmesi ve topikal uygulama ile daha hızlı tedavi yanıtı ile öne çıkmaktadır.⁵² Delgocitinib merhem ise hafif-orta şiddette AD tedavisinde Japonya'da onay alan bir topikal JAK inhibitörüdür. AD patogeneğinde yer alan inflamatuvar sitokinlerin geniş çaplı inhibisyonunu sağlamaya ek olarak flaggrin gibi keratinosit terminal diferansiyasyonunda rol alan bazı proteinlerin üretimini artırarak bariyer fonksiyonlarını iyileştirmektedir.⁵³ Dikkat edilmesi gerek bir nokta ise JAK inhibitörü kullanımı ciddi enfeksiyon gelişimi, maligniteler, tromboz, mayör kardiyovasküler olay ve ölümle ilişkilendirilmiştir.⁵⁴ Yaşlı populasyonun bu yan etkilere daha duyarlı olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Avrupa ilaç ajansı

(EMA) 65 yaş ve üzeri kişilerde, kardiyovasküler risk ve malignite riski taşıyanlarda ve sigara kullananlarda JAK inhibitörlerinin başka uygun tedavi seçeneği bulunmadığı durumlarda kullanılmasını önermektedir. 2023 yılında yapılan bir metaanalizde ise JAK inhibitörü kullanan AD hastalarında ciddi enfeksiyon, mayör kardiyovasküler olaylar, venöz tromboemboli, non-melanoma cilt kanserleri ve diğer kanserlerde herhangi bir artış saptanmamıştır. Ancak bu meta-analize dahil edilen çalışmaların genelinde tüm yaş gruplarından AD hastaları dahil edilmiştir ve yeterli veri bulunmadığından 50 yaş üstü grupta bu risk faktörlerinde bir artış mevcut olup olmadığına dair bir veri elde edilememiştir.⁵⁵

Yaşlı populasyonda artan AD prevalansına rağmen bu yaş grubuna spesifik tedavi algoritmaları mevcut değildir. Bu yaş grubunda etkili, güvenli ve iyi tolere edilen tedavi seçenekleri ile ilgili daha fazla sayıda kanıt dayalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Komplikasyonlar ve komorbiditeler

AD farklı yönleri olan (genetik, immünolojik, klinik, nörofizyolojik) ileri yaş hasta grubunda da gözlenebilen kompleks bir hastalıktır. Yaşlı populasyonda diğer komorbiditelere eklenerek yaşam kalitesi üzerine yüksek oranda etkileri olabilmektedir. AD semptomları, uyku bozuklukları, atopik ve non-atopik diğer komorbiditeler ile ilişkilidir. Diğer kronik cilt ve sistemik hastalıklara benzer şekilde yaşam kalitesi üzerinde ciddi etkileri mevcuttur.⁵⁶ Özellikle birçok hastada gözlenen şiddetli kaşıntı ve bu durumun kontrol altına alınamaması hastalığın en rahatsız edici bulgusu olarak görülmektedir. Orta ve şiddetli AD hastalarının %85'inden fazlası günlük kaşıntı ve %42'si gün içerisinde 18 saat ve daha fazla olmak üzere kaşıntı yaşadıklarını bildirmişlerdir.⁵⁷ Ek olarak erişkin AD hastalarında kaşıma, açık yara ve fissürlere ek olarak nöropatik komponente bağlı %60 oranında ciltte ağrısı hissi saptanmaktadır.⁵⁸ AD varlığı çoğunlukla günlük aktivitelerde kısıtlanmaya, özgüven eksikliğine ve sosyal faaliyetlerden kaçınmaya neden olmaktadır.⁵⁹

İleri yaş AD hastalarının çoğunda genç hastalardan farklı olarak non-allerjik altta yatan diğer hastalıklar ile ilgili komplikasyonlar mevcuttur. ABD'de yapılan bir çalışmada; hipertansiyon, kalp hastalıkları, diyabet, obezite, depresyon ve anksiyete, otoimmün hastalıklar gibi non-allerjik komplikasyonlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında erişkin AD hastalarında daha sık saptanmıştır.⁶⁰ Ayrıca osteoporoz

ileri yaş AD hastalarında daha yüksek oranlarda görülmüştür.⁶¹ Bir başka çalışmada ise kardiyovasküler ve ateroskleroz göstergeleri ileri yaş AD hastalarında daha yüksek saptanmıştır.⁶² Erişkin ve ileri yaş AD hastalarının komorbidite ve komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada ise elektif olmayan hastane yatışı ve hastanede kalma süreleri ileri yaş hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. İleri yaş hasta grubunda erişkin AD hastalarına göre akut kardiyak komplikasyonlar ve üriner sistem enfeksiyonlarına da daha sık rastmanmıştır.⁶³ Klinik yaklaşımda, altta yatan ek hastalıkların varlığı AD tedavi seçeneklerinde kısıtlamalara neden olabilmektedir.

AD ve malignite gelişim riski tartışmalı olsa da IgE-allerjik AD tanısı olan yaşlılarda malignite gelişim riski normal yaşlı popülasyonuna göre daha düşük saptanmıştır.⁶⁴ IgE-allerjik ileri yaş AD hastalarında malignite kökenli mortilite oranları kontrol grubuna göre daha düşüktür. Bu durumun yabancı cisimlere aşırı immünolojik yanıtın kanser antijenlerinden de koruyucu bir yanıt doğurmasından olabileceği öne sürülmektedir.^{5,65}

Prognoz

İleri yaş AD hastalarının büyük çoğunluğunda uygun tedavi yaklaşımı sonrasında cilt bulguları ve semptomlarda iyileşme sağlanmaktadır. Ancak tam iyileşme geriatrik grupta çok nadir görülmektedir. İleri yaş AD hastalarının büyük çoğunluğu yaşamalarının sonuna AD ile erişmektedirler.⁵

Diğer dermatitler

Kontakt Dermatit

Genel popülasyondaki artan yaşlı oranları sağlık sistemleri üzerinde büyük bir yük yaratmaktadır. 2017 yılında yapılan değerlendirmede dünya popülasyonunun yaklaşık %13'ü 60 yaş üzerinde bulunmuştur. 2050 yılında dünya popülasyonunun (Afrika kıtası hariç) dörtte birinin 60 yaş üzerinde olması ve 80 yaş üzeri grubun üç katına çıkması beklenmektedir.⁶⁶ Bu artışlar özellikle ileri yaş hastalar için cilt bakımında özel ilgiye gerekliliği göstermektedir.

Yaşlanma ile birlikte immün sistem fonksiyonlarında azalma görülmektedir. Bu değişikliklere 'immün yaşlanma' (immunosenescence) adı verilmektedir.⁶⁷ Ayrıca yaşlanma ile birlikte epidermal bariyer fonksiyonları da bozulmakta ve bu değişiklikler bir-

likte kontakt dermatit gibi bazı deri hastalıklarında belirgin artışlara neden olmaktadır.⁶⁸

Kontakt dermatit kimyasal bir madde ile cildin direk teması sonrası oluşan ve belirli klinik bulgular ile prezende olan inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Kontakt dermatit allerjik kontakt dermatit ve irritant kontakt dermatit olmak üzere iki alt grupta incelenmektedir. Irritant kontakt dermatit olguların yaklaşık %80'inden sorumluyken, kalan %20 allerjik kontakt dermatitten oluşur.⁶⁹ İki form arasındaki ana fark immünolojik ve nonimmünolojik olarak patogenezlere ortaya çıkmaktadır. Allerjik reaksiyon neden olan ajana spesifiktir, öncesinde sensitizasyon fazı gerektirir ve sadece spesifik ajana immün reaksiyon geliştirebilen genetik yatkınlığa sahip kişilerde ortaya çıkabilir. Buna karşın irritant reaksiyon ise nonspesifiktir, öncesinde sensitizasyon gerektirmez ve herkeste oluşabilir. Ancak irritant kontakt maddenin özellikleri çevresel koşullar, konsantrasyon, pH değeri, oklüzyon, nem, ısı, kontakt süresi gibi bazı faktörler ve bu faktörlerin birleşimi irritant reaksiyon gelişiminde rol alabilmektedir. Ek olarak genetik faktörler, atopik diatez, ırk, yaş ve cinsiyet gibi bazı faktörlerde allerjen ve iritanlara yanıtta önemli rol oynamaktadır.^{70,71}

Patogenezlere farklılığa rağmen özellikle kronik fazla irritant ve allerjik kontakt dermatitin klinik ayrımı zor olabilmektedir. İkisi de akut, subakut ve kronik dermatit formunda karşımıza çıkabilir. Akut egzamatöz dermatit formunda veziküller ve akıntı içeren eritemli papüller şeklindedir. Subakut fazla eritem, skuam ve seröz akıntı mevcuttur. Kronik forma ilerlediğinde ise epidermal hiperkeratoz, likenifikasyon ve fissürler izlenebilir. Ayrıca yüksek potansteki iritanlar kimyasal yanık olarak isimlendirilen ciddi cilt nekrozu ve ülserasyonlara da neden olabilir.⁶⁹ Erken evrede irritant kontakt dermatitte yanma ve batma hissi belirginken, allerjik kontakt dermatitte genellikle kaşıntı hakimdir. Ayrıca erken irritant reaksiyonlar histopatolojik olarak epidermal keratinositlerde nekroz ile karakterizedir, zaman içerisinde iki formda da epidermal spongiöz, hafif hipergranüloz ve hiperkeratoz ile akantoz ve süperfisiyal dermal perivasküler inflamatuvar infiltrasyon görülmektedir.⁷¹

Kontakt dermatitin ayırıcı tanısı akut, subakut ve kronik formlarda değişiklik göstermekte ve geniş bir hastalık grubunu içermektedir. Erken dönemde inflamatuvar ve büllöz hastalıklar; ilaç reaksiyonları, viral ekzantemler, enfeksiyöz hastalıklar (erizipel, impetigo, egzema herpetikum gibi), büllöz eritema

multiforme ile karışabilir. İnflamasyon azalıp kronik forma yaklaştıkça; tinea, psöriazis, bowen hastalığı, paget hastalığı mikozis fungoides gibi hastalıklar ayırıcı tanıya girmektedir. Kronik formada ise özellikle Norveç uyuzu, liken simplex kronikus, atopik dermatit ile ayrımı yapılmalıdır.⁶⁹

Tanı genellikle lezyonların dağılımı, karakteri ve hasta öyküsüne göre koyulmaktadır. Özellikle el ve ayakta yerleşen allerjik ve irritant kontakt dermatit ayrımını yapmak bazen zor olabilir. Yama testi ile spesifik allerjenin saptanması kontakt alerjinin kanıtıdır.⁷¹

İrritan Kontakt Dermatit (İKD)

İKD irritant maddelere direkt temas eden cilt alanlarında oluşabilir. Irritant nedeniyle oluşan cilt hasarı sonrası immünite aktifleşir, proinflamatuvar sitokin üretiminde bir artış gelir ve tipik lezyonlar oluşur.⁷² Cilt kuruluğu yaşlanma sürecinde önemli bir bulgudur ve İKD gelişiminde önemli rol oynar. Asteatotik irritant dermatit veya kış dermatiti kış aylarında azalan nem ve soğuk hava koşulları nedeniyle kış aylarında ortaya çıkan bir İKD'tir.⁷³ Ayrıca ileri yaş hastalarda artan abartılı hijyen uygulamaları (sıcak su, kişisel bakım ürünlerinin uygunsuz kullanımı gibi) deri kuruluğu ile birlikte İKD gelişiminde önemli rol oynamaktadır.⁷⁴

Yaşlı hastalarda artan inkontinansa bağlı olarak perineal irritant kontakt dermatit (PİKD) sık görülen bir formdur. PİKD idrar ve dışkı ile uzun süreli temasa bağlı olarak meydana gelir.⁷⁵ Genital ve perianal bölgede deri kalınlığı normalden daha ince olduğundan bu bölgelerde irritan maddeler daha kolay penetre olur.⁷⁶ Genital bölgede eritem ve inflamasyon, şiddetli vakalarda bül oluşumu ve ülserasyonlar görülebilir. Hastalık uzun süreli devam ettiğinde ek skoriasyonlar ve cilt bariyerinde bozulma nedeniyle süperenfeksiyonlar gelişebilmektedir.⁷⁵

Tekrarlayan irritant madde maruziyetinde kümülatif İKD gelişebilir. Başlangıçta olan ve önemsenmeyen hafif deri bulguları belirgin ve şiddetli dermatit bulgularına ileleyebilmektedir.⁷⁷

Allerjik Kontakt Dermatit (AKD)

Allerjik kontakt dermatit (AKD), duyarlanmış kişilerde, allerjenle temas alanında ortaya çıkan T-hücre aracılı (gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu) bir reaksiyondur. AKD iki ayrı fazda ortaya çıkmaktadır: duyarlanma fazı ve oluşum fazı.⁷⁸ Duyarlanma fazı haptent cilde penetre olduğunda başlar. Haptentler antijen sunucu hücreler (APCs) tarafından yakalanır

ve lenf nodlarına taşınır. Burada mayor histokompatibilite kompleks (MHC) I ve II aracılığı ile sunularak haptent spesifik CD4 ve CD8+ T hücrelerinin meydana gelmesini sağlar. Duyarlanma insanlarda ortalama 8-15 gün sürer ve bu süreçte herhangi bir klinik bulgu beklenmez.^{78,79} Oluşum fazında ise antijen ile tekrar temas sonucunda antijen spesifik T hücreleri uyarı alanına gelerek T hücre aracılı inflamatuvar reaksiyona neden olur ve AKD tipik bulguları olan eritem, ödem ve hatat bül oluşumu gözlenir. Oluşum fazı ise 48-72 saat sürmektedir.⁷⁸

AKD'in yaşlılardaki prevalansı çalışmalarda %33 ile %64 arasında değişiklik göstermektedir. İleri yaş hastalarda sorumlu allerjenlerin bulunması zor olabilmektedir. Yama testinde çoklu pozitiflik oranları yaş ile birlikte artış göstermektedir.⁸⁰ Yaşlı hasta grubunda en sık görülen allerjenler nikel, koku birleşimleri, koruyucular, antibakteriyeller, nemlendiricilerdir.⁸¹⁻⁸⁴ Yüksek nikel alerji pozitifliği genç yaşlardan itibaren maruziyetle ilişkili olabilir. Topikal ilaçlara olan maruziyetin süre ve oranının yaşla birlikte artması pozitifliği de arttırmaktadır. İleri yaş hastalarda kontakt dermatit ekstremitelerde özellikle de bacaklarda daha sık karşımıza çıkmaktadır. Genç hastalarda ise yüz ve ellerde daha sık görülmektedir, bunun nedeni bu yaş grubunda mesleki ve kozmetik ürün maruziyetinin daha ön planda olması olabilir.⁸⁵

İleri yaş hastalara bazı ek medikal durumların varlığı allerji ve kontakt dermatite yatkınlığa neden olabilir. Özellikle alt ekstremitelerde staz dermatiti nedeniyle alınan tedaviler ve ülserasyonlar yaşlı hasta grubunda allerji oranlarını belirgin arttırmaktadır. Ülser ve staz süresinin uzunluğu arttıkça allerji gelişim riski de artmaktadır.^{86,87} Yapılan çalışmalarda bacak ülseri mevcut olan hastalarda Peru balsamı, basitracin, koku karışımı, propilen glikol ve karba karışımına kontakt sensitizasyon oranlarında artış görülmüştür.⁸⁸

Kontakt allerji tanısı başlıca yama testi ile konulmaktadır. Ancak pozitif reaksiyon klinik hastalık tanısı için mutlak bir kriter değildir. Doğru uygulanmış bir yama testi ileri yaş hasta grubunda da AKD tanısı için güvenilir bir yöntemdir.⁷⁰

Sistemik Kontakt Dermatit

Sistemik kontakt dermatit (SKD), AKD'in bir diğer formudur. Daha önceden duyarlanmış bireylerde sistemik tekrar maruziyet sonrasında ortaya çıkar. Oral, transmukozaal, intravenöz, intramusküler, inhalasyon veya implantlar sistemik maruziyete neden olabilen yollarıdır.⁸⁹ En sık görülen allerjenler; nikel,

aminoglikozd antibiyotikler, kortikosteroidler, Peru balsamı ve Anacardiaca eae Compositae ailesinden bitkilerdir. Klinik olarak SKD, egzamada alevlenme, vaskülit benzeri lezyonlar, pomfoliks veya Baboon sendromu şeklinde karşımıza çıkabilir. Baboon sendromu özellikle fleksural ve anogenital bölgede yerleşen ve aniden ortaya çıkan egzama benzeri generalize bir erupsiyondur.^{89,90}

Tedavi

Tedavide ilk basamak sorumlu irritant veya allerjenlerin tespit edilmesi ve uzak durulmasıdır. Yama testi ile allerjenlerin veya ayrıntılı öykü ile iritanların tespiti sonrasında hastaya bu maddelerden kaçınması için uygun bilgilendirme yapılmalıdır.

Eğer sorumlu irritant/allerjenden kaçınmak mümkün değilse veya sorumlu tespit edilememişse topikal tedaviler (nemlendiriciler, kortikosteroidler, immünmodülatörler) faydalı olabilir. Topikal krem ve merhemler nemlendirmeye ek olarak bariyer görevi görerek irritant/allerjenin deri bariyerini geçmesini önleyebilir. Hem AKD hem İKD için topikal kortikosteroidler ana tedavidir. Ancak kullanırken özellikle ileri yaş hastalarda taşıflaksi, kutanöz atrofi, adrenal süpresyon, stria ve telenjektazi gibi yan etkilere dikkat edilmelidir.⁹¹ Bu yan etkilerden kaçınmak için kalsinörin inhibitörlerinden de faydalanılabilir. Topikal kortikosteroidler kullanılırken akıldaki tutulması gereken bir durumda bu ürünlerin kendisine de sensitizasyon gelişebilmesidir. Florlanmış kortikosteroidler (klobetazol propionate, fluosinonid gibi) allerjik kontakt sensitizasyona daha az sıklıkla neden olduğundan florlanmamış (hidrokortizon, hidrokortizon-17-bütirat) olanlara göre önceliklenmelidir.⁹² Islak pansuman gibi daha yoğun topikal tedaviler de gerekli hastalarda kullanılabilir.

Topikal tedavilere yanıt alınamayan hastalarda sistemik tedaviler kullanılır. Fototerapi, oral kortikosteroidler, oral immünsüpresif ajanlar (azatiopürin, siklosporin, mikofenolat mofetil gibi) sistemik tedavi seçenekleridir. Sistemik tedavilerin ileri yaş hastalarda kullanımında malignite gelişimi ve immünsüpresyon ilişkili sistemik enfeksiyon açısından dikkatli olunmalıdır.⁹¹

Seboreik dermatit

Seboreik dermatit, skalp, kaşlar, yüz ve üst gövde gibi sebace bezlerden zengin vücut bölgelerinde yerleşen, eritemli, yağlı görünümde skuamalar ile karakterize inflamatuvar bir cilt hastalığıdır.^{93,94} Klinik görünümü

çok hafiften, kalın skuamalı, inflamatuvar folikülitler ve blefarite ulaşan düzeyde şiddetliye kadar değişiklik göstermektedir.⁹³⁻⁹⁵ Toplumda yaklaşık %1-3 oranında görülmekle birlikte immünsüprese bireylerde bu oran artmaktadır.^{93,94} Yaşlı hasta grubunda yaşam kalitesi üzerine ciddi etkileri mevcuttur. Erkeklerde daha sık görülmekte ve özellikle kış aylarında şiddeti artarken yaz aylarında azalmakta, mevsimsel bir döngü izlemektedir.⁹³

Epidemiyoloji

SD sıklığı yaşa göre değişiklik göstermekte ve belli yaş gruplarında pik yapmaktadır.^{96,97} Infantlarda 'konak' olarak da isimlendirilen SD saçlı deri ve bez bölgesinde yerleşir, genellikle hafif seyirlidir. Bu yaş grubunda insidansı %14.3 olarak bildirilmiştir.⁹⁸ Adölesan dönemde puberte sonrası artan sebun artışı ile birlikte sıklığı tekrar pik yapmaktadır. Erişkin çağda ise 50 yaş sonrasında sıklığı artmaktadır.⁹⁹ 65 yaş üstü grupta sıklığı %7 ile %67 arasında bildirilmiştir. SD ayrıca Parkinson hastalığı, tarditiv diskinezi ve felç geçiren hastalar gibi bazı nörolojik durumların varlığında da daha sık görülmektedir.^{97,100} SD'in yaşlı hastalarda sık görülmesi bu yaş grubunda azalmış aktivite ve öz bakımda azalmaya bağlanmaktadır.¹⁰¹ Ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, santral sinir sistemi hastalıkları ve bazı psikiyatrik hastalıklar da SD prevalansında artış yaşlı grupta sık görülmesine neden olmaktadır.

Patofizyoloji ve Klinik Bulgular

Spesifik nedeni tam olarak anlaşılamamış olsa da SD patogenezinde suçlanan ana faktör Malassezia grubu mantarlardır. Malassezia grubu mantarların ciltteki yoğunluğu SD şiddeti ile koreledir. Bu da patogenezinde rolü olduğunu kanıtlamaktadır.^{102,103} Ancak yapılan çalışmalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SD hastalarında mantar koloni seviyeleri arasında fark saptanmamıştır.¹⁰⁴

SD lezyonları sebace bölgelerde bulunmaktadır, erkeklerde kadınlara oranla daha sık ortaya çıkmaktadır ve sebun üretiminin pik yaptığı pubertede artış göstermektedir. Bu durum sebun üretimi ile de yakından ilişkiyi göstermektedir.¹⁰⁵ Erkeklerde ve post pubertal dönemde daha sık ortaya çıkması ek olarak androjenlerinde hastalık oluşumunda rolü olduğunu göstermektedir.^{93,94,97} Aktif sebace bezler ürettikleri lipid tabaka ile epidermiste bir bariyer oluşturmakta, Malassezia kolonileri de ürettiği lipaz ile bu lipidleri parçalamaktadır. Lipitlerdeki parçalanma çeşitli artık ürünlerin ortaya çıkmasına neden olur ve bu ürünle-

rin inflamatuvar kaskadı başlattığı düşünülmektedir.⁹⁸

SD'yi psöriazis gibi bazı deri inflamatuvar hastalıklarından ayırmak histopatolojik olarak zordur. Tanısı klinik olarak koyulur. Yüz, skalp, kaşlar ve üst gövdede simetrik olarak yerleşen eritemli skuamli plaklar ana klinik bulgusudur.¹⁰⁵

Tedavi

Hastalığın multifaktöriyel doğası nedeniyle tedavide de farklı gruplarda ilaç seçenekleri mevcuttur. Yaştan bağımsız olarak tedavide ana amaç semptomların kontrolü ve atakların önlenmesidir.¹⁰² Hafif ve orta şiddete SD tedavisinde birinci seçenek ilaçlar topikal tedavilerdir. Şiddetli hastalarda ise sistemik tedavilerden de yararlanmak gerekebilir. İleri yaş hasta grubunda özellikle sistemik tedavi seçiminde komorbiditelere ve diğer sistemik ilaçlarla olan etkileşimlere dikkat edilmelidir.¹⁰⁶

Topikal antifungaller, selenyum sülfid, çinko prithione içeren şampuanlar genellikle SD tedavisinde ilk seçeneklerdir.¹⁰⁷ Ek olarak keratolitik etkisinden faydalanmak amacı ile kömür katranı ve salisilik asit gibi içerikler de tedaviye eklenebilir.¹⁰⁶ Topikal kortikosteroidler anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle SD tedavisinde kullanılırlar.¹⁰⁶ Ancak özellikle yüz bölgesinde kullanımda atrofi, telenjektazi, frajilite gibi yan etkilere dikkat edilmelidir. Topikal kortikosteroidler ve antifulgaller tolere edilemezse veya SD tedavisinde etkisiz olursa kalsinörin inhibitörleri tedaviye eklenebilir.¹⁰⁶ Topikal tedavilere dirençli olgularda sistemik tedavilerden oral antifungaller ve düşük doz isotretinoin kullanılabılır.^{106,108} Oral isotretinoinin ileri yaş hastalarda kullanımında hepatik ve renal yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.¹⁰⁹

SD kronik ve tekrarlayıcı bir hastalıktır. İleri yaş hastalarda tedavide semptom kontrolü sağlarken ilaçların yan etkileri açısından daha dikkatli olunmalıdır.¹⁰²

Staz dermatiti

Staz dermatiti altta yatan venöz yetmezlik ile ilişkisi ve venöz ülserlerin prekürsörü olabilmesi nedeniyle önem taşıyan ve tanınması gereken bir hastalıktır. Altta yatan kronik venöz yetmezlik nedeniyle ortaya çıkan sıklıkla alt ekstremitelerde görülen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Staz dermatiti sıklıkla ileri yaş hastalarda görülür ve yaşlı popülasyonu gün geçtikçe artış göstermektedir.^{110,111}

Yapılan bir çalışmada 15 yaş üstü varküz venleri olan hastaların %1.4'ünde staz dermatiti saptanmış-

tır.¹¹² 65 yaş üstü hastalara bakıldığında ise bu oran %6.2 olarak görülmektedir.¹¹³ Staz dermatiti kutanöz venöz yetmezliğin şiddetli bir kutanöz prezentasyondur, sağlık sistemi üzerine tedavi ve çalışma gücü kaybı açısından önemli etkileri mevcuttur.

Kronik venöz hastalıklar venöz hipertansiyon nedeniyle gelişir. Venöz hipertansiyonun ana nedenleri yetersiz valvler, venöz akışta tıkanıklık veya alt ekstremitelerde kaslarında çalışma bozukluğudur. Venöz yetersizlik nedeniyle dermal kapillerlerde oluşan fibrin birikimi epidermal hücrelere oksijen akışını bozarak cilt değişikliklerine neden olur. Venöz hipertansiyon ve cilt değişiklikleri arasındaki bağlantının nedeni kronik inflamasyondur.¹¹⁴ Makrofaj gibi inflamatuvar hücreler bölgede proteolitik enzimler (matriks metalloproteinazları gibi) salgılayarak ekstrasellüler matrikste parçalanmaya ve yara iyileşmesinde bozulmaya neden olmaktadır.¹¹⁵

Tipik klinik prezentasyonu alt ekstremitelerde özellikle de medial malleolus bölgesinde yerleşen sınırları belirsiz eritemli ve egzamatize plaklarıdır.¹¹⁰ Pruritus, skuamli ve likenifikasyon eşlik edebilir. Kaşıntıya ek olarak ağrı, lezyonel inflamasyon, ödem, ciltte renk değişiklikleri ve kalınlaşma görülebilir.¹¹⁶ Hiperpigmentasyon ekstraselüler eritrositlerden gelen hemoglobinin hemosiderine parçalanması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Kaşıntı hem hastaların yaşam kalitesini etkilemekte hem de ekskorsiyonlara bağlı olarak sekonder enfeksiyon gelişim riskini arttırmaktadır. Erizipel, selülit ve impetiginasyon görülebilir. Hastalarda ek olarak kronik venöz yetersizliğe bağlı kramplar, bacak ağrısı, şişme ve lipodermatoskleroz eşlik edebilir. Lipodermatoskleroz subkutan dokunun şiddetli fibrozan pannikülitidir, klinik olarak 'ters şarap şişesi' görünümü ile karakterizedir.¹¹¹ Altta yatan venöz yetmezlik tedavi edilmez ise hastalarda venöz ülserler gelişebilir. Staz dermatiti bulunan hastalarda uzun dönemde akroangiadermatit (psödo-kaposi sarkoma) gelişebilmekte ve Kaposi sarkomundan ayırımının yapılması zor olabilmektedir.¹¹⁷

Staz dermatiti ve venöz yetmezlik gelişiminde önemli risk faktörleri; ileri yaş, kadın cinsiyet, obezite, gebelik, uzun süre oturmak veya ayakta durmak, kalp yetmezliği ve aile öyküsüdür.¹¹⁰ Tanı klinik öykü ve muayene ile koyulmaktadır. Ek olarak kan akımı, venöz reflü, venöz obstrüksiyon bulgularının tespiti için dopler ultrasonndan yardım alınabilir. Biyopsiye nadiren gerek duyulmakla birlikte histopatolojik olarak; hemosiderin yüklü makrofajlar, dermal fibrosis, ekstraselüler eritrositler, perivasküler lenfositik

infiltrasyon ve papiller dermiste genişlemiş damar çoğalmaları görülmektedir.¹¹⁰ Ayırıcı tanıda ilk akla gelmesi gereken durum selülitir. Selülit tanısı alan hastaların yaklaşık %10'unda yanlış tanı koyulduğu ve en sık karışan hastalığın staz dermatiti olduğu görülmüştür.¹¹⁰ Selülit bir travma yada epitelyal bariyer hasarı sonrası ortaya çıkan, tek taraflı, eritemli plak, hassasiyet, ısı ve şişlik ile karakterizedir. Selülitte genellikle ateş, lökositöz gibi sistemik bulgular eşlik etmektedir. Staz dermatiti ise genellikle bilateral yerleşir, kronik karakterdedir ve hassasiyet, akut ortaya çıkış beraberinde görülmez.^{118,119} Allerjik kontakt dermatit ayırıcı tanıya giren bir diğer hastalıktır. Ayrıca staz dermatiti olan hastalarda uzun süreli topikal tedavilerin kullanımı, bariyer bozukluğu gibi eşlik eden durumlar allerjik kontakt dermatit ile birlikte görülme olasılığını da arttırmaktadır. Yama testi bu ayrımların yapılmasında yardımcı bir araçtır. Son olarak pigmentte purpurik dermatoz punktata peteşi içeren klinik görünümü ile staz dermatitini anımsatabilir. Pigmente purpurik dermatozda hemosiderin depolanması üst dermiste görülürken staz dermatitinde derin dermiste yerleşir. Atopik dermatit, diyabetik dermatopati, kserotik egzema akala gelmesi gereken diğer ayırıcı tanılardır.¹¹⁰

Tedavide cilt bulguları ile birlikte kronik venöz yetmezliğin tedavi edilmesi önemlidir. Hafif olgularda günlük bacak elevasyonu ve egzersiz yeterli olabilmektedir. Ana tedavi önerisi ise kompresyon tedavisidir. Orta şiddette (20-30 mmHg) basınçlı kompresyon tedavileri ağrı, şişlik ve cilt bulgularını iyileştirmektedir.¹²⁰ Venoaktif ilaçlar venöz tonu artırarak, kapiller permabilitiyi azaltarak ve kan viskozitesini azaltarak ödemi azaltır ve venöz drenajı iyileştirir. Escin (at kestanesi çekirdeği ekstraktı) ve mikroiyonize prüfiye flavonoid fraksiyonu bu amaçla kullanılabilen venoaktif içeriklerdir.^{121,122} Venöz reflüyü tedavi etmek amacı ile açık cerrahi işlemler ve minimal invaziv yöntemler kullanılabilir. Deri bulgularının tedavisinde ise topikal kortikosteroidler, lokal cilt bakımı, emolyentler ve bariyer kremlerden faydalanılmaktadır.¹¹¹

Kserotik egzama

Kuru cilt kserozis olarak adlandırılmaktadır ve klinik olarak derinin kaşıntılı, kuru, çatlaklı, skuamli ve fissure haline verilen isimdir. Yaşlı hastalarda kserozis özellikle bacak bölgesinde çok yaygındır.¹²³ Ek olarak üst ekstremitelerde, eller ve gövdede de görülebilmektedir. Kseroziste ciltteki görünüm çatlaklı bir

porselene benzetilir ve bu görünümün ana nedeni epidermisteki su kaybıdır. Bu alanların kaşınması ve ovulması ekskoriasyonlara ve hatta ekzamatöz bir görüntüye neden olabilir. Beraberinde inflamatuvar cevabın eşlik ettiği durumlarda liken simplex kronikus ve ödemli plaklar eşlik edebilir. Kserozis varlığında epidermal bariyer bozulduğundan eksojen allerjenler ve mikroorganizmalar deriye kolaylıkla penetre olur ve kontakt dermatit, cilt enfeksiyonları riskini artırır.¹²³

Kuru cilt, kserotik egzema ayrıca kserozis, egzama craquele, dishidrotik egzama ve asteatotik egzama olarak da adlandırılmaktadır. Sıklığı yaş ile artar ve ileri yaş hasta grubunda çok daha sık görülür. Kserotik egzama ileri yaş hastalarda en sık görülen egzama tipidir.¹²⁴ En sık etkilenen bölgeler bacakların ön ve lateral kısımlarıdır. Ek olarak sırt, gövde laterali, karın, bel ve kollarda da karşımıza çıkabilir. En önemli tetikleyiciler soğuk, kuru hava, kış dönemi ve klima kullanımındır. Kserotik egzamanın maligniteler, hipotiroidizm ve malnütrisyonla birlikte olabildiği bildirilmiştir. Ek olarak diüretikler, retinoidler ve kemoteropatik ilaçlar da kserotik egzamayı tetikleyebilir.¹²³

Kserotik egzaması olan kişilerde stratum korneumdaki serbest yağ asidi miktarı azalmıştır. Bu lipidlerin azalması transepidermal su kaybını normal bir kişiye göre yaklaşık 75 kat arttırmaktadır.¹²⁵ Epidermisten artmış su kaybı stratum korneumun çatlamasına ve ayrışmasına neden olur. İleri yaş hasta grubunda ek olarak ter bezleri ve sebace bezlerdeki aktivite de azalmıştır. Tüm bu faktörler ileri yaş hastaları kserozise daha yatkın hale getirmektedir.¹²⁶

Kserotik egzama tanısı klinik muayene ile koyulmaktadır. Fizik muayenede kuru, cilt çizgileri artmış ve skuamli bir görünüm mevcuttur. Hastalarda eşlik eden kaşıntı önemli bir şikayettir ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Tanıda şüphe olan olgularda cilt biyopsisi yapılabilir. Histopatolojik incelemede subakut ekzamatöz bulgular ile birlikte akantoz görülür. Ek olarak süperfisiyal perivasküler lenfositik infiltrasyon eşlik edebilir. Ayırıcı tanıda atopik dermatit, kontakt dermatit, numuler dermatit, mikşödem, selülit ve staz dermatiti akla gelmelidir.¹²⁷

Tedavide en önemli basamak cildin hidrate edilmesidir. Yüksek yağ içerikli emolyentler günde iki kez uygulanmalıdır. Banyo sonrası uygulama cildin hidrasyonunu arttıracaktır. Hafif olgularda düşük ve orta potent kortikosteroidler tedaviye eklenebilir. Şiddetli olgularda ise yüksek potensli kortikosteroidlerin seçilmesi özellikle pruritus gibi semptomlar

açısından daha hızlı bir çözüm sağlamaktadır.¹²⁸ Ancak topikal kortikosteroid kullanımı ile birlikte nemlendirme ihmal edilmemelidir. Pimekrolimus %1 krem de kaşıntı kontrolünde etkili bulunmuştur.¹²⁹

Kaynaklar

- Sulzberger MB, Goodman J. THE RELATIVE IMPORTANCE OF SPECIFIC SKIN HYPERSENSITIVITY IN ADULT ATOPIC DERMATITIS. *J Am Med Assoc* 1936; **106**:1000–3.
- Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; **4**. doi:10.1038/S41572-018-0001-Z.
- Schmitt J, Bauer A, Meurer M. [Atopic exzema in adulthood]. *Hautarzt* 2008; **59**:841–50.
- Bieber T BC. Atopic dermatitis. In: *Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. Dermatology* (Jorizzo JL SJ, ed), 3rd ed. Amsterdam, Elsevier, 2012; 203–17.
- Tanei R, Hasegawa Y. Atopic dermatitis in older adults: A viewpoint from geriatric dermatology. *Geriatr Gerontol Int*. 2016; **16**:75–86.
- Giolomoni G, de Bruin-Weller M, Aoki V, et al. Nomenclature and clinical phenotypes of atopic dermatitis. *Ther Adv Chronic Dis* 2021; **12**. doi:10.1177/20406223211002979.
- Williams HC. Epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000; **25**:522–9.
- Prevalence of atopic eczema in the community: the Lethian Atopic Dermatitis study - PubMed [WWW Document]. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8776352/> [accessed on 21 July 2024].
- Wolkewitz M, Rothenbacher D, Löw M, et al. Lifetime prevalence of self-reported atopic diseases in a population-based sample of elderly subjects: results of the ESTHER study. *Br J Dermatol* 2007; **156**:693–7.
- Bozek A, Fisher A, Filipowska B, et al. Clinical features and immunological markers of atopic dermatitis in elderly patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; **157**:372–8.
- Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland according to the Epidemiology of Allergic Disorders in Poland (ECAP) study. *J Dermatol* 2015; **42**:140–7.
- Tanei R, Katsuoka K. Clinical analyses of atopic dermatitis in the aged. *J Dermatol* 2008; **35**:562–9.
- Sandström MH, Faergemann J. Prognosis and prognostic factors in adult patients with atopic dermatitis: a long-term follow-up questionnaire study. *Br J Dermatol* 2004; **150**:103–10.
- Bannister MJ, Freeman S. Adult-onset atopic dermatitis. *Australas J Dermatol* 2000; **41**:225–8.
- Rystedt I. Long term follow-up in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1985; **114**:117–20.
- Williams HC, Strachan DP. The natural history of childhood eczema: observations from the British 1958 birth cohort study. *Br J Dermatol* 1998; **139**:834–9.
- Lee HH, Patel KR, Singam V, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2019; **80**:1526–1532.e7.
- Jaworek AK, Hałubiec P, Kachnic N, et al. Clinical characteristics of elderly patients with atopic dermatitis — a retrospective observational study. *Folia Med Cracov* 2023; **63**:29–40.
- Chan LN, Magyari A, Ye M, et al. The epidemiology of atopic dermatitis in older adults: A population-based study in the United Kingdom. *PLoS One* 2021; **16**. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0258219.
- Giolomoni G, de Bruin-Weller M, Aoki V, et al. Nomenclature and clinical phenotypes of atopic dermatitis. *Ther Adv Chronic Dis* 2021; **12**. doi:10.1177/20406223211002979.
- Tanei R. Clinical Characteristics, Treatments, and Prognosis of Atopic Eczema in the Elderly. *J Clin Med* 2015; **4**:979–97.
- Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD, et al. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004; **113**:651–7.
- Tanei R. Atopic dermatitis in the elderly. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009; **8**:398–404.
- Silverberg JI, Margolis DJ, Boguniewicz M, et al. Distribution of atopic dermatitis lesions in United States adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; **33**:1341–8.
- Chello C, Carnicelli G, Sernicola A, et al. Atopic dermatitis in the elderly Caucasian population: diagnostic clinical criteria and review of the literature. *Int J Dermatol* 2020; **59**:716–21.
- Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **127**:1110–8.
- Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol* 2017; **139**:S58–64.
- Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/ American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/ PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **118**:152–69.
- K J, Y H, Y T, et al. Analysis of beta-glucocerebrosidase and ceramidase activities in atopic and aged dry skin. *Acta Derm Venereol* 1994; **74**:334.
- Aoyama H, Tanaka M, Hara M, et al. Nummular eczema: An addition of senile xerosis and unique cutaneous reactivities to environmental aeroallergens. *Dermatology* 1999; **199**:135–9.
- Beck LA, Cork MJ, Amagai M, et al. Type 2 Inflammation Contributes to Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *JID innovations : skin science from molecules to population health* 2022; **2**. doi:10.1016/J.XJIDI.2022.100131.
- Chiricozzi A, Maurelli M, Calabrese L, et al. Overview of Atopic Dermatitis in Different Ethnic Groups. *J Clin Med* 2023; **12**. doi:10.3390/JCM12072701.
- Maurelli M, Chiricozzi A, Peris K, et al. Atopic Dermatitis in the Elderly Population. *Acta Derm Venereol*. 2023; **103**. doi:10.2340/actadv.v103.13363.
- Yue W, Cheng D, Sun Z, et al. Validation of diagnostic criteria for atopic dermatitis and proposal of novel diagnostic criteria for adult and elderly Chinese populations: a multicentre, prospective, clinical setting-based study. *Br J Dermatol* 2023; **188**:420–6.
- Liu P, Zhao Y, Mu ZL, et al. Clinical Features of Adult/ Adolescent Atopic Dermatitis and Chinese Criteria for Atopic Dermatitis. *Chin Med J (Engl)* 2016; **129**:757–62.
- Saeki H, Ohya Y, Furuta J, et al. Executive summary: Japanese guidelines for atopic dermatitis (ADGL) 2021. *Allergol Int* 2022; **71**:448–58.

37. Eichenfield LF, Ahluwalia J, Waldman A, *et al.* Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. *J Allergy Clin Immunol* 2017; **139**:S49–57.
38. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2018. *J Dermatol* 2019; **46**:1053–101.
39. Simon D, Bieber T. Systemic therapy for atopic dermatitis. *Allergy* 2014; **69**:46–55.
40. Brunner PM, Khattri S, Garcet S, *et al.* A mild topical steroid leads to progressive anti-inflammatory effects in the skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; **138**:169–78.
41. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; **32**:657–82.
42. Papier A, Strowd LC. Atopic dermatitis: a review of topical nonsteroid therapy. *Drugs Context* 2018; **7**. doi:10.7573/DIC.212521.
43. Zane LT, Kircik L, Call R, *et al.* Crisaborole Topical Ointment, 2% in Patients Ages 2 to 17 Years with Atopic Dermatitis: A Phase 1b, Open-Label, Maximal-Use Systemic Exposure Study. *Pediatr Dermatol* 2016; **33**:380–7.
44. Teng Y, Zhong H, Yang X, *et al.* Current and Emerging Therapies for Atopic Dermatitis in the Elderly. *Clin Interv Aging*. 2023; **18**:1641–52.
45. Tanei R. Atopic Dermatitis in Older Adults: A Review of Treatment Options. *Drugs Aging* 2020; **37**:149–60.
46. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, *et al.* European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; **36**:1409–31.
47. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, *et al.* European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; **36**:1904–26.
48. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, *et al.* Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019; **143**:155–72.
49. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, *et al.* Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014; **371**:130–9.
50. Patruno C, Napolitano M, Argenziano G, *et al.* Dupilumab therapy of atopic dermatitis of the elderly: a multicentre, real-life study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; **35**:958–64.
51. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, *et al.* Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol* 2021; **184**:437–49.
52. Papp K, Szepletowski JC, Kircik L, *et al.* Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: Results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol* 2021; **85**:863–72.
53. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, *et al.* Delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and a subsequent open-label, long-term study. *J Am Acad Dermatol* 2021; **85**:854–62.
54. Elmariah SB, Smith JS, Merola JF. JAK in the [Black] Box: A Dermatology Perspective on Systemic JAK Inhibitor Safety. *Am J Clin Dermatol* 2022; **23**:427–31.
55. Yoon S, Kim K, Shin K, *et al.* The safety of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2024; **38**:52–61
56. Birdi G, Cooke R, Knibb RC. Impact of atopic dermatitis on quality of life in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol* 2020; **59**:e75–91.
57. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, *et al.* Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol* 2016; **74**:491–8.
58. Vakharia PP, Chopra R, Sacotte R, *et al.* Burden of skin pain in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; **119**:548–552.e3.
59. Silverberg JL, Gelfand JM, Margolis DJ, *et al.* Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; **121**:340–7.
60. Silverberg JL, Gelfand JM, Margolis DJ, *et al.* Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; **121**:604–612.e3.
61. Shaheen MS, Silverberg JL. Atopic dermatitis is associated with osteoporosis and osteopenia in older adults. *J Am Acad Dermatol* 2019; **80**:550–1.
62. He H, Li R, Choi S, *et al.* Increased cardiovascular and atherosclerosis markers in blood of older patients with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; **124**:70–8.
63. Effect of elderly status on complications in atopic dermatitis patients. *J Am Acad Dermatol* 2019; **81**:AB50.
64. Brunner PM, Silverberg JL, Guttman-Yassky E, *et al.* Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder. *J Invest Dermatol* 2017; **137**:18–25.
65. Tanei R. Senile atopic dermatitis. *Evolution of Atopic Dermatitis in the 21st Century* 2017; :229–48.
66. World Population Prospects The 2017 Revision. .
67. Caruso C, Buffa S, Candore G, *et al.* Mechanisms of immunosenescence. *Immun Ageing* 2009; **6**. doi:10.1186/1742-4933-6-10.
68. Raschke C, Elsner P. Skin Aging: A Brief Summary of Characteristic Changes. *Textbook of Aging Skin* 2010; :37–43.
69. Prakash A V, Davis MDP. Contact dermatitis in older adults: a review of the literature. *Am J Clin Dermatol* 2010; **11**:373–81.
70. Fisher AA., Rietschel RL., Fowler JF. Fisher's contact dermatitis. 1995; :1117.
71. Lui H, Alajlan A. Contact & Occupational Dermatology, 3rd ed. *Arch Dermatol* 2003; **139**:1508–1508.
72. Leonard A, Guttman-Yassky E. The Unique Molecular Signatures of Contact Dermatitis and Implications for Treatment. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; **56**. doi:10.1007/S12016-018-8685-0.
73. Simon M, Bernard D, Minondo AM, *et al.* Persistence of both peripheral and non-peripheral corneodesmosomes in the upper stratum corneum of winter xerosis skin versus only peripheral in normal skin. *J Invest Dermatol* 2001; **116**:23–30.
74. Lichterfeld-Kottner A, El Genedy M, Lahmann N, *et al.* Maintaining skin integrity in the aged: A system-

- atic review. *Int J Nurs Stud* 2020; **103**. doi:10.1016/J.IJNURSTU.2019.103509.
75. Beele H, Smet S, Van Damme N, Beeckman D. Incontinence-Associated Dermatitis: Pathogenesis, Contributing Factors, Prevention and Management Options. *Drugs Aging* 2018; **35**:1–10.
 76. Fluhr JW, Dickel H, Kuss O, *et al*. Impact of anatomical location on barrier recovery, surface pH and stratum corneum hydration after acute barrier disruption. *Br J Dermatol* 2002; **146**:770–6.
 77. Löffler H, Effendy I, Happle R. [Irritant contact dermatitis]. *Hautarzt* 2000; **51**:203–18.
 78. Saint-Mezard P, Krasteva M, Chavagnac C, *et al*. Afferent and efferent phases of allergic contact dermatitis (ACD) can be induced after a single skin contact with haptens: evidence using a mouse model of primary ACD. *J Invest Dermatol* 2003; **120**:641–7.
 79. Zhao Y, Balato A, Fischelevich R, *et al*. Th17/Tc17 infiltration and associated cytokine gene expression in elicitation phase of allergic contact dermatitis. *Br J Dermatol* 2009; **161**:1301–6.
 80. Carlsen BC, Menné T, Johansen JD. 20 Years of standard patch testing in an eczema population with focus on patients with multiple contact allergies. *Contact Dermatitis* 2007; **57**:76–83.
 81. Önder M, Öztas MO. Contact dermatitis in the elderly. *Contact Dermatitis* 2003; **48**:232–3.
 82. Freireich-Astman M, David M, Trattner A. Standard patch test results in patients with contact dermatitis in Israel: age and sex differences. *Contact Dermatitis* 2007; **56**:103–7.
 83. Green CM, Holden CR, Gawkrödger DJ. Contact allergy to topical medicaments becomes more common with advancing age: an age-stratified study. *Contact Dermatitis* 2007; **56**:229–31.
 84. Wantke F, Hemmer W, Jarisch R, Götz M. Patch test reactions in children, adults and the elderly. A comparative study in patients with suspected allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1996; **34**:316–9.
 85. A retrospective epidemiology study of contact eczema among the elderly attending a tertiary dermatology referral centre in Singapore - PubMed [WWW Document]. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9885705/> [accessed on 11 August 2024].
 86. Margolis DJ, Bilker W, Santanna J, Baumgarten M. Venous leg ulcer: incidence and prevalence in the elderly. *J Am Acad Dermatol* 2002; **46**:381–6.
 87. Machet L, Couhé C, Perrinaud A, *et al*. A high prevalence of sensitization still persists in leg ulcer patients: a retrospective series of 106 patients tested between 2001 and 2002 and a meta-analysis of 1975-2003 data. *Br J Dermatol* 2004; **150**:929–35.
 88. Saap L, Fahim S, Arsenault E, *et al*. Contact sensitivity in patients with leg ulcerations: a North American study. *Arch Dermatol* 2004; **140**:1241–6.
 89. Veien NK. Systemic contact dermatitis. *Int J Dermatol* 2011; **50**:1445–56.
 90. Kulberg A, Schliemann S, Elsner P. Contact dermatitis as a systemic disease. *Clin Dermatol* 2014; **32**:414–9.
 91. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, *et al*. *Dermatology* 2nd edition. 2008. URL <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/dermatology-2nd-edition-2> [accessed on 11 August 2024].
 92. Thomson KF, Wilkinson SM, Powell S, Beck MH. The prevalence of corticosteroid allergy in two U.K. centres: prescribing implications. *Br J Dermatol* 1999; **141**:863–6.
 93. Seborrheic dermatitis: an overview - PubMed [WWW Document]. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16848386/> [accessed on 11 August 2024].
 94. Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis - PubMed [WWW Document]. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25822272/> [accessed on 11 August 2024].
 95. Safe and effective treatment of seborrheic dermatitis - PubMed [WWW Document]. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19681345/> [accessed on 11 August 2024].
 96. Mastrolonardo M, Diaferio A, Vendemiale G, Lopalco P. Seborrheic dermatitis in the elderly: inferences on the possible role of disability and loss of self-sufficiency. *Acta Derm Venereol* 2004; **84**:285–7.
 97. Gupta AK, Bluhm R. Seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; **18**:13–26.
 98. Adalsteinsson JA, Kaushik S, Muzumdar S, *et al*. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. *Exp Dermatol* 2020; **29**:481–9.
 99. de Avelar Breunig J, de Almeida HL, Duquia RP, *et al*. Scalp seborrheic dermatitis: prevalence and associated factors in male adolescents. *Int J Dermatol* 2012; **51**:46–9.
 100. Seborrheic dermatitis in neuroleptic-induced parkinsonism - PubMed [WWW Document]. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6134496/> [accessed on 11 August 2024].
 101. Mastrolonardo M, Diaferio A, Vendemiale G, Lopalco P. Seborrheic dermatitis in the elderly: inferences on the possible role of disability and loss of self-sufficiency. *Acta Derm Venereol* 2004; **84**:285–7.
 102. Sowell J, Pena SM, Elewski BE. Seborrheic Dermatitis in Older Adults: Pathogenesis and Treatment Options. *Drugs Aging* 2022; **39**:315–21.
 103. Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis - PubMed [WWW Document]. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25822272/> [accessed on 11 August 2024].
 104. Gupta AK, Madzia SE, Batra R. Etiology and management of Seborrheic dermatitis. *Dermatology* 2004; **208**:89–93.
 105. Dessinioti C, Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; **31**:343–51.
 106. Borda LJ, Perper M, Keri JE. Treatment of seborrheic dermatitis: a comprehensive review. *J Dermatolog Treat* 2019; **30**:158–69.
 107. FW D, WS M, LJ M, D R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ketoconazole 2% shampoo versus selenium sulfide 2.5% shampoo in the treatment of moderate to severe dandruff. *J Am Acad Dermatol* 1993; **29**:1008–12.
 108. Zouboulis CC. Isotretinoin revisited: pluripotent effects on human sebaceous gland cells. *J Invest Dermatol* 2006; **126**:2154–6.
 109. Ahmad HM. Analysis of clinical efficacy, side effects, and laboratory changes among patients with acne vulgaris receiving single versus twice daily dose of oral isotretinoin. *Dermatol Ther* 2015; **28**:151–7.
 110. Rzepecki AK, Blasiak R. Stasis Dermatitis: Differentiation from Other Common Causes of Lower Leg Inflammation and Management Strategies. *Curr Geriatr Rep* 2018; **7**:222–7.
 111. Sundaresan S, Migden MR, Silapunt S. Stasis Dermatitis: Pathophysiology, Evaluation, and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2017; **18**:383–90.

112. Maffei FHA, Magaldi C, Pinho SZ, *et al.* Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1755 inhabitants of a country town. *Int J Epidemiol* 1986; **15**:210–7.
113. Yalçın B, Tamer E, Toy GG, *et al.* The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. *Int J Dermatol* 2006; **45**:672–6.
114. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Smith PDC, *et al.* Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006; **355**:488–98.
115. Jacob MP, Badier-Commander C, Fontaine V, *et al.* Extracellular matrix remodeling in the vascular wall. *Pathol Biol (Paris)* 2001; **49**:326–32.
116. Theodosat A. Skin diseases of the lower extremities in the elderly. *Dermatol Clin* 2004; **22**:13–21.
117. Mehta A, Pereira R, Nayak C, Dhurat R. Acroangiokeratosis of mali: A rare vascular phenomenon. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; **76**:553–6.
118. Keller EC, Tomecki KJ, Alraies MC. Distinguishing cellulitis from its mimics. *Cleve Clin J Med* 2012; **79**:547–52.
119. Yosipovitch G, Nedorost ST, Silverberg JJ, *et al.* Stasis Dermatitis: An Overview of Its Clinical Presentation, Pathogenesis, and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2023; **24**:275–86.
120. Al Shammeri O, Alhamdan N, Al-Hothaly B, *et al.* Chronic Venous Insufficiency: prevalence and effect of compression stockings. *Int J Health Sci (Qassim)* 2014; **8**:231–6.
121. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema - PubMed [WWW Document]. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22801396/> [accessed on 12 August 2024].
122. Bielanski TE, Piotrowski ZH. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **11**:171–2.
123. Norman RA. Xerosis and pruritus in the elderly: recognition and management. *Dermatol Ther* 2003; **16**:254–9.
124. Dermatological Complaints of the Elderly Attending a Dermatology Outpatient Clinic in Turkey: A Prospective Study over a One-year Period - PubMed [WWW Document]. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26724880/> [accessed on 14 August 2024].
125. Akimoto K, Yoshikawa N, Higaki Y, *et al.* Quantitative analysis of stratum corneum lipids in xerosis and asteatotic eczema. *J Dermatol* 1993; **20**:1–6.
126. Cassler NM, Burris AM, Nguyen JC. Asteatotic eczema in hypoesthetic skin: a case series. *JAMA Dermatol* 2014; **150**:1088–90.
127. Asteatotic Eczema - PubMed [WWW Document]. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31747214/> [accessed on 14 August 2024].
128. Ng SY, Begum S, Chong SY. Does Order of Application of Emollient and Topical Corticosteroids Make a Difference in the Severity of Atopic Eczema in Children? *Pediatr Dermatol* 2016; **33**:160–4.
129. Schulz P, Bunselmeyer B, Bräutigam M, Luger TA. Pimecrolimus cream 1% is effective in asteatotic eczema: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled study in 40 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; **21**:90–4.

Ürtiker

Selcen Hoşgören Tekin, Andaç Salman

Giriş

Birleşmiş Milletler Dünya Popülasyonu Yaşlanma Raporu ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Yaşlanma Epidemiyolojisi Bilimsel Grubu 60 yaş ve üstündeki kişileri yaşlı olarak tanımlamaktadır.^{1,2} Yeni medikal tedavi olanakları, teknolojideki gelişmeler ve gelişen yaşam koşulları nedeniyle yaşlı popülasyon hem gelişmiş ülkelerde hem de gelişmekte olan ülkelerde her geçen gün artmaktadır. WHO, 2019'da 1 milyar olan 60 yaş üstü nüfusun 2030'da 1.4 milyara, 2050'de ise 2.1 milyara çıkacağını öngörmektedir.² Bu nedenlerle geriyatrik tıbbi bilimler her geçen gün daha fazla ilgi görmektedir. Ürtiker, genç erişkinlerde daha sık olmakla birlikte tüm yaş gruplarında sık görülebilen bir dermatolojik hastalıktır.³ Bu bölümde ürtiker tanısı, sınıflandırması, ayırıcı tanısı ve tedavisi özellikle geriyatrik yaş grubu özelinde ele alınacaktır.

Tanım ve Sınıflandırma

Ürtiker, ürtikeryal plak ve/veya anjiyoödem gelişmesi ile ortaya çıkan sık görülen bir dermatolojik hastalıktır. Ürtikeryal plak, kaşıntı veya yanma hissi oluşturan, 24 saatten kısa sürede gerileyen, keskin sınırlı, çevresinde çoğunlukla refleks eritemle birlikte yüzeyel merkezi ödemle karakterizedir. Anjiyoödem ise 72 saate kadar sürebilen, yanma, batma, ağrı ya da gerginlik hissini eşlik ettiği, eritemli veya deri dengi olabilen daha derin şişlikler olarak tanımlanmıştır.³

Ürtiker, semptomların 6 hafta ve daha kısa sürmesi durumunda akut, 6 haftadan daha uzun sürmesinde ise kronik ürtiker olarak sınıflandırılmaktadır. Kronik Ürtiker (KÜ) ise, lezyonların kendiliğinden ortaya çıkması durumunda Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ); kesin ve tekrarlanabilir tetikleyicilerle ortaya çıkması durumunda Kronik Uyarılabilir Ürtiker (KUÜ) olarak sınıflandırılmaktadır. Akut Uyarılabilir Ürtiker nadir görülür. Kronik Uyarılabilir Ürtiker'de tetikleyiciler fiziksel bir uyarın (fiziksel ürtiker) ya da ürtikeryojen olabilir (kontakt ürtiker veya aquajenik ürtiker).^{3,4} Non-fiziksel ürtiker tipleri fiziksel ürtikerlerin aksine fiziksel bir faktörle tetiklenmez. Kolinerjik ürtikerde aktif ya da pasif ısınma lezyonları tetiklerken; kontakt ürtikerde şüpheli ajanın, akuajenik ürtikerde ise suyun temasıyla lezyonlar ortaya çıkmaktadır.⁵

Kronik Uyarılabilir Ürtiker tipleri semptomatik dermografizm, soğuk ürtikeri, gecikmiş basınç ürtikeri, solar ürtiker, sıcak ürtikeri, vibratuvar anjiyoödem, kolinerjik ürtiker, aquajenik ürtiker ve kontakt ürtiker şeklinde sıralanabilir.^{3,5} Bunlar dışında gecikmiş dermografizm, kolinerjik dermografizm, soğuk bağımlı dermografizm, soğukla tetiklenen kolinerjik refleks ürtiker ve 2 veya daha fazla tetikleyicinin eş zamanlı olmasıyla tetiklenen nadir uyarılabilir ürtiker tipleri de KUÜ subtipleri, klinik bulguları ve tanı için gerekli testler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Epidemioloji

Ürtiker, çok yaygın görülen bir dermatolojik hastalıktır. Akut spontan ürtikerin yaşam boyu prevalansı %20'lere kadar çıkmaktadır.^{6,7} KÜ'nün prevalansı son 10 yılda 2-10 kat artmış ve yaşam boyu prevalansı %1,4-4,4 olarak bildirilmiştir.⁷⁻¹³ Son zamanlarda yapılan bir metaanalizde KSÜ için nokta prevalansı %0,7 olarak bulunmuştur.⁸ Geriatrik popülasyonda KÜ prevalansına dair yapılan az sayıda çalışmada sonuçlar değişiklik göstermektedir (%0,23-25,1)¹⁴⁻¹⁹ Bu geniş aralığın çalışma tiplerinin farklı olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte tüm KÜ hastalarının %4,1-5,5'ini yaşlı hastalar oluşturmaktadır.^{18, 20, 21} Diğer yaş gruplarında olduğu gibi geriatrik hastalarda da en sık KÜ tipi KSÜ olup KUÜ daha az oranda görülmektedir.^{16, 22, 23} KUÜ'ler arasında en sık görülen ise semptomatik dermografizmdir.¹⁷

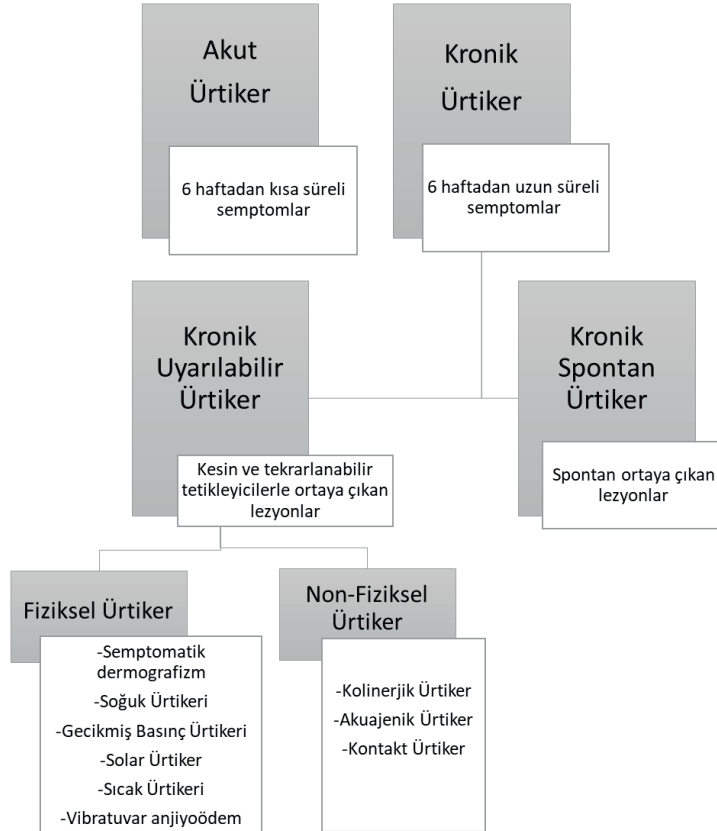
KSÜ'nün ortalama başlangıç yaşı yirmili yaşların sonu ve kırklı yaşlardır.^{24, 25} Akut spontan ürtiker hastalarında cinsiyet dağılımında kadın erkek oranı yaklaşık olarak 2:1'dir. Kronik ürtiker de ASÜ'deki

gibi kadınlarda (%1,3) erkeklere göre (%0,8) daha sık bulunmuştur.^{7-11, 26-29} Yaşlı hasta grubunda (>65 yaş) yapılan az sayıda çalışmada da cinsiyete göre prevalans farkı gözlenmemiştir.^{13, 19, 30}

Etyopatogenez

Ürtiker, temelde mast hücresi kaynaklı bir hastalıktır.³¹ Akut ürtikerin patogenezi dair az sayıda çalışma mevcuttur. Akut spontan ürtiker de anafilaksi gibi IgE ilişkili tip 1 hipersensitivite reaksiyonu sonucu ortaya çıkmaktadır.³² IgE ve bazofil ve mast hücrelerindeki yüksek afiniteli reseptörü olan FcεRI bağlanması sonucu bu hücrelerde aktivasyon ve histamin, platelet aktive edici faktör, prostaglandin-D2 ve sitokinlerin degranülasyonu gerçekleşir.³³ Bunlara ek olarak ürtikeryal plaklarda inflamatuvar hücre infiltrasyonu, vazodilatasyonu ve sinir uçlarının aktivasyonu izlenmektedir.^{34,35}

KSÜ'lü hastalarda derideki mast hücrelerinin intrinsik olarak anormal olmasından daha çok çevrelerindeki anormal faktörlerin sonucunda; hassas,



Şekil 1. Ürtiker Sınıflandırılması³

kararsız ya da aktive olması söz konusudur. Monomerik IgE'nin çapraz bağlanmalar olmadan mast hücrelerindeki FcεRI'ya bağlanmasının reseptörlerin artmasına ve degranülasyon için gereken eşik değerin düşmesine neden olduğu gösterilmiştir. Bunlar sonucunda da daha duyarlı hale gelen mast hücrelerinin, degranülasyonda salgılanacak mediyatörleri sentezlemesinin arttığı ve progenitör hücrelerin mast hücreleri olarak farklılaşmasını ve mast hücrelerinin hayatta kalmasını sağlayan bir dizi faktörü ve sitokini sentezlediği tespit edilmiştir.^{36,37} Fibroblastlar, endotelial hücreler ve mast hücrelerinden salgılanan SCF ve mast hücrelerindeki reseptörü KIT(CD117) arasındaki etkileşim burada en önemli rolü oynamaktadır.³⁸

Mast hücrelerinin aktivasyonu sonrası histamin, prostaglandin, triptazın yanı sıra eotaksin, MCP3, RANTES, TNF, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-31, C3a, C5a, PAF gibi T hücreleri, nötrofiller, eozinofiller ve bazofillerin infiltratına neden olacak sitokinler de salgılanır.^{3, 39, 40} Bu mediyatörler kemotaktik özelliklerinin yanı sıra P-selectin, E-selectin, PECAM, VCAM, ICAM gibi hücre adezyon moleküllerinin de lezyonlu derideki endotelial hücrelerinde up-regülasyonuna neden olur.⁴⁰ Histamin, VEGF, LPS, IL-1β, IL-6, IL-33 ve TNFα tarafından uyarılan eozinofil ve dermal mikrovasküler endotelial hücreler tarafından eksprese edilen fazla miktarda doku faktörü koagülasyon kaskadını ekstrinsik yoldan aktive ederek FXa ve FIIa(trombin) gibi aktive koagülasyon faktörlerinin yapımına neden olur.⁴¹⁻⁴³ Bu faktörler, vasküler endotelial hücreler arasında gap formasyonu oluşturarak otoantijen ve otoantikor içeren plazma sızıntısına neden olarak mast hücre aktivasyonunun devamını sağlar.⁴⁰

Mast hücreleri FcεRI dışında MRGPRX2, C5aR, PAR1-2 gibi çok sayıda aktive edici ve Siglec-8, CD200R, CD300a, FcγRIIb gibi inhibe edici reseptör taşımaktadır.^{39, 44}

Son zamanlarda yapılan çalışmalar farklı otoreaktivite mekanizmaları yoluyla gelişen iki KSÜ endotipinin olduğunu göstermiştir. Bu endotiplerden biri IgE tipi otoantikorlar aracılığıyla ortaya çıkan tip 1 otoimmün ya da otoallerjik KSÜ, diğeri ise IgG tipi otoantikorların neden olduğu tip 2b otoimmün KSÜ (oiKSÜ) şeklinde tanımlanmıştır. OiKSÜ'nün tanı kriterleri;

1. Hastanın kendi serumuna karşı reaksiyon geliştirdiği otoreaktivitenin *in vivo* göstergesi olan pozitif otolog serum deri testi (OSDT),
2. serum faktörlerinin bazofillerden histamin salınımına, bazofillerin aktivasyonuna ya da ikisine

birden neden olduğu ve bazofil reaktivitesinin *in vitro* göstergesi olan pozitif bazofil histamin salınım testi (BHST) ya da pozitif bazofil aktivasyon testi (BAT),

3. FcεRI ya da IgE'ye karşı IgG tipi otoantikorların Western blot ya da ELISA gibi bir yöntemle tespit edildiği pozitif immünoassay testi olarak belirlenmiştir.⁴⁵

KSÜ hastalarının %40-45'inde FcεRI (%35-40) ve/veya IgE'ye (%5-10) karşı IgG tipte^{45,46}, %54'ünde tiroid peroksidaza⁴⁷, %80'inde ise IL-24'e⁴⁸ karşı IgE tipte otoantikor geliştiği saptanmıştır. Bu otoantikorların varlığı; mast hücrelerini direkt aktive etmesinin yanı sıra, C5a-C5aR etkileşimi üzerinden mast hücre aktivasyonunu artırabilir ve IgE'nin çapraz bağlanmasının ve FcεRI agregasyonunun eşik değerlerini azaltarak mast hücrelerinde IgE'nin potansiyalize edici etkisini artırabilir.^{36, 37}

KSÜ patogenezi çoğunlukla mast hücreleri üzerinden açıklanmaya çalışılmakla birlikte, ürtikeryal lezyonların histopatolojik incelemesinde T_H2 daha baskın olmak üzere TH1 ve TH17 de izlenmiştir. KSÜ'lü hastaların kanında ve/veya derisinde IFNγ, TNF, TGFβ, IL-1β, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-17, IL-23, IL-24, IL-31 ve IL-33 gibi sitokinlerin düzeyi sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında artmış olarak bulunmuş; TNF, IL-6, IL-17, IL-23 ve IL-24 gibi sitokinlerin hastalık aktivasyonu ile korele olduğu gösterilmiştir.⁴⁰ Kortikosteroidlerin, akut dönemde KSÜ semptomlarını azaltması; bu hücrelerin dolaşımdan dokuya göçünde etkili olan kemotaktik maddelerin hastalığın patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir.⁴⁰

Tetikleyici Faktörler

Akut ürtiker, çoğunlukla spontan ve bilinmeyen bir nedene bağlı olarak görülse de; KSÜ ile ilişkili bulunan tetikleyiciler AÜ'yü de tetikleyebilir.⁴⁹ Akut ürtikerin en sık tetikleyicileri üst solunum yolu enfeksiyonu (%39,5), ilaç ((non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ)) intoleransı (%9,2), ve gıda intoleransı (%0,9) olarak sıralanabilir. Geriye kalan yaklaşık %50'lik çoğunluk ise spontan olarak ortaya çıkmaktadır.⁵⁰ KSÜ'de semptomların ortaya çıkışı ve şiddeti; bazı antibiyotikler, opiatlar, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), enfeksiyonlar, basınç, vücut ısısının artması, psödoallerjiden zengin gıdalar ve duygusal stres gibi faktörlerle tetiklenebilir.

Bu durumun KİÜ'den farkı lezyonların spontan olarak da oluşması ve bu faktörlere her maruz kalındığında oluşmamasıdır.³

Klinik Bulgular

Ürtikerin ana klinik bulgusu çevresi eritemli, keskin sınırlı, ödemli plaklardır. Tekil lezyonların genellikle 24 saat içerisinde gerilemesi ürtiker için tipiktir.³ Hastaların yaklaşık %50'sinde ürtikeryal lezyonlara anjiyoödem eşlik etmektedir.⁵² Anjiyoödem derminin alt tabakalarının ve subkutan yağ dokunun derin ödeme bağlı ortaya çıkan eritemli ya da deri rengi şişliklerle karakterizedir. Bu şişliklere yanma, batma hissi ve ağrı eşlik edebilir, lezyonlar 72 saate kadar sürebilir.³

Akut spontan ürtikerde klinik seyir çok değişken olabilir. Kısa süreli birkaç ürtikeryal plak ile hafif ya da vücudun büyük bir alanını kaplayan çok sayıda plak ve ağır anjiyoödemün günlerce sürdüğü şiddetli bir seyir gösterebilir.⁴

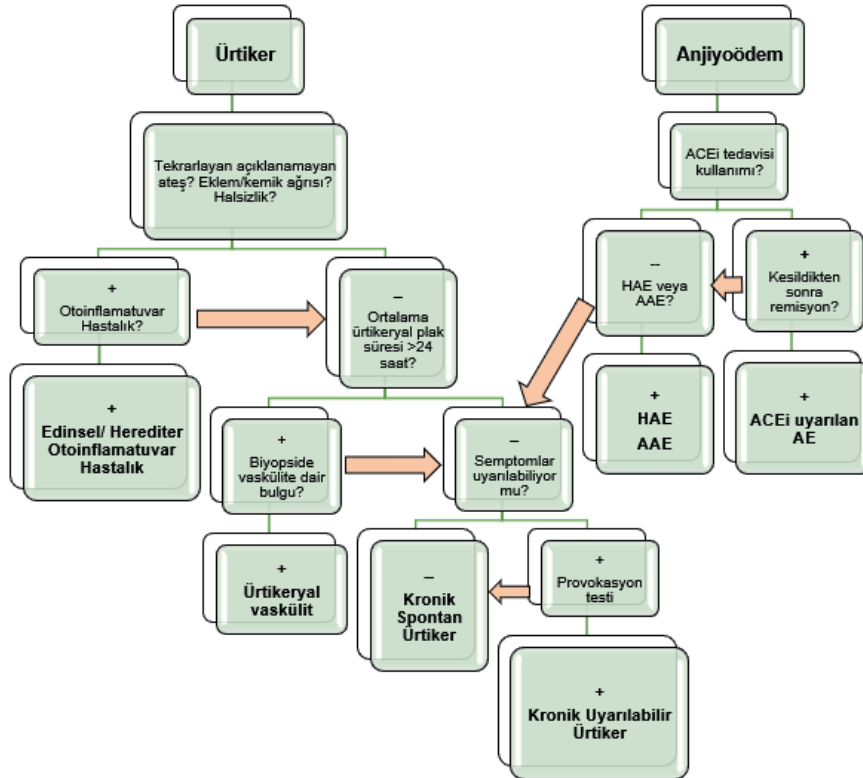
KSÜ'de hastaların %50'sinde ürtikeryal plak ve anjiyoödem birlikte görülmektedir. Geri kalan yarısının çoğunluğunu izole ürtikeryal plak ile giden

grup oluşturmakla birlikte (KSÜ hastalarının %40'ı); sadece anjiyoödem ile seyreden hastalar da bulunmaktadır.^{4, 6} Geriatrik KSÜ hastalarında ise klinik prezentasyonlar sıklık sırasına göre izole ürtikeryal plak, ürtikeryal plak ve anjiyoödem birlikteliği ve izole anjiyoödem şeklinde görülmektedir.^{19, 53}

Geriatrik popülasyonda daha yüksek oranda kaşıntı varlığı, bu hastalarda kaşıntının yaygın ve multifaktöryel bir bulgu olması nedeniyle şaşırtıcı değildir.⁵⁴ Buna ek olarak yaşlı hastalarda diğer yaş gruplarındaki KSÜ hastalarına göre daha az günlük ürtikeryal plak, KUÜ ile daha az ilişki izlenmektedir.^{19, 20, 54}

Ayrırcı Tanı

Ürtikeryal plak veya anjiyoödem KÜ haricindeki durumlarda da görülebilir. Anjiyoödemün eşlik etmediği ürtikeryal plaklar; ürtikeryal vaskülit, büllöz pemfigoid, otoinflamatuvar sendromlar, makülopapüler kutanöz mastositoz, Well's sendromu gibi hastalıklarda görülebilir. Özellikle büllöz pemfigoid gibi geriatrik popülasyonda daha sık görülen hastalıklar ayrırcı tanıda akılda tutulmalıdır.⁵⁵



Şekil 2. Ürtiker ve anjiyoödemün ayrırcı tanı algoritması.

Ürtikeryal plağın eşlik etmediği anjiyoödem; herediter anjiyoödem, edinsel idiyopatik anjiyoödem gibi durumlarda da görülmele birlikte yaşlı hastalarda en sık görülen Anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörü ilişkili anjiyoödemdir.⁵⁵ ACE inhibitörü kullanımına bağlı anjiyoödem %0.3 oranında görülebilmekte ve bu hastaların %20'sinde yaşamı tehdit edebilecek boyutta olabilmektedir.^{56, 57} Bu durumun ACE inhibisyonu ile ortaya çıkan bradikinin ve substance-P gibi medyatörlerin birikimine bağlı olduğu düşünülmektedir.^{58, 59} Özellikle yaşlı hastalarda antihipertansif olarak ACE inhibitörü kullanımı çok yaygın olduğu için anjiyoödem varlığında ayrıntılı ilaç öyküsü alınmalıdır.⁶⁰ Yine geriatrik popülasyonda yaygın olarak kullanılan dipeptidil peptidaz inhibitörleri (DPP4i) olan gliptinler bu enzimi bloke ederek hem substance-P hem de bradikinin metabolizmasını etkileyerek ACEi ile birlikte kullanılan hastalarda anjiyoödem gelişimini artırdığı gösterilmiştir.^{58, 61, 62} Bununla birlikte izole DPP4i kullanımının anjiyoödem riskini artırdığına dair bir veri henüz bulunmamaktadır.^{62, 63} Ürtiker ve anjiyoödem ayrırtıcı tanı algoritması Şekil 2'de özetlenmektedir.^{3, 55}

Komorbiditeler

Kronik ürtikerde en sık görülen komorbiditeler, otoimmün ve atopik hastalıklardır.³ KSÜ ile kanser, kardiyovasküler ve gastrointestinal hastalıkların birlikteliğine dair ise çelişkili bulgular mevcuttur.^{15, 64, 65}

Yaşlı KÜ hastalarında HT, DM, KBY, Hashimoto ve kanser komorbiditeleri genç KSÜ hastalarına göre daha yüksek oranda görülmektedir.^{19, 53} Genç ve orta yaş KSÜ hastalarında daha sık hematolojik maligniteler görülürken geriyatrik hastalarda solid organ malignitelerle birliktelik daha sık saptanmıştır.^{15, 53} Kanser ve KSÜ'nün birlikteliği halen tartışmalı bir konu olsa da yaşlı KSÜ hastalarında akıld tutulması gereken önemli bir noktadır.

KSÜ'lü hastalarda artış gösteren otoimmün hastalıklar genel popülasyonda da görece yüksek prevalansa sahip hastalıklardır. Örneğin; otoimmün tiroid hastalıkları genel popülasyonda en sık görülen organ spesifik otoimmün hastalıkken aynı zamanda KSÜ'de en sık görülen otoimmün komorbiditedir.⁶⁶ Prevalansı artan diğer otoimmün hastalıklar sistemik lupus eritematozus (SLE), tip 1 diabetes mellitus (DM), Sjögren ve Çölyak hastalığı olarak sıralanabilir. Otoimmün komorbiditeler, 40 yaş üzerindeki veya anjiyoödem eşlik ettiği KSÜ hastalarında daha sık olarak görülme eğilimindedir. Aynı zamanda tip 2b

otoimmünite ilişkili KSÜ'de (oiKSÜ) tip 1 otoimmünite ilişkili olana göre daha sık izlenmektedir. KSÜ hastalarında otoimmün komorbidite bulunmasının yüksek hastalık aktivitesi ve omalizumab tedavisine yanıtızlıkla ilişkili olduğu da bildirilmiştir.⁶⁷

Tiroid otoantikörlerinin pozitiflik oranı yaşlı hastalarda daha yüksek olma eğiliminde bulunmuştur.²⁰ Bu, yaşlı hastalarda otoimmün hastalık ve otoantikör pozitiflik insidansının daha yüksek olmasıyla ilişkili olabilir.⁶⁸ Güncel tanı ve tedavi kılavuzlarında, KSÜ hastalarının tiroid otoantikörler düzeylerinin değerlendirilmesi, pozitiflik saptanması durumunda tiroid fonksiyonları ve tip 2b otoimmüniteyle ilişkili KSÜ açısından gerekli testlerin yapılması ve tiroid fonksiyonları bazalde normal saptansa dahi periyodik olarak takip edilmesi önerilmektedir.³ Periyodik taramalarla otoimmün tiroid hastalıklarının ve oiKSÜ'nün daha erken teşhisinin; bu hastalarda standart tedavilere yanıtın öngörülmesinde faydalı olabileceği düşünülmektedir.⁶⁷ KSÜ hastalarında ANA pozitifliği %0-31,9 oranlarında bildirilmiştir.⁶⁶ ANA pozitifliğinin KSÜ hastalarında omalizumab tedavisine yanıtızlık ile ilişkili olduğu bulunmuştur.⁶⁷

KSÜ ile alerjik rinit (AR), atopik dermatit (AD) veya astım gibi atopik hastalıklar arasındaki ilişkiye dair çok sayıda araştırma mevcuttur.^{13, 69-76} Yaşlı ve diğer yaş gruplarındaki KSÜ hastalarında atopik komorbiditelerin görülme sıklığını karşılaştıran çalışmalarda çelişkili bulgular mevcuttur.^{18, 20, 53} Eşlik eden atopi varlığının standart doz 2. kuşak H1 antihistamin tedavisine dirençle ve omalizumaba geç yanıtla ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{71, 77}

Takip ve Değerlendirme

Her ürtiker tanısı alan hastada eşlik eden sistemik semptom, tetikleyici faktörler, semptomların yiyeceklerle ilişkisi, hastalık süresi ve öncesinde alınan tedaviler sorgulanmalıdır. Aynı zamanda hastaların komorbiditeleri ve düzenli kullandıkları ilaçları da kaydedilmelidir. Özellikle yaşlı hastalarda %25'e varan oranda ürtikerin altında yatan bir patoloji varlığı nedeniyle araştırması yapılırken en önemli basamak kullanılan ilaçlara ve mevcut hastalıklara yoğunlaşan ayrırtılı anamnezdır.¹⁹ Akut spontan ürtiker tanısı alan hastalardan teşhis ve takip açısından herhangi bir ek test önerilmemektedir. Bunun yanında KSÜ hastaları ilk değerlendirme de dahil olmak üzere her takip muayenesinde hastalık aktivitesi, etkisi ve kontrolü açısından değerlendirilmelidir. Ek olarak hastalardan tam kan sayımı, CRP veya sedimentas-

yon hızı, total IgE ve tiroid otoantikörleri açısından kan testlerinin de yapılması önerilmektedir. Anamnezde ya da yapılan testlerde şüphelenilecek bir bulgu ortaya çıkması durumunda kronik enfeksiyon (*H. pylori* gibi), otoimmün hastalıklar, allerji ya da eşlik eden KUÜ açısından ek testler yapılabilir.³

Uluslararası EAACI/GA²LEN/ EuroGuiDerm/ APAAACI Kılavuzu'na göre hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için haftalık Ürtiker Aktivite Skoru'nun (ÜAS7) kullanılması önerilmektedir. ÜAS7, ürtikeryal plak sayısı ve kaşıntı şiddetine dayanarak ardışık 7 gün içerisindeki hastalık aktivitesinin değerlendirildiği, valide edilmiş, hasta tarafından doldurulan bir hastalık şiddeti skorlama sistemidir⁷⁸. ÜAS7'nin klinik takiplerin yanı sıra çalışmalarda da kullanılması farklı merkezlerden çalışma sonuçlarının karşılaştırılmasını kolaylaştırmaktadır.³ ÜAS7 skorları hesaplanırken günlük oluşan ürtikeryal plak

sayısı (0=Hiç, 1=20'den az ürtikeryal plak, 2=21-50 arası ürtikeryal plak, 3=50'den çok ya da geniş kabarıklıklar) ve kaşıntı şiddeti (0=Hiç, 1=Hafif, 2=Orta, 3=Şiddetli (Günlük işleri veya uykuyu etkileyebilecek şiddette)) ayrı ayrı 0'dan 3'e kadar puanlanır ve bulunan değerler toplanır. ÜAS7 skorları 0-42 arasında değişmekte ve bu skorun ≤6 olması iyi kontrolü, 7-15 arası olması hafif, 16-27 arası olması orta ve 28-42 olması ise şiddetli ürtiker olarak değerlendirilmektedir.⁷⁹ Anjiyoödemli olan hastalarda ürtikeryal plak eşlik etsin ya da etmesin aktivite açısından Anjiyoödem Aktivite Skoru kullanılabilir.³

Hastalık kontrolünün ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi açısından Ürtiker Kontrol Testi (ÜKT) ve Anjiyoödem Kontrol Testi kullanılabilir.³ ÜKT, 4 sorudan oluşan, toplam skorun 0-16 arasında değiştiği hasta tarafından bildirilen, retrospektif, valide edilmiş bir ölçüttür. Bu sorular hastanın son 4

Tablo 1. Kronik Uyarılabilir Ürtiker için önerilen provokasyon testleri.^{3, 5, 49}

KiÜ Tipleri	Test Bölgesi	Provokasyon testi örnekleri	Değerlendirme Zamanı	Yanıt
Semptomatik dermatografizm	Volar önkol, üst sırt bölgesi	FricTest, dermatografik tester (36 g/mm ²), Künt uçlu objelerle deriye hafif basınç uygulanması	Testten 10 dk sonra	Kaşıntı ya da ürtikeryal plak
Soğuk ürtikeri	Volar önkol	TempTest(4-44°C), plastik poşette eriyen buz küpü 5 dk	Testten 10 dk sonra	Ürtikeryal plak, şiddetli olgularda anafilaksi
Gecikmiş Basınç Ürtikeri	Omuz, üst sırt, uyluk, volar önkol	Ağırlıklı çubuklar(1,5 cm çap-2,5 kg veya 6,5 cm çap 5 kg) 15 dk, dermatografik tester (100 g/mm ²)70 sn, ağırlıkların(7 kg) omuz üzerinden asılması 15 dk	Testten yaklaşık 6 saat sonra	Eritem, anjiyoödem
Solar Ürtiker	Glutealar	UVA(6 J/cm ²)-UVB(60 mJ/cm ²) Görünür ışık (projektör)	Testten 10 dk sonra	Ürtikeryal plak
Sıcak Ürtikeri	Volar önkol	TempTest(44-4°C), Isı kaynağı 5 dk	Testten 10 dk sonra	Ürtikeryal plak
Vibratuvar anjiyoödem	Volar önkol	Vorteks vibratör (1000 rpm) 5 dk	Testten 10 dk sonra	Anjiyoödem, ürtikeryal plak
Kolinerjik ürtiker	-	Egzersiz testi:Bisiklet ya da Koşu bandı (Her dakikada nabızı 3 atım/dk artırarak 30 dk; sıcak banyo(42°C, vücut sıcaklığı bazale göre ≥1°C arttıktan sonra 15 dk devam	Test sırasında ve test bittikten 10 dk sonra	Ürtikeryal plak
Kontakt Ürtiker	-	Açık aplikasyon testi, prick test, yama testi, spesifik IgE	Prick testten hemen sonra, kapalı yama testinden 20 dk sonra	Ürtikeryal plak
Akuajenik ürtiker	-	35-37°C su veya serum fizyolojik emdirilmiş havlu kompresi, 40 dk	Testten 10 dk sonra	Ürtikeryal plak

haftada; ürtikere dayalı fiziksel belirtilerinin şiddetini, yaşam kalitesinin etkilenişini, ürtikere kaynaklanan rahatsızlıklarının baskılamada tedavinin ne kadar başarılı olduğunu ve ürtikerinin genel olarak ne kadar baskılandığına dair yanıtlarına göre 0'dan 4'e kadar puanlanır. Skorun 12 ve üzerinde olması iyi kontrollü hastalığı, 11 ve altında olması ise kontrolün sağlanamadığını gösterir.⁸⁰ Aynı zamanda, yaşam kalitesindeki bozukluk açısından kronik ürtiker ve anjiyoödem için yaşam kalitesi anketleri de bulunmaktadır.^{81,82}

KUÜ düşündürülen tüm hastalarda yapılabiliriyorsa provokasyon testleri yapılmalıdır. Şiddetli hastalığı bulunan kişilerde provokasyon testleri baş dönmesi, vertigo, kusma/ishal, wheezingten anafilaktik şoka kadar varabilen sistemik bulguları tetikleyebileceği için bu testler allerjik yanıtların acil tedavisinin yapılabileceği yerlerde bu alanda eğitimi ve tecrübesi olan doktorlar tarafından yapılmalıdır. Yapılan provokasyon testleri hem tanıyı doğrulama hem de hastalığın aktivasyonunu ve eşik değerini belirlemeyi amaçlamaktadır. Tetikleyiciler için eşik değer ölçümü hastalık takibi ve tedavi etkinliğini değerlendirmek için faydalıdır. Provokasyon testlerinin sonuçları semptomatik tedaviden etkilenebileceği için eğer kesilebiliyorsa antihistamin tedavisine 3, glukokortikoid tedavisine 7 gün ara verilmelidir. Testin yapılacağı alanlarda yanıtızlık oluşmasını engelleme amacıyla; önceki 24 saat boyunca kolinerjik ürtikere herhangi bir semptom bulunmaması, diğer KUÜ'ler içinse test alanında ürtikeryal plak gelişmemiş olması şartı aranmalıdır.⁵ KUÜ'ler için yapılabilecek provokasyon testleri ve protokolleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Ayrıca kolinerjik ürtikere spesifik aktivasyon skoru ve yaşam kalitesi anketi ve soğuk ürtikere spesifik aktivasyon skoru mevcuttur.⁸³⁻⁸⁵

Prognoz ve Biyomarkerlar

Çoğu akut ürtiker hastasında semptomlar 1 hafta içinde geriler ve ancak %40'ında hastalık kronikleşir.^{30, 50, 86-88} Çocuklarda daha ileri yaşta semptomların çıkması, sistemik semptomlar, anjiyoödemden eşlik etmemesi, özgeçmişte allerjik hastalık varlığı akut ürtikere daha uzun hastalık süresiyle ilişkili bulunmuştur.⁸⁹ Bunun yanında, ileri yaş, otoimmün tiroid hastalığı, pozitif OSDT sonucu, bazopeni, NSAI intoleransı, gıda allerjisi, standart doz antihistaminlere ek tedavi gereksinimi kronik ürtikere progresyon açısından yüksek risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.^{30, 87, 88}

KÜ, kronik seyirli olması ve rekürrens gösteren bir hastalık olup erişkinlerde ortalama hastalık süresinin 11,5±10,8 yıl olduğu bildirilmiştir.⁹⁰ Ortalama hastalık süresinin geriyatrik hastalarda daha kısa olduğuna dair veriler olsa da bu konuda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.²⁰ KSÜ, KUÜ'ye göre daha kısa hastalık süresine sahip olup 1 yıl sonra spontan remisyon kümülatif ağırlıklı oranı %17, 5 yıl sonra %45, 20 yıl sonra %73 olarak saptanmıştır.⁹¹ Şiddetli hastalık, antitiroid otoantikörlerin varlığı, eşlik eden KUÜ varlığı, sistemik hipertansiyon, standart doz antihistaminlere ek tedavi gereksinimi, anjiyoödem varlığı, geç başlangıç yaşı, yüksek IgE düzeyleri, NSAI intoleransı KSÜ için uzun hastalık açısından prediktif değer taşımaktadır.⁹²⁻⁹⁷ KSÜ %6-31 oranlarında relaps gösterir.^{92, 93, 98} Etiyolojinin saptanamaması, bronşiyal astım varlığı, yüksek total IgE düzeyleri, antitiroid peroksidaz antikör varlığı, antihistaminlere yanıtızlık relaps için yüksek risk faktörleridir.(99-101) KUÜ'de ise 5 yıl sonrasında en yüksek spontan remisyon oranı %36yla semptomatik dermatografizmdeyken; en düşük sıcak ve soğuk ürtikere bildirilmiştir.¹⁰²⁻¹⁰⁴

KSÜ için anjiyoödem varlığı, eşlik eden KUÜ varlığı, kadın cinsiyet, uzun hastalık süresi, geç başlangıç, bazopeni, eozinopeni, otoimmün komorbidityte, yüksek total IgE, CRP, protrombin fragment 1+2, D-dimer, MPV ve IL-6 düzeyleri, bazofillerde artmış CD63 ve CD203c ekspresyonu şiddetli hastalıkla ilişkili bulunmuştur.^{67, 74, 92, 96, 101, 105-109}

Yüksek hastalık aktivitesi, gece semptomları, özellikle otoimmün tiroid hastalığı olmak üzere otoimmün hastalık varlığı, düşük total IgE ve IgA düzeyleri, yüksek IgG tipte anti-TPO düzeyleri, bazopeni, eozinopeni, antihistamin ve omalizumaba yanıtızlık KSÜ'nün otoimmün endotipiyle ilişkili bulunmuştur.¹¹⁰

Bazalde ÜAS7 skorlarının yüksekliği, yüksek serum sedimentasyon, CRP, fibrinojen ve D-dimer düzeyleri, KUÜ eşlik etmesi, anjiyoödem varlığı, atopi, tiroid hastalıklarının varlığı, hipertansiyon, pozitif OSDT sonucu, bazopeni ve eozinopeni antihistaminlere yanıtızlık için prediktif değer taşımaktadır.^{92, 96, 107}

KSÜ hastalarında omalizumab tedavisine kötü yanıt açısından yüksek risk faktörleri düşük bazal serum total IgE düzeyi, bazopeni, eozinopeni, ANA pozitifliği, antitiroid otoantikörlerinin varlığı ve bazofillerdeki düşük FcεRI ekspresyonuyken; tedavinin ilk 4 haftasında total IgE'de 2 kat ve daha fazla artış, D-dimer'de düşme, negatif OSDT ve BHST, bazofillerdeki yüksek FcεRI ekspresyonu iyi yanıt göstergesidir.^{67, 107, 111-113}

Son olarak pozitif BHST/OSDT/BAT testi, düşük total IgE düzeyleri, yüksek HsCRP, D-dimer, IL-2, IL-5 ve TNF α düzeyleri siklosporine iyi yanıtla ilişkili bulunmuştur.^{107,114}

Tedavi

Ürtikerde tedavi hedefi, hastalık remisyona girene kadar etkili ve güvenli bir şekilde semptomlarda tam kontrol sağlanması ve yaşam kalitesinin normalleştirilmesidir. Bu amaçla tedavide ilk olarak bilinen tetikleyicilerden kaçınmak ve ikinci kuşak antihistamin kullanımı önerilir. Orta ve şiddetli akut ürtiker hastalarında antihistamin dozu dört kata kadar artırılabilir, semptomlar gerilemezse ve kontraendikasyon yoksa oral steroid eklenebilir.⁴

KSÜ'de altta yatan olası nedenlerin ortadan kaldırılması hastalığın remisyonunda etkilidir, ancak bu nadiren mümkündür. Kronik spontan ürtikerde altta

yatan en sık neden tip 1 veya tip 2b otoimmünitedir. Altta yatan olası nedenler dışında, hastaların NSAİ ilaçlar, duygusal stres gibi semptomları tetikleyici faktörlerden uzak durması önerilmelidir.³

Farmakolojik tedavinin etkinliği, hastalık aktivitesinin ve kontrolünün takibi amacıyla kullanılan ÜAS/ÜAS7, ÜKT gibi hasta tarafından doldurulan ölçüt skorlarının değişimine göre değerlendirilmelidir. Takiplerde ÜKT skorunun 12'den küçük olması yetersiz hastalık kontrolü ve bir üst basamak tedaviye çıkılması gerekliliğini gösterirken, 12 ve üzerinde olması yeterli hastalık kontrolünün sağlandığını göstermektedir. ÜKT skorunun 16 olması ise tam hastalık kontrolünün sağlandığını ve eğer hasta 3-6 ay boyunca semptomsuz ise bir alt basamak tedaviye geçilebileceğini göstermektedir.³

Yaşlılarda polifarmasi nedeniyle tedavi seçenekleri ve mevcut tedavilerin dozları azalmaktadır. 2. Kuşak antihistaminler geriatrik popülasyon da dahil

Tablo 2. İkinci kuşak antihistaminlerin farmokinetik özellikleri ve özel durumlarda kullanım önerileri.^{115, 117, 118}

Antihistamin	Farmakokinetik		Yaşlılarda Kullanım	Renal Yetmezlik	Hepatik Yetmezlik	Kontraendikasyon	İlaç etkileşimi
Setirizin	Metabolizma	Eliminasyon	RF normale doz düzenlemesi gerekmez	Etkililik/güvenlik açısından veri yok.	Doz düzenlemesi gerekmez. Kronik karaciğer hastalığında yarı ömürde uzama, klirenste azalma.	Ciddi renal yetmezlik	Sedatif teofilinler
Loratadin	<%40 hepatik	Renal	Doz düzenlemesi gerekmez.	CLCR'ne göre doz düzenlenmeli.	Ağır KC yetmezliğinde başlangıç dozu azaltılmalı. Alkol ilişkili KC hastalığında hastalık şiddetiyle paralel AUC, Cmax artar.	Loratadinin hepatik metabolizmasını etkileyen ilaçlarla birlikte kullanılmamalı.	Ketokonazol, eritromisin, simetidin
Ebastin	CYP450 (CYP3A4 ve 2D6) ile yüksek miktarda ilk geçiş metabolizmasına uğrar.	Renal	Farmakokinetikte değişiklik olmaz.	Doz düzenlemesi gerekmez.	Hafif-orta KC yetmezliğinde dikkatli olunmalı (Doz 10 mg/gün'ü geçmemeli.)	Ciddi karaciğer veya renal yetmezlik	Ketokonazol, eritromisin
Feksofenadin	Yüksek miktarda ilk geçiş metabolizmasıyla aktif metaboliti carebastine dönüşür.	Biliyer, %12 renal	Doz düzenlemesi gerekmez. Sınırlı veri nedeniyle dikkatli kullanılmalı.	Doz düzenlemesi gerekmez (ancak dikkatli kullanılmalı.)	Sınırlı veri nedeniyle dikkatli kullanılmalı.	Yok.	Ketokonazol, eritromisin, Al/Mg içeren antiasitler

Tablo 2. İkinci kuşak antihistaminlerin farmokinetik özellikleri ve özel durumlarda kullanım önerileri.^{115, 117, 118}

Antihista- min	Farmakokinetik	Yaşlılarda Kullanım	Renal Yetmezlik	Hepatik Yetmezlik	Kontraendi- kasyon	İlaç etkileşimi	
Levosetirizin	<%8 hepatik	Renal	Orta ya da ağır renal yetmezlikte doz düzenlemesi gerekir.	Doz düzenlemesi gerekmez.	Doz düzenlemesi gerekmez.	Ağır renal yetmezlik, laktoz intoleransı, galaktozemi, zayıf galaktoz/glukoz emilimi	Yok.
Desloratadin	<15 hepatik	Renal	Farmakokinetikte değişiklik olmaz.	CLCR'ne göre doz düzenlenmeli.	Doz düzenlemesi gerekmez.	Ciddi renal yetmezlik	Yok.
Rupatadin	Karaciğerde glukuronidasyonla 3-OH metabolize edilir.	Biliyer, Renal	Doz düzenlemesi gerekmez. (Klinik sonucu gösterilememekle birlikte AUC ve Cmax artar.) Sınırlı veri nedeniyle dikkatli kullanılmalı.	Ağır renal yetmezlikte dikkatli kullanılmalı.	Klinik tecrübe eksikliği nedeniyle önerilmez.	QT intervali uzamış hastalarda, hipokalemi ve yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalı.	Ketokozazol, eritromisin, greyfurt suyu, alkol, sedatifler
Bilastin	CYP3A4 ile KC'de yüksek oranda metabolize olur.	Biliyer, Renal	Doz düzenlemesi önerilmez. Sınırlı klinik veri mevcut. Faz 2 ve 3 çalışmalarında farmakokinetik, etkililik ve güvenlik açısından farklılık bildirilmemiştir.	Klinik tecrübe eksikliği nedeniyle önerilmez.	Doz düzenlemesi gerekmez.	Yok	Ketokozazol, eritromisin, diltiazem, greyfurt suyu, siklosporin, ritonavir, rifampisin

olmak üzere KSÜ hastalarında etkililik, etki süresi ve yan etki profilinin daha güvenli olması nedeniyle birinci basamak tedaviyi oluşturmaktadır.^{3,23} 1. kuşak antihistaminlerin yoğun lipofilik yapısı 2. kuşak antihistaminlerde bulunmadığı için kan beyin bariyerini 1. kuşak gibi geçemez. Bunun yanında 1. Kuşak antihistaminlerin antikolinergik, antidopaminergik ve de antiserotoninerjik etkilerine bağlı konstipasyon, üriner retansiyon, taşikardiye bağlı kardiyovasküler hastalıkta kötüleşme ve demans hastalarında olası kognitif kötüleşme gibi yan etkile-

ri geriatrik popülasyonda kullanımını kısıtlamaktadır.^{23,115} 2. kuşak H1 antihistaminlerin antikolinergik etkileri bulunmamasının yanında sedatif etkileri de minimaldir ya da yoktur. Birçok farklı 2. kuşak H1 antihistaminin ürtiker tedavisinde etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Ancak bu ilaçların etkililik ve güvenlik açısından karşılaştırıldığı iyi tasarlanmış klinik çalışmaların olmaması nedeniyle, bir molekülün diğerinden üstün olduğuna dair bir veri de bulunmamaktadır. Aynı mekanizmayla etki gösteren bu grup ilaçların birlikte kullanımlarının sinerjistik

etki sağladığını gösteren bir kanıt olmaması nedeniyle de farklı antihistaminlerin eş zamanlı kullanılması önerilmemektedir.³

Yapılan bir metaanalizde KSÜ hastalarında standart dozlarda 2. kuşak H1 antihistamin tedavisine yanıt oranı %38,6 olarak bulunmuştur.¹¹⁶ Aynı metaanalizin sonuçlarına göre, standart doz antihistaminlere yanıtız hastalarda doz artışı sonrası yanıt oranı yaklaşık %60'a çıkmaktadır.¹¹⁶ Bu bulgulara dayanarak, güncel kılavuzlar standart dozlara yanıtız hastalarda, antihistamin dozunun 4 kata kadar artırılmasını önermektedir. Daha yüksek dozlarda kullanım ek bir fayda sağlanamaması nedeniyle önerilmemektedir.³ Bununla birlikte, ileri yaş, kullanılan ilaçlar ve komorbiditeler nedeniyle geriatrik hastalar artmış yan etki ihtimali göz önüne alınarak randomize kontrollü çalışmalardan çoğunlukla dışlanmaktadır.³ Geriatrik popülasyonda yanıtız hastalarda, bu ilaçların yüksek dozlarının kinetik instabilite veya uykuya eğilime neden olarak düşme riskini artırma ihtimali ve azalmış renal ve hepatik fonksiyonlar da

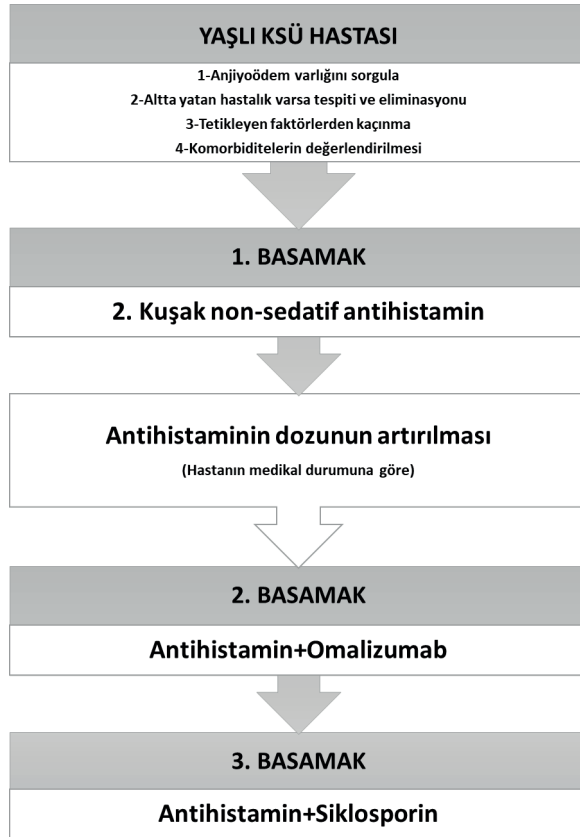
göz önüne alınarak doz artışı yapılmalıdır.^{2, 23, 117} Çeşitli antihistaminlerin metabolizması, ilaç etkileşimleri, renal ve hepatik yetmezlikte gereken doz düzenlemeleri Tablo 2'de özetlenmektedir.

Setirizin, 2. Kuşak bir antihistamin olmasına rağmen sedatif etkisi de olması nedeniyle yaşlı erişkinlerde birinci basamakta tercih edilmemelidir.¹¹⁵

Loratadin, non-sedatif olsa da taşikardi, ağız kuruluğu, konstipasyon, görmede bulanıklık ve baş dönmesi gibi antikolinergik etkilerinin olması nedeniyle yaşlı hastalarda özellikle yüksek dozlarda dikkatli kullanılmalıdır.¹¹⁵

Uzun QT intervali, hipokalemi, QT'yi uzatacak ya da CYP3A4'ü inhibe edecek ilaç kullanımı varlığında ebastinin yan etki ihtimalinin artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.¹¹⁸

Feksofenadin hakkında yapılan psikomotor ve araba kullanma çalışmaları yüksek dozlarda dahi sedatif etkisinin olmadığını göstermekle birlikte, kısa yarı ömrü nedeniyle devamlı etkililik elde etmek için günde iki kere kullanılmalıdır.^{115, 118} 800 mg günde 1



Şekil 3. KSÜ tedavi algoritması.³

veya 690 mg günde 2 dozuna kadar QT intervalini uzattığı gösterilememiştir.¹¹⁹

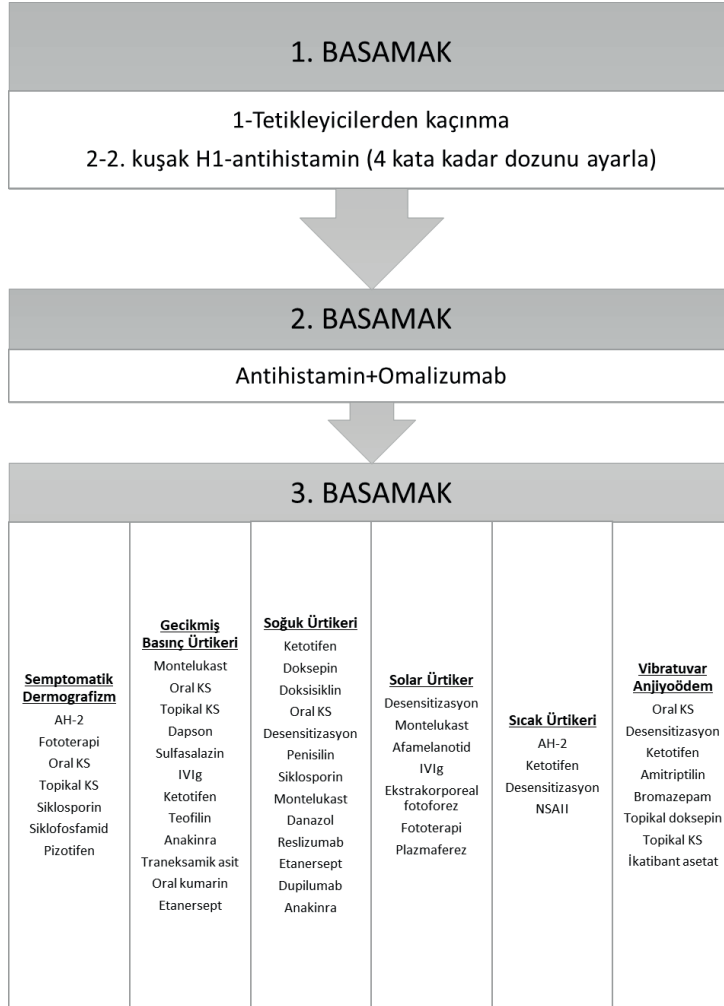
Rupatadin, bilinen uzun QT intervali, akut miyokard iskemik hastalığı, düzeltilmemiş hipokalemi ve proaritmik hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.¹¹⁸

%65'in üzerinde hepatik metabolizması olan mizolastin; karaciğer yetmezliği, makrolid antibiyotik, sistemik azol grubu antifungal ya da QT intervalini uzatacak ilaç kullanımı, semptomatik aritmi veya kardiyak hastalığı olanlarda kontraendikedir.^{115,118,120}

Glukokortikoidlerin hiçbir yaş grubunda ürtikerin tedavisinde uzun süreli kullanımı önerilmemektedir.³ Ancak şiddetli ataklarda, başlanan uzun süreli tedavi etkisini gösterene kadar semptomları baskılamak için kısa süreli kullanılabilir glukokorti-

koidler; özellikle yaşlı hasta grubunda osteoporoz, metabolik yan etkileri de göz önünde bulundurulduğunda kısa süreli ve sıkı tansiyon, kan şekeri kontrolüyle verilmelidir.^{3, 23, 54}

Omalizumab, insan serbest IgE'sinin Fc kısmına selektivitesi olan, rekombinan, IgG tipinde, %95 insan kaynaklı, monoklonal bir antikordur. İlk olarak şiddetli ve diğer tedavilere yanıtız alerjik astımda kullanımı onaylanmıştır.¹²¹ Buna ek olarak H1 antihistaminlere dirençli KSÜ'de kullanımı onaylı ilk ve tek ilaçtır. H1 antihistamin dozu 4 kata kadar artırılmasına rağmen semptomların kontrol altına alınmadığı hastalarda, dört haftada bir 300 mg dozunda subkutan yolla uygulanması ve gerekirse klinik yanıtı göre doz ve aralığın belirlenmesi önerilmektedir.³



Şekil 4. KUÜ tedavileri.¹³⁶⁻¹⁶¹

Randomize kontrollü çalışmaların metaanalizi sonucu 300 mg/4 hafta dozu omalizumab için hastanın kilosu, yaşı, cinsiyeti ya da bazal total IgE'sinden bağımsız şekilde en efektif başlangıç dozu olarak bulunmuştur.^{122, 123}

Omalizumabın yaşlı hastalardaki etkililik ve güvenliğine dair yapılan çalışmalar seyrek de olsa çoğunda diğer yaş gruplarıyla benzer sonuçlar elde edilmiştir.¹²⁴⁻¹²⁷ Buna karşın, 65 yaş üstü ve altındaki KSÜ hastalarının omalizumaba yanıtını karşılaştırma amaçlı yapılan bir çalışmada, yaşlı hasta grubunda daha az etki görülmüş ve bunun komorbidite ve organ yetmezliklerine bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Aynı çalışmada multivariable regresyon analizinde yaşlı grupta daha düşük eozinofil ve bazofil sayısının olduğu gözlenmiş ve bu kötü prognostik faktörlerin de düşük tedavi yanıtında etkisi olabileceği belirtilmiştir.¹²⁸

Omalizumabın renal ya da hepatik yetmezliklerde kullanımının güvenliğine dair yeterli veri yoktur.¹²³ Geriatrik KÜ hastalarının omalizumabla tedavisinde herhangi bildirilmiş bir olgu olmasa da astım hastalarında artmış arteriyel trombotik hastalık sıklığı beklenenden daha yüksek saptanmıştır.¹²⁹

Siklosporinin KÜ tedavisinde 2. Kuşak antihistaminlerle kombinasyonunun etkili olduğu çoğu çalışmada gösterilmiş olsa dahi hipertansiyon, nefrotoksisite, enfeksiyon gibi yan etkilerinin yüksek insidansı nedeniyle özellikle geriatrik hastalarda ön planda tercih edilmemektedir.^{3,54,130} Yaşlı hastalarda siklosporin kullanımı, yaşla birlikte ilacın klirensinin azaldığı ve tam kanda daha yüksek miktarda siklosporin saptandığı da göz önünde bulundurularak ancak diğer tüm tedavilere yanıtız ve şiddetli vakalarla sınırlandırılmalıdır.^{3,54,131} Özellikle geriatrik popülasyonda sıklıkla izlenen polifarmasi siklosporin tedavisinde ekstra önem arz etmektedir. Siklosporin, antihistaminlerin metabolizmasında önemli rol oynayan hem CYP3A4 hem de P-glikoprotein substratı olduğu için, bu yollarla metabolize edilen (bilastin-P-glikoprotein gibi) diğer ilaçlarla kombinasyonunda dikkatli olunulmalıdır.^{132, 133}

Geriatrik KSÜ'de önerilen tedavi algoritması Şekil 3'te gösterilmektedir. Yaşlı popülasyonunun arttığı göz önünde bulundurulduğunda bu hasta grubuna odaklanan tedavi algoritmalarının ve doz semalarının geliştirilmesi önem arz etmektedir.

KSÜ'de onaylı tedaviler antihistaminler ve omalizumabla sınırlıdır. Uzun süreli remisyon sağlayacak, oral yolla kullanım imkânı sağlayan ve daha

ucuz olacak yeni hedeflere ve yeni yolları hedefleyen ilaçlara ihtiyaç vardır. Bu amaçla araştırılmakta olan ilaçlar ligelizumab (anti-IgE), quilizumab (anti-IgE), GI-310 (anti-IgE), tezepelumab (anti-TSLP), avdoralimab (anti-C5aR), lirentelimab (anti-Siglec-8), AK002 (antolimab) (anti-Siglec-8), kanakinumab (anti-IL-1β) anakinra (anti-IL-1R), fenebrutinib (Bruton tirozin kinaz inhibitörü), remibrutinib (Bruton tirozin kinaz inhibitörü), dupilumab (anti-IL-4/13), benralizumab (anti-IL-5), mepolizumab(anti-IL-5), reslizumab (anti-IL-5), tosilizumab (anti-IL-6), sekukinumab (anti-IL-17), etanersept (anti-TNFα), adalimumab (anti-TNFα), infliksimab (anti-TNFα), LY3454738 (CD200R agonist), CDX-0159 (anti-KIT (CD117) olarak sıralanabilir.^{134, 135}

KUÜ için geriatrik hastalara özel bir tedavi algoritması bulunmamaktadır. KUÜ hastalarına yönelik tedavi basamakları Şekil 4'te özetlenmektedir.

Kaynaklar

1. Nations U. World Population Ageing 2019 (st/esa/ser.a/444). United Nations New York City, NY, USA; 2020.
2. WHO. Ageing. 2023. [updated 5 Jan. Available from: https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab_1.
3. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-66.
4. Maurer M, Zuberbier T, Metz M. The classification, pathogenesis, diagnostic workup, and management of urticaria: an update. *Allergic Diseases-From Basic Mechanisms to Comprehensive Management and Prevention*: Springer; 2021. p. 117-33.
5. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan C, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias-The EAACI/GA 2 LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71(6):780-802.
6. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nature Reviews Disease Primers*. 2022;8(1):61.
7. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71(6):780-802.
8. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423-32.
9. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(3):214-20.

10. Nava FV, Burnes JM. Prevalence and factors associates to chronic urticaria. Analysis of the allergic rhinitis and symptoms related to asthma as a factors associated to chronic urticaria in a urban area of northeastern of Mexico. *Alergologia e imunologia clinica*. 2004;19(1):16-24.
11. Balp MM, Lopes da Silva N, Vietri J, Tian H, Ensina LF. The Burden of Chronic Urticaria from Brazilian Patients' Perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(4):535-45.
12. Vietri J, Turner SJ, Tian H, Isherwood G, Balp MM, Gabriel S. Effect of chronic urticaria on US patients: analysis of the National Health and Wellness Survey. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(4):306-11.
13. Gonçalves M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Ensina LF, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):226-36.
14. Wertenteil S, Strunk A, Garg A. Prevalence estimates for chronic urticaria in the United States: A sex- and age-adjusted population analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):152-6.
15. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chen TT, Chang YT. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol*. 2012;148(1):103-8.
16. Weller K, Maurer M, Bauer A, Wedi B, Wagner N, Schliemann S, et al. Epidemiology, comorbidities, and health-care utilization of patients with chronic urticaria in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(1):91-9.
17. Napolitano M, Fabbrocini G, Stingeni L, Patruno C. Prevalence of chronic inducible urticaria in elderly patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(2):247.
18. Ban GY, Kim MY, Yoo HS, Nahm DH, Ye YM, Shin YS, et al. Clinical features of elderly chronic urticaria. *Korean J Intern Med*. 2014;29(6):800-6.
19. Magen E, Mishal J, Schlesinger M. Clinical and laboratory features of chronic idiopathic urticaria in the elderly. *Int J Dermatol*. 2013;52(11):1387-91.
20. Chuamanochan M, Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Nuchkull P. Clinical features of chronic urticaria in aging population. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. 2016;34(3).
21. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol*. 1981;104(4):369-81.
22. Ventura MT, Cassano N, Romita P, Vestita M, Foti C, Vena GA. Management of chronic spontaneous urticaria in the elderly. *Drugs & Aging*. 2015;32:271-82.
23. Ventura MT, Napolitano S, Buquicchio R, Cecere R, Arseni A. An approach to urticaria in the elderly patients. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2012;34(3):530-3.
24. Guillet G, Bécherel PA, Pralong P, Delbarre M, Outtas O, Martin L, et al. The burden of chronic urticaria: French baseline data from the international real-life AWARE study. *Eur J Dermatol*. 2019;29(1):49-54.
25. Maurer M, Houghton K, Costa C, Dabove F, Ensina LF, Giménez-Arnau A, et al. Differences in chronic spontaneous urticaria between Europe and Central/South America: results of the multi-center real world AWARE study. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):32.
26. Lee N, Lee JD, Lee HY, Kang DR, Ye YM. Epidemiology of Chronic Urticaria in Korea Using the Korean Health Insurance Database, 2010-2014. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(5):438-45.
27. Lee SJ, Ha EK, Jee HM, Lee KS, Lee SW, Kim MA, et al. Prevalence and Risk Factors of Urticaria With a Focus on Chronic Urticaria in Children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(3):212-9.
28. Broder MS, Raimundo K, Antonova E, Chang E. Resource use and costs in an insured population of patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(4):313-21.
29. Weller K, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Magerl M, Metz M, et al. [Chronic urticaria. Prevalence, course, prognostic factors and impact]. *Hautarzt*. 2010;61(9):750-7.
30. Eun SJ, Lee JY, Kim DY, Yoon HS. Natural course of new-onset urticaria: Results of a 10-year follow-up, nationwide, population-based study. *Allergol Int*. 2019;68(1):52-8.
31. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev*. 2018;282(1):232-47.
32. Techasatian L, Phungoen P, Chaiyarit J, Uppala R. Etiological and predictive factors of pediatric urticaria in an emergency context. *BMC pediatrics*. 2021;21:1-6.
33. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nature medicine*. 2012;18(5):693-704.
34. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay AB, Kaplan AP. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(4):694-700.
35. Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynek A, Kita H, Clark P, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol*. 2014;171(3):505-11.
36. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):337-42.
37. Asai K, Kitaura J, Kawakami Y, Yamagata N, Tsai M, Carbone DP, et al. Regulation of mast cell survival by IgE. *Immunity*. 2001;14(6):791-800.
38. Okayama Y, Kawakami T. Development, migration, and survival of mast cells. *Immunologic research*. 2006;34:97-115.
39. Kolkhir P, Elieh-Ali-Komi D, Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Understanding human mast cells: lesson from therapies for allergic and non-allergic diseases. *Nature Reviews Immunology*. 2022;22(5):294-308.
40. Giménez-Arnau AM, de Montjoye L, Asero R, Cugno M, Kulthanan K, Yanase Y, et al. The pathogenesis of chronic spontaneous urticaria: the role of infiltrating cells. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(6):2195-208.
41. Cugno M, Marzano AV, Tedeschi A, Fanoni D, Venegoni L, Asero R. Expression of tissue factor by eosinophils in patients with chronic urticaria. *International archives of allergy and immunology*. 2009;148(2):170-4.
42. Tedeschi A, Kolkhir P, Asero R, Pogorelov D, Olisova O, Kochergin N, et al. Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. *Allergy*. 2014;69(6):683-91.
43. Cugno M, Borghi A, Garcovich S, Marzano AV. Coagulation and skin autoimmunity. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:1407.
44. Karra L, Berent-Maoz B, Ben-Zimra M, Levi-Schaffer F. Are we ready to downregulate mast cells? Current opinion

- in immunology. 2009;21(6):708-14.
45. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2013;68(1):27-36.
 46. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, Maurer D, Seed PT, Grattan CE, et al. Classification of anti-FcεpsilonRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(3):492-9.
 47. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase--a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One*. 2011;6(4):e14794.
 48. Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, Preusse P, Freier D, Church MK, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3):876-82.
 49. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nature Reviews Disease Primers*. 2022;8(1):61.
 50. Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol*. 1996;76(4):295-7.
 51. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71(6):780-802.
 52. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017;72(12):2005-16.
 53. Khaliliya R, Confino-Cohen R, Lachover-Roth I, Meir-Shafir K, Cohen-Engler A, Rosman Y. Chronic urticaria in elderly—new insights. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2023;11(4):1290-4.
 54. Jáuregui Presa I, Navajas Rodríguez B, Ramos Bareño B, Gamboa Setién PM, Urrutia Etxebarria I, Antépara Ercoreca I. Chronic urticaria in special populations: children, pregnancy, lactation and elderly people. *Current Treatment Options in Allergy*. 2016;3:423-38.
 55. Maurer M, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Weller K, Krause K. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. *Allergy*. 2013;68(6):816-9.
 56. Makani H, Messerli FH, Romero J, Wever-Pinzon O, Korniyenko A, Berrios RS, et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am J Cardiol*. 2012;110(3):383-91.
 57. Pigman EC, Scott JL. Angioedema in the emergency department: the impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *The American journal of emergency medicine*. 1993;11(4):350-4.
 58. Byrd JB, Touzin K, Sile S, Gainer JV, Yu C, Nadeau J, et al. Dipeptidyl peptidase IV in angiotensin-converting enzyme inhibitor associated angioedema. *Hypertension*. 2008;51(1):141-7.
 59. Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol*. 2003;3(3):311-7.
 60. Aronow WS. Office management of hypertension in older persons. *Am J Med*. 2011;124(6):498-500.
 61. Byrd JB, Shreevatsa A, Putlur P, Foretia D, McAlexander L, Sinha T, et al. Dipeptidyl peptidase IV deficiency increases susceptibility to angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced peritracheal edema. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):403-8.
 62. Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension*. 2009;54(3):516-23.
 63. Caballero T, Pedrosa M. Angioedema due to ACE Inhibitors. *Current Treatment Options in Allergy*. 2016;3:401-15.
 64. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa M, et al. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. *World Allergy Organization Journal*. 2021;14(6):100533.
 65. Kim BR, Yang S, Choi JW, Choi CW, Youn SW. Epidemiology and comorbidities of patients with chronic urticaria in Korea: a nationwide population-based study. *The Journal of dermatology*. 2018;45(1):10-6.
 66. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Autoimmunity reviews*. 2017;16(12):1196-208.
 67. Kolkhir P, Altrichter S, Asero R, Daschner A, Ferrer M, Giménez-Arnau A, et al. Autoimmune Diseases Are Linked to Type IIb Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021;13(4):545-59.
 68. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Brito M, Lopez-Soato A, Font J. Autoimmunity and geriatrics: clinical significance of autoimmune manifestations in the elderly. *Lupus*. 2003;12(5):341-55.
 69. Chiu HY, Muo CH, Sung FC. Associations of chronic urticaria with atopic and autoimmune comorbidities: a nationwide population-based study. *Int J Dermatol*. 2018;57(7):822-9.
 70. Zazzali JL, Broder MS, Chang E, Chiu MW, Hogan DJ. Cost, utilization, and patterns of medication use associated with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108(2):98-102.
 71. Lee HC, Hong JB, Chu CY. Chronic idiopathic urticaria in Taiwan: a clinical study of demographics, aggravating factors, laboratory findings, serum autoreactivity and treatment response. *J Formos Med Assoc*. 2011;110(3):175-82.
 72. Shalom G, Magen E, Dreier J, Freud T, Bogen B, Comaneshter D, et al. Chronic urticaria and atopic disorders: a cross-sectional study of 11 271 patients. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):e96-e7.
 73. Kim BR, Yang S, Choi JW, Choi CW, Youn SW. Epidemiology and comorbidities of patients with chronic urticaria in Korea: A nationwide population-based study. *J Dermatol*. 2018;45(1):10-6.
 74. Alen Coutinho I, Regateiro FS, Fernandes RA, Pita JS, Gomes R, Coelho C, et al. Refractory chronic urticaria in adults: clinical characterization and predictors of severity. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16(1):97.
 75. Netchiporouk E, Sasseville D, Moreau L, Habel Y, Rahme E, Ben-Shoshan M. Evaluating Comorbidities, Natural History, and Predictors of Early Resolution in a Cohort of Children With Chronic Urticaria. *JAMA Dermatol*.

- 2017;153(12):1236-42.
76. Ghazanfar MN, Kibsgaard L, Thomsen SF, Vestergaard C. Risk of comorbidities in patients diagnosed with chronic urticaria: A nationwide registry-study. *World Allergy Organ J.* 2020;13(1):100097.
 77. Asero R. Omalizumab in severe chronic urticaria: are slow and non-responders different? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021;53(6):263-6.
 78. Młynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy.* 2008;63(6):777-80.
 79. Stull D, Mcbride, D., Georgiou, P., Zuberbier, T., Grattan, C., & Balp, MM. Measuring patient severity in chronic spontaneous/idiopathic urticaria (CSU/CIU) as categorical health states: efficient and informative? *Allergy.* 2014;69:317.
 80. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1365-72, 72.e1-6.
 81. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q2oL). *Allergy.* 2005;60(8):1073-8.
 82. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)-assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy.* 2016;71(8):1203-9.
 83. Ahsan DM, Altrichter S, Gutsche A, Bernstein JA, Altunergil T, Brockstaedt M, et al. Development of the Cold Urticaria Activity Score. *Allergy.* 2022;77(8):2509-19.
 84. Koch K, Weller K, Werner A, Maurer M, Altrichter S. Antihistamine up dosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2016;138(5):1483-5. e9.
 85. Ruft J, Asady A, Staubach P, Casale T, Sussmann G, Zuberbier T, et al. Development and validation of the cholinergic Urticaria quality-of-life questionnaire (CholU-QoL). *Clinical & Experimental Allergy.* 2018;48(4):433-44.
 86. Kulthanan K, Chiawirikajorn Y, Jiamton S. Acute urticaria: etiologies, clinical course and quality of life. *Asian Pacific journal of allergy and immunology.* 2008;26(1):1.
 87. Magen E, Zueva E, Mishal J, Schlesinger M, editors. The clinical and laboratory characteristics of acute spontaneous urticaria and its progression to chronic spontaneous urticaria. *Allergy & Asthma Proceedings;* 2016.
 88. Tanaka T, Hiragun M, Hide M, Hiragun T. Analysis of primary treatment and prognosis of spontaneous urticaria. *Allergy International.* 2017;66(3):458-62.
 89. Lin Y-R, Liu T-H, Wu T-K, Chang Y-J, Chou C-C, Wu H-P. Predictive factors of the duration of a first-attack acute urticaria in children. *The American journal of emergency medicine.* 2011;29(8):883-9.
 90. Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Baier-Ebert M, Chapman-Rothe N. ATTENTUS, a German online survey of patients with chronic urticaria highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice. *British Journal of Dermatology.* 2016;174(4):892-4.
 91. Balp M-M, Halliday AC, Severin T, Leonard SA, Partha G, Kalra M, et al. Clinical remission of chronic spontaneous urticaria (CSU): a targeted literature review. *Dermatology and Therapy.* 2022;12(1):15-27.
 92. Curto-Barredo L, Riba Archilla L, Roura Vives G, Pujol Vallverdú RM, Giménez Arnau AM. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. *Acta Dermato-Venereologica* 2018 Jul 11; 98 (7): 641-7. 2018.
 93. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2001;45(3):387-91.
 94. Kolkhir P, André F, Church M, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clinical & Experimental Allergy.* 2017;47(1):19-36.
 95. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy.* 2004;59(8):869-73.
 96. Deza G, Ricketti PA, Giménez-Arnau AM, Casale TB. Emerging biomarkers and therapeutic pipelines for chronic spontaneous urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2018;6(4):1108-17.
 97. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L, Maurer M. Factors linked to disease severity and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2017;31(6):964-71.
 98. Stepaniuk P, Kan M, Kanani A. Natural history, prognostic factors and patient perceived response to treatment in chronic spontaneous urticaria. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2020;16:1-11.
 99. Cetinkaya PG, Soyer O, Esenboga S, Sahiner UM, Teksam O, Sekerel BE. Predictive factors for progression to chronicity or recurrence after the first attack of acute urticaria in preschool-age children. *Allergologia et immunopathologia.* 2019;47(5):484-90.
 100. Toubi E, Vadasz Z. Predictive features associated with chronic spontaneous urticaria recurrence. *The Journal of Dermatology.* 2021;48(11):1786-8.
 101. Kim JK, Har D, Brown LS, Khan DA. Recurrence of chronic urticaria: incidence and associated factors. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2018;6(2):582-5.
 102. van der Valk PG, Moret G, Kiemeny LA. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *Br J Dermatol.* 2002;146(1):110-3.
 103. Beattie PE, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J. Characteristics and prognosis of idiopathic solar urticaria: a cohort of 87 cases. *Archives of dermatology.* 2003;139(9):1149-54.
 104. Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Kiratiwongwan R. Cold urticaria: clinical features and natural course in a tropical country. *Allergy, Asthma & Immunology Research.* 2019;11(4):538-47.
 105. Kolkhir P, Church MK, Altrichter S, Skov PS, Hawro T, Frischbutter S, et al. Eosinopenia, in Chronic Spontaneous Urticaria, Is Associated with High Disease Activity, Autoimmunity, and Poor Response to Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):318-25.e5.
 106. Grattan CE, Dawn G, Gibbs S, Francis DM. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and

- prednisolone and relationship to disease activity. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(3):337-41.
107. Fok JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2021;76(10):2965-81.
 108. Kolkhir P, Altrichter S, Hawro T, Maurer M. C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2018;73(4):940-8.
 109. Magen E, Mishal J, Zeldin Y, Feldman V, Kidon M, Schlesinger M, et al. Increased mean platelet volume and C-reactive protein levels in patients with chronic urticaria with a positive autologous serum skin test. *Am J Med Sci*. 2010;339(6):504-8.
 110. Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, Ferrer M, Kocaturk E, Metz M, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022;149(6):1819-31.
 111. Marzano A, Genovese G, Casazza G, Fierro M, Dapavo P, Crimi N, et al. Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019;33(5):918-24.
 112. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy*. 2018;73(3):705-12.
 113. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Cugno M. D-dimer plasma levels parallel the clinical response to omalizumab in patients with severe chronic spontaneous urticaria. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2017;172(1):40-4.
 114. Kulthanan K, Subchookul C, Hunnangkul S, Chularojanamontri L, Tuchinda P. Factors predicting the response to cyclosporin treatment in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2019;11(5):736-55.
 115. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Alikhan A, Bernstein JA. Urticaria: A comprehensive review: Treatment of chronic urticaria, special populations, and disease outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(4):617-33.
 116. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1153-65.
 117. Patruno C, Fabbrocini G, Cillo F, Torta G, Stingeni L, Napolitano M. Chronic urticaria in older adults: treatment considerations. *Drugs & Aging*. 2023;40(3):165-77.
 118. Dávila I, del Cuvillo A, Mullol J, Jáuregui I, Bartra J, Ferrer M, et al. Use of second generation H1 antihistamines in special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23 Suppl 1:1-16.
 119. Pratt CM, Mason J, Russell T, Reynolds R, Ahlbrandt R. Cardiovascular Safety of FexofenadineHCl. *The American journal of cardiology*. 1999;83(10):1451-4.
 120. Simons F. Mizolastine: antihistaminic activity from pre-clinical data to clinical evaluation. *Clinical & Experimental Allergy*. 1999;29:3-8.
 121. Chang TW, Wu PC, Hsu CL, Hung AF. Anti-IgE antibodies for the treatment of IgE-mediated allergic diseases. *Adv Immunol*. 2007;93:63-119.
 122. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, Meng L, Hawro T, Wei JF, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1742-50.e4.
 123. Labrador-Horrillo M, Ferrer M. Profile of omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015:4909-15.
 124. Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(10):924-35.
 125. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;132(1):101-9.
 126. Martina E, Damiani G, Grieco T, Foti C, Pigatto PDM, Offidani A. It is never too late to treat chronic spontaneous urticaria with omalizumab: Real-life data from a multi-center observational study focusing on elderly patients. *Dermatologic Therapy*. 2021;34(2):e14841.
 127. Nettis E, Cegolon L, Di Leo E, Canonica WG, Detoraki A, Baiardini I, et al. Omalizumab in elderly patients with chronic spontaneous urticaria: an Italian real-life experience. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018;120(3):318-23.
 128. Kitao R, Oda Y, Washio K, Tai Y, Ono R, Nishigori C, et al. Lower efficacy of omalizumab in older adults with chronic spontaneous urticaria. *The Journal of Dermatology*. 2022;49(7):729-31.
 129. Ali AK, Hartzema AG. Assessing the association between omalizumab and arteriothrombotic events through spontaneous adverse event reporting. *Journal of Asthma and Allergy*. 2012:1-9.
 130. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):586-99.
 131. Falck P, Åsberg A, Byberg K-T, Bremer S, Bergan S, Reubsaet JL, et al. Reduced elimination of cyclosporine A in elderly (> 65 years) kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2008;86(10):1379-83.
 132. Kovarik JM, Koelle EU. Cyclosporin pharmacokinetics in the elderly. *Drugs & aging*. 1999;15:197-205.
 133. Cyclosporine package insert. 19 Aug 2022. [Available from: <https://www.drugs.com/pro/cyclosporine.html>].
 134. Giménez-Arnau AM, Salman A. Targeted Therapy for Chronic Spontaneous Urticaria: Rationale and Recent Progress. *Drugs*. 2020;80(16):1617-34.
 135. Maurer M, Khan DA, Elieh Ali Komi D, Kaplan AP. Biologics for the Use in Chronic Spontaneous Urticaria: When and Which. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1067-78.
 136. Kulthanan K, Ungprasert P, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, Kiratiwongwan R, et al. Symptomatic dermatographism: a systematic review of treatment options. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(9):3141-61.
 137. Kulthanan K, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Weerasubpong P, Subchookul C, et al. Treatments of cold urticaria: a systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(4):1311-31.
 138. Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P, Martus P, Church M, Maurer M. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H1-antihistamine dose escalation. *British Journal of Der-*

- matology. 2012;166(5):1095-9.
139. Marsland A, Beck M. Cold urticaria responding to systemic ciclosporin. *British Journal of Dermatology*. 2003;149(1):214-5.
140. Hani N, Hartmann K, Casper C, Peters T, Schneider L-A, Hunzelmann N, et al. Improvement of cold urticaria by treatment with the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Acta dermato-venereologica*. 2000;80(3).
141. McDonald SK, Thai KE. Danazol in the treatment of refractory acquired cold urticaria. *Australasian Journal of Dermatology*. 2014;55(4).
142. Maurer M, Altrichter S, Metz M, Zuberbier T, Church M, Bergmann K. Benefit from reslizumab treatment in a patient with chronic spontaneous urticaria and cold urticaria. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*. 2018;32(3).
143. Gualdi G, Monari P, Rossi M, Crotti S, Calzavara-Pinton P. Successful treatment of systemic cold contact urticaria with etanercept in a patient with psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2012;166(6):1373-4.
144. Ferrucci S, Benzecry V, Berti E, Asero R. Rapid disappearance of both severe atopic dermatitis and cold urticaria following dupilumab treatment. *Clinical and experimental dermatology*. 2020;45(3):345-6.
145. Bodar EJ, Simon A, de Visser M, Van Der Meer J. Complete remission of severe idiopathic cold urticaria on interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Neth J Med*. 2009;67(9):302-5.
146. Lenormand C, Lipsker D. Efficiency of interleukin-1 blockade in refractory delayed-pressure urticaria. *Annals of internal medicine*. 2012;157(8):599-600.
147. Shedden C, Highet A. Delayed pressure urticaria controlled by tranexamic acid. *Clinical and experimental dermatology*. 2006;31(2):295-6.
148. Samarasinghe V, Marsland A. Class action of oral coumarins in the treatment of a patient with chronic spontaneous urticaria and delayed-pressure urticaria. *Clinical and experimental dermatology*. 2012;37(7):741-3.
149. Magerl M, Philipp S, Manasterski M, Friedrich M, Maurer M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF- α . *Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;119(3):752-4.
150. Lyons AB, Peacock A, Zubair R, Hamzavi IH, Lim HW. Successful treatment of solar urticaria with UVA 1 hardening in three patients. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2019;35(3):193-5.
151. Hölzle E, Hofmann C, Plewig G. PUVA-treatment for solar urticaria and persistent light reaction. *Archives of Dermatological Research*. 1980;269(1):87-91.
152. Grundmann S, Ständer S, Luger T, Beissert S. Antihistamine combination treatment for solar urticaria. *British Journal of Dermatology*. 2008;158(6):1384-6.
153. Levi A, Enk CD. Treatment of solar urticaria using antihistamine and leukotriene receptor antagonist combinations tailored to disease severity. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2015;31(6):302-6.
154. Mang R, Stege H, Budde MA, Ruzicka T, Krutmann J. Successful treatment of solar urticaria by extracorporeal photochemotherapy (photopheresis)—a case report. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2002;18(4):196-8.
155. Aubin F, Porcher R, Jeanmougin M, Léonard F, Bedane C, Moreau A, et al. Severe and refractory solar urticaria treated with intravenous immunoglobulins: a phase II multicenter study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(5):948-53. e1.
156. Haylett A, Nie Z, Brownrigg M, Taylor R, Rhodes L. Systemic photoprotection in solar urticaria with α -melanocyte-stimulating hormone analogue [Nle4-D-Phe7]- α -MSH. *British Journal of Dermatology*. 2011;164(2):407-14.
157. Bissonnette R, Buskard N, McLean DI, Lui H. Treatment of refractory solar urticaria with plasma exchange. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 1999;3(5):236-8.
158. Kulthanan K, Ungprasert P, Tapechum S, Rujitharanawong C, Kiratiwongwan R, Munprom K, et al. Vibratory angioedema subgroups, features, and treatment: results of a systematic review. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(2):971-84.
159. Kulthanan K, Ungprasert P, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Charoenpipatsin N, Maurer M. Delayed pressure urticaria: a systematic review of treatment options. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(6):2035-49. e5.
160. Pezzolo E, Peroni A, Gisondi P, Girolomoni G. Heat urticaria: a revision of published cases with an update on classification and management. *British Journal of Dermatology*. 2016;175(3):473-8.
161. McSweeney SM, Christou EA, Maurer M, Grattan CE, Tziotzios C, McGrath JA. Physical urticaria: Clinical features, pathogenesis, diagnostic work-up, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2023;89(2):324-37.

Psoriasis

Özge Sevil Karstarlı Bakay, Sevda Edis

Özet

Psoriasis yaygın görülen kronik bir inflamatuvar deri hastalığıdır. Her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen, yaşlanan popülasyonlarda prevalansı artmakta ve bu da psoriasis geriatrici bakımında önemli bir durum haline getirmektedir. Geriatric psoriasis kardiyo-vasküler hastalıklar, diyabet ve artrit gibi komorbiditelerin daha yüksek görülme sıklığı nedeniyle hastalığın yönetimi zorlaşmaktadır. Hastalık, plak, invers, guttat, püstüler ve eritrodermik psoriasis gibi çeşitli formlarda kendini gösterebilir ve plak tipi psoriasis, yaşlılar arasında en yaygın alt tiptir. Bununla birlikte, invers ve guttat tipleri, bu popülasyonda genç yetişkinlere kıyasla daha sık görülmektedir. Geriatric psoriasisın yönetimi, komorbiditeler, potansiyel ilaç etkileşimleri ve hastalığın psikolojik ve sosyal etkilerinden etkilenen genel yaşam kalitesini dikkatlice değerlendirmeyi gerektirir. Yaşlı nüfus arttıkça, geriatric hastalarında psoriasis önemli bir sorun haline gelecek ve bu durum, daha fazla farkındalık ve özel bakım stratejileri gerektirecektir.

Giriş

Psoriasis, genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonu ile tetiklenen, immün aracılı, kronik, inflamatuvar, sistemik bir hastalıktır. Tipik lezyonlar skuamli eritemli, papüller veya plaklarla karakterize olup ; lokalize veya yaygın olabilir.¹ Psoriasis herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir; ancak başlangıç yaşı açısından

bimodal dağılımı vardır; bunlardan biri 15-25 yaş arası, diğeri ise 50-60 yaş arasıdır.²

Epidemiyolojik çalışmalar psoriasisın yaşlılarda en sık görülen altıncı deri hastalığı olduğunu ortaya koymaktadır.³ Psoriasis artırt, inflamatuvar bağırsak hastalıkları; hiperlipidemi, hipertansiyon, tip 2 diyabet, obezite, kardiyovasküler olaylar ve metabolik sendrom dahil olmak üzere çeşitli komorbiditelerle ilişkilendirilmiştir.⁴

Önümüzdeki birkaç on yıl içinde, yaşlanan ve daha uzun yaşayan bir popülasyon ile psoriasis insidansının artması beklenmektedir.⁵ İstatistikler, 65 yaş ve üzeri yaşlıların 2025 yılına kadar ABD nüfusunun %20'sini oluşturacağını göstermektedir.⁶ Yaşlılarda psoriasisın epidemiyolojik, klinik ve genetik yönleri hakkında çok az veri bulunmaktadır.⁵ Ayrıca, yaşlılarda psoriasisın yönetimi komorbiditeler ve olası ilaç etkileşimleri nedeniyle zor olabilir.⁷

Geriatric Popülasyonda Psoriasis Epidemiyolojisi

Geriatric psoriasisın kesin prevalansını ve insidansını bilinmemektedir. Hastalığın kronik seyri ve psoriasisli hastaların genel nüfusa benzer yaşam beklentisi göz önüne alındığında psoriasis prevalansının yaşla birlikte artması beklenmektedir.⁶

Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni tanı konulan 132 psoriasis vakası üzerinde yapılan nüfus temelli bir çalışmada, en yüksek görülme oranı 60-69 yaş grubunda olarak bildirilmiştir.⁸ Uzak Doğu'da

Yap ve arkadaşları Singapur'da üçüncü basamak bir sevk merkezinde 1 yıl boyunca ayaktan tedavi gören 65 yaş ve üzeri 2.571 hastayı inceleyerek psoriasis prevalansını %3,1 olarak bulmuşlardır.⁹Daha büyük ve daha yeni bir çalışmada, Liao ve arkadaşları Tayvan'daki üçüncü basamak bir sevk merkezinde 7 yıllık bir süre boyunca ayakta tedavi gören 16 924 geriatric hastadan oluşan kohortlarında benzer bir prevalans oranını %3,9 olarak bulmuşlardır.¹⁰Türkiyede Sürgün ve ark. yaptığı çalışmada psoriasisli yaşlı hastalar psoriatik popülasyonun %17,6'sını oluşturuyordu.⁵

Farklı çalışmalar geriatric psoriasis prevalansının tüm psoriasis hastalarında %5 ile %34,5 arasında değiştiğini göstermiştir.^{11,12}Tüm bu veriler, geriatric psoriasisın, hekimlerin muayenehanelerinde teşhis etmek ve yönetmek zorunda kalacakları önemli dermatolojik durumlardan biri olmaya devam edeceği gerçeğini göstermektedir.⁶

Yaşlılarda Psoriasisın Klinik Yönleri

Psoriasis plak, invers, guttat, püstüller veya eritrodermik psoriasis gibi farklı klinik fenotiplerle ortaya çıkabilir.¹³

En yaygın form, tipik olarak simetrik bir dağılımda olan ve ekstansör yüzeyleri (özellikle dirsekler ve dizler), gövdeyi ve saçlı deriyi etkileyen, kalın gümüşü skuamli keskin sınırlı, eritemli plaklar ile karakterize olan plak tip psöriazistir.^{6,13}

Invers psoriasis ise inguinal ve aksiller bölgeler, abdominal yağ kıvrımları ve kadınlarda meme altı gibi fleksural alanları etkileyen skuamın çok fazla eşlik etmediği parlak, keskin sınırlı eritemli plaklar ile karakterizedir.⁶

Guttat psoriasis, çok sayıda küçük, psoriatik papül ve plağın aniden ortaya çıkmasıyla karakterizedir. Papüller ve plaklar genellikle 1 cm'den daha küçük çaplıdır. Gövde ve proksimal ekstremiteler, birincil tutulum bölgeleridir.¹⁴ Genellikle deri bulgularından 2-3 hafta önce ortaya çıkan A grubu beta-hemolitik streptokok enfeksiyonlarıyla ilişkilidir.¹⁵ Bu hastalık genellikle doğası gereği kendi kendini sınırlar ve kendiliğinden veya tedaviyle iyileşebilir .Ancak bazen kronikleşebilir veya plak psoriasis olarak devam edebilir.¹⁴

Püstüller psoriasis, nadir ve ciddi bir psoriasis varyantıdır. bu form lokal iritanlar, sistemik steroidlerin kesilmesi, üst solunum yolu enfeksiyonları, ilaçlar vb. tarafından da tetiklenebilir. Eritematöz zeminde 2-3 mm çapındaki birçok steril, ayrı, küçük

püstül gelişir ve sonunda bazı bölgelerde, özellikle daha şiddetli vakalarda birleşerek püstül gölcüğü oluşturur. sıklıkla lökositoz, yüksek sedimentasyon ve ateş eşlik eder .Lokalize formu, özellikle avuç içi ve ayak tabanlarında görülür.¹⁶

Eritrodermik psoriasis, akut veya kronik olabilen nadir bir bulgudur. Vücut yüzey alanının çoğunu veya tamamını kapsayan yaygın eritem ve skuam ile karakterizedir. Derinin termoregülatör ve bariyer fonksiyonlarının kaybı ateşe, hipotermiye, sıvı kaybına, dehidratasyona ve şoka yol açabilir.⁶ Hastalar ayrıca sepsis ve hatta ölüm riski altındadır.¹⁴Yaşlılarda özellikle komplikasyonlar açısından daha dikkatli olunmalıdır.

Yapılan çalışmalarda genç hastalarda olduğu gibi, plak tipi psoriasis yaşlı hastalarda en sık görülen tip olduğu ancak guttat tip ve invers tip psoriasisın yaşlı hastalarda yetişkinlere kıyasla daha yüksek oranda görüldüğü bildirmiştir.¹¹ Pekinde Chen ve ark. tarafından yapılan 60 yaş üstü 1259 psoriasis hastasının dahil edildiği çalışmada psoriasis vulgaris vakaların %87,8'ini oluştururken, bunların %82,0'ı plak psoriasis (en yaygın alt tip) ve %5,8'i guttat psoriasis idi; bunu eritrodermik psoriasis (%5,3), püstüller psoriasis (%3,6) ve psoriatik artritis (%3,3) izledi. Yine aynı çalışmada saçlı deri en sık etkilenen bölge olarak bildirilmiş (%60,2), bunu sırayla tırnaklar (%25,3), palmo-plantar bölge (%25,0) ve genital organlar (%12,7) izlemiştir.¹⁷

Yaşlı popülasyonda invers psoriasis yatağa bağımlılık, obezite ve/veya hareketsizlik nedeniyle vücut kıvrımlarında kalıcı tıkanıklık ve sürtünmelere bağlı daha sık görülmektedir. Etkilenen kıvrım bölgelerin tedavisi sürekli sürtünme, maserasyon ve ikincil bakteri veya mantar enfeksiyonları nedeniyle zor olabilir. Topikal kortikosteroidler kullanılırken daha da dikkatli olunmalıdır çünkü bu durum enfeksiyonun devam etmesine ve bu hassas bölgelerde atrofi ve stria oluşmasına neden olabilir.⁶

Yapılan çalışmalarda, psoriasisli yaşlı hastalarda erişkin hastalara kıyasla kadın ve geç hastalık başlangıcının çok daha sık olduğu, aile öyküsünün daha az olup insan lenfosit antigen (HLA) ile çok daha zayıf bir ilişkiye sahip olduğu ve daha az şiddetli bir klinik ile seyrettiği bildirilmiştir.^{2,11,18}

Chen ve ark. yaptığı çalışmada geriatric psoriasis hastalarında eritrodermik psoriasis oranı genç psoriasis hastalarına oranla yüksek saptanmıştır .Bu duruma yaşlı hastaların ihtiyacı olan tedavilere geç başlanması veya kendilerinin geç başvurmasının neden olduğu öne sürülmüştür.¹⁷ Yaşlı hastalarda akut

jeneralize püstüleri psoriasis ve eritrodermik psoriasis gibi klinik formların erken tanınması ve yüksek kalp yetmezliği, elektrolit bozukluğu ve ateş, titreme ve halsizlik gibi potansiyel komplikasyonlar özel olarak dikkat edilmesi gereklidir. Eğer endike ise, bu tür hastalar yatarak tedavi ve gözlem için hastaneye yatırılmalıdır. Yaşlılarda göz önünde bulundurulması gereken önemli tetikleyici faktörler arasında enfeksiyonlar, özellikle üst solunum yolu enfeksiyonları, sistemik kortikosteroidlerin kesilmesi, hipokalsemi ve salisilatlar ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) gibi ilaçlar yer almaktadır.^{18, 19}Bu tetikleyici faktörler genel olarak psoriasis için geçerlidir, ancak özellikle şiddetli formlar için önemlidir.⁶

Yönetilmesi potansiyel olarak zor olan bir diğer bölge de şiddetli saçlı deri psoriasis hastalığıdır. Yaşlı hasta, fiziksel kısıtlamalar nedeniyle reçete edilen saçlı deri tedavisini uygulamakta zorluk çekebilir. Uyumu artırmak için hastaya veya bakıcıya çeşitli saçlı deri ilaçlarının gerçek uygulama yöntemi hakkında uygulamalı bir gösterim de dahil olmak üzere hasta eğitiminin sağlanması esastır.⁶

Psoriatik artritli hastaların %47,1'inin 60 yaşın üzerinde olduğu bildirilmiştir.²⁰ Geriatrik psoriasis hastalarında psoriatik artrit prevalansı %19,4 olarak bulunmuştur.¹¹ Türkiye'de Yıldızhan ve ark. yaptığı çalışmada yaşlı hastaların %13,5'inde eklem tutulumu olduğu bildirilmiştir.⁵ Psoriatik artrit, psoriasis hastalığı olan yaşlı hastalar için ciddi şekilde sakatlayıcı olabilir. Sık hastane ziyaretlerine neden olabilir veya hastanın öz bakım ve ilaç uyumunu sınırlayabilir.¹⁸

Ayrırcı Tanı

Psoriasis vakalarının çoğu histolojik doğrulamaya gerek kalmadan klinik olarak teşhis edilebilirken, ilk kez papüloskuamöz bir erüpsiyonla başvuran yaşlı bir hastada aşağıdaki ayrırcı tanımlar göz önünde bulundurulmalıdır.⁶

Seboreik dermatit psoriasis yakından taklit edebilir ve yaşlılarda, özellikle de eşlik eden tıbbi rahatsızlıkları olanlarda yaygın olarak görülür. Bununla birlikte, çoğu vaka seboreik alanlara sınırlı dağılımı, karakteristik yağlı skuamaları ve tırnak veya eklem tutulumunun olmaması ile ayırt edilebilir.⁶Psoriasis lezyonları, saç çizgisinin ötesine ilerleyebilen, gümüş skuamalı keskin sınırlı plaklarla karakterizedir.²¹

Yaygın tinea corporis enfeksiyonu veya onikomikoz, karakteristik psoriatik gümüşü skuamın yokluğu ile ayırt edilebilir, ancak endike ise mantar kültürü,

cilt kazıntılarının potasyum hidroksit (KOH) ile hazırlanması veya biyopsi yapılırsa histolojik olarak sedef hastalığından ayırt edilebilir.^{6, 21, 22}

Belirgin hiperkeratozlu Norveç uyuzu yaşlılarda psoriasis taklit edebilir. Genital bölge ve koltuk altı kıvrımlarının tutulması ve kaşıntı ve döküntünün diğer aile üyelerine yayılması skabies lehine değerlendirilmelidir.⁶

Palmoplantar psoriasis liken simpleks kronikus, liken planus, sekonder sifiliz ve kontakt dermatit ile karıştırılabilir. Bu durumların klinik sunumları genellikle belirgin özelliklere sahiptir, ancak belirsiz vakalarda bu durumları ayırt etmek için biyopsi gerekebilir.^{21, 23} Risk faktörleri mevcutsa, özellikle de palmoplantar tutulum varsa, serolojik testlerle sekonder sifiliz dışlanmalıdır.⁶

Eritrodermik psoriasis, ilaç reaksiyonları, atopik dermatit, konjenital iktiyozlar, büllöz dermatozlar, kutanöz T hücreli lenfoma ve pityriasis rubra pilaris gibi diğer yaygın eritoderma nedenlerinden ayırtmak önemlidir.²¹

Psoriasis Eşlik Eden Komorbiditeler

Artrit, psoriasisde en sık görülen komorbiditedir. Psoriasisli hastalarda inflamatuvar artrit görülme sıklığı %6 ila %42 arasında değişmekte olup, bu oran farklı popülasyonlarda veya farklı tanımlamalar altında değişiklik göstermektedir.²⁴Yazarlar ayrıca 60 yaşın üzerindeki hastaların %47,1'inde eklem tutulumu olduğunu bildirmiştir.²⁰Phan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada psoriasisli geriatrik hastalarda psoriatik artrit prevalansı %19,4 olarak bulunmuştur.¹¹Çinde yapılan bir çalışmada ise bu oran %15,8' olarak bildirilmiştir.¹⁷Ülkemizde yapılan çalışmada ise yaşlı hastaların %13,5'inde eklem tutulumu olduğu bildirilmiştir.⁵

Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi komorbiditelerin görülme sıklığı, hipertansiyon, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı psoriasis hastalarında daha yüksektir. Yaşlı hastalar genç hastalara göre daha yüksek komorbidite insidansına sahiptir.¹¹

Kore'de yapılan ulusal bir kohort çalışmasında, psoriasisli geriatrik hastalarda kardiyovasküler olaylar için yaygın risk faktörlerinin dislipidemi (%15,4), hipertansiyon (%14,4) ve diabetes mellitus (%12,6) olduğu bildirilmiştir.²⁰Psoriasis kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. Psoriasis süresinin her bir yılı için majör advers kardiyovasküler

olay riski %1,0 oranında artmış ve kardiyovasküler olay riski psoriasis süresi ile birlikte artmıştır.²⁵ Ancak, 60 yaş üstü geriatrik psoriatik hastalarda kardiyovasküler olaylar ve mortalite arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.²⁰ Başka bir çalışmada, 75 yaş üstü hastalarda psoriasis ile akut koroner sendrom arasında bir bağlantı olmadığı gösterilmiştir.²⁶ Bununla birlikte, 20-39 yaş arasındaki psoriatik artritli bireylerde inme riski ve birçok kardiyovasküler risk faktörü daha yüksek saptanmıştır.²⁰

İlaça Bağlı Psoriasis

İlaçlar geriatrik popülasyonda psoriasis etyolojisinde belirgin bir rol oynayabilir. Bunun nedeni yaşlı hastaların eşlik eden diğer komorbiditelerin bir sonucu olarak polifarmasiye yatkın olmasıdır. Ayrıca, psoriasis hastaları tarafından alternatif tedaviler yaygın olarak kullanılmaktadır.²⁷ Bunlar da püstüler psoriasisin presipitasyonu ile ilişkilendirilmiştir.¹⁹ Bu durum, geriatrik psoriasisli tüm hastalarda, özellikle de yakın zamanda kötüleşen veya konvansiyonel tedaviye zayıf yanıt veren hastalarda dikkatli ilaç sorgulamasını daha önemli hale getirir. Bununla birlikte, özellikle uygun alternatifler mevcut değilse, şüpheli ilaç kesilmeden önce her ilacın risk-yarar oranı dikkatle değerlendirilmelidir. Suçlu ilaç kesildiğinde dahi lezyonların gerilemesinin aylar sürebileceği akılda tutulmalıdır.⁶

Yaşam kalitesi

Psoriasis gibi kronik deri hastalıklarının bütüncül yönetiminde yaşam kalitesi ön plana çıkmaktadır. Bu durum, diğer tıbbi, sosyal ve ekonomik komorbiditeler nedeniyle yaşam kalitesinin daha da olumsuz etkilenebileceği yaşlı hastalarda daha da önemli olabilir.⁶ Çok sayıda çalışmada psoriasisli hastaların hastalıkla ilişkili yaşam kalitelerinin daha kötü olduğunu göstermiştir.²⁸⁻³³ Yaşlılarda, damgalanma ve utanç daha fazla sosyal izolasyona, benlik saygısının azalmasına ve anksiyete ve depresyon dahil olmak üzere psikolojik rahatsızlıklara yol açabilir.^{34, 35}

Tedavinin getirdiği mali yük, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Bu durum, emekli olan veya mali açıdan başkalarına bağımlı olan yaşlı hastalarda daha büyük önem taşıyabilir.⁶ Feldman ve arkadaşları psoriasisin mali yükünün psoriasisin şiddetiyle birlikte arttığını ve daha şiddetli psoriasis olan hastalarda yaşam kalitesinin daha düşük olduğunu bulmuştur.³⁶ Bu durum, hastalar için uygun maliyetli tedavi sağlama ihtiyacını güçlendirmektedir.

Psikososyal sorunlar hastaların hayat kalitesi üzerinde rol oynayan diğer önemli faktördür.⁶ Fortune ve arkadaşları diğer insanların psoriasis lezyonlarına verdiği tepkilerin neden olduğu sosyal stresin, hastalık şiddeti ve hastalık süresi de dahil olmak üzere diğer sağlık durumu değişkenlerinden yaşam kalitesini daha fazla etkilediğini bildirmiştir.²⁹ Bu durum utanç, suçluluk, kirli veya bulaşıcı olarak görülme korkusu, yaşlılar da dahil olmak üzere çoğu psoriasis hastası için önemli sosyal kaygılardır, ancak bazı yazarlar yaşlı hastaların dış görünüşten daha az endişe duyduklarını öne sürmüştür.^{37, 38} Ayrıca psoriasis hastalığını başkalarına anlatmak, lezyonları örtmek ve insanlardan kaçınmak gibi yaygın olarak kullanılan sosyal başa çıkma stratejilerinin genellikle daha iyi yaşam kalitesi ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Bu hem genç hem de yaşlı bu hastalarda yaşam kalitesini artırabilmek adına etkili başa çıkma stratejilerinin geliştirilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir.⁶

Sonuç olarak, geriatrik psoriasis vakaları yaşlı nüfus oranındaki artışa bağlı olarak giderek artmaktadır. Zamanla hekimlerin psoriasisle daha çok mesai ayırmak durumunda kalacağı bir gerçektir. Yaşlılar için özel hususlar arasında, özellikle çoklu ilaç kullanan veya yakın zamanda kötüleşen veya geleneksel tedaviye zayıf yanıt veren hastalar için ilaca bağlı veya ilacın şiddetlendirdiği psoriasis yer almaktadır.⁶

Yaşlılarda sıklıkla karşılaşılan diğer psoriasis formları arasında invers psoriasis, psoriatik artrit ve komplikasyonları eritrodermik veya akut püstüler psoriasis gibi potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonlar erken teşhis edilip gerekirse hastaların sistemik tedavi ve takipleri hospitalize ederek yapılmalıdır.⁶

Tedavi hedefleri basit tutulmalı ve eşlik eden komorbiditeler, potansiyel yan etkiler, mevcut yaşam kalitesi, öz bakım kapasitesi, ilaç geçmişi, bakıcının durumu, finansal ihtiyaçlar, takip için fizibilite ve hastanın tercihlerine göre her hasta için bireyselleştirilmelidir.⁶

Kaynaklar

1. Greb J. Psoriasis. Nature reviews. Disease primers 2, 16082. 2016.
2. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology. 1985;13(3):450-456.
3. Balato N, Patruno C, Napolitano M, et al. Managing moderate-to-severe psoriasis in the elderly. Drugs & aging. 2014;31:233-238.

4. Aggarwal D, Arumalla N, Jethwa H, et al. The use of biomarkers as a tool for novel psoriatic disease drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2018;13(9):875-887.
5. Kalay Yildizhan I, Sürgün E, Kundakçı N. Epidemiological and clinical characteristics, treatments, and comorbidities in elderly patients with psoriasis and the evaluation of patients according to the age of onset. *Türk Geriatri Dergisi*. 2020.
6. Yosipovitch G, Tang MB. Practical management of psoriasis in the elderly: epidemiology, clinical aspects, quality of life, patient education and treatment options. *Drugs Aging*. 2002;19(11):847-863.
7. Balato N, Patrino C, Napolitano M, et al. Managing moderate-to-severe psoriasis in the elderly. *Drugs Aging*. 2014;31(4):233-238.
8. Bell LM, Sedlack R, Beard CM, et al. Incidence of psoriasis in Rochester, Minn, 1980-1983. *Archives of dermatology*. 1991;127(8):1184-1187.
9. Yap K, Siew M, Goh C. AT THE NATIONAL SKIN CENTRE (SINGAPORE) 1990. *Singapore Med J*. 1994;35:147-150.
10. Liao Y, Chen K, Tseng M, et al. Pattern of skin diseases in a geriatric patient group in Taiwan: a 7-year survey from the outpatient clinic of a university medical center. *Dermatology*. 2001;203(4):308-313.
11. Phan C, Sigal ML, Estève E, et al. Psoriasis in the elderly: epidemiological and clinical aspects, and evaluation of patients with very late onset psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016;30(1):78-82.
12. Napolitano M, Balato N, Ayala F, et al. Psoriasis in elderly and non-elderly population: clinical and molecular features. *G Ital Dermatol Venereol*. 2016;151(6):587-595.
13. Rahrarja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. *Clinical Medicine*. 2021;21(3):170-173.
14. Kimmel GW, Lebwohl M. Psoriasis: overview and diagnosis. *Evidence-Based Psoriasis: Diagnosis and Treatment*. 2018:1-16.
15. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(5):826-850.
16. Ayala F. Clinical presentation of psoriasis. *Reumatismo*. 2007;59(s1):40-45.
17. Chen C, Che K, Guo Y, et al. Effect of the age of onset on epidemiology, clinical features, and comorbidity of geriatric psoriasis. *J Dermatol*. 2023;50(9):1156-1161.
18. Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis: a review of 63 cases. *Archives of dermatology*. 1991;127(9):1339-1345.
19. Tay YK, Tham SN. The profile and outcome of pustular psoriasis in Singapore: a report of 28 cases. *International journal of dermatology*. 1997;36(4):266-271.
20. Oh EH, Ro YS, Kim JE. Epidemiology and cardiovascular comorbidities in patients with psoriasis: A Korean nationwide population-based cohort study. *The Journal of dermatology*. 2017;44(6):621-629.
21. Lisi P. Differential diagnosis of psoriasis. *Reumatismo*. 2007;59(s1):56-60.
22. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clinics in dermatology*. 2007;25(6):524-528.
23. Aydin O, Engin B, Oğuz O, et al. Non-pustular palmo-plantar psoriasis: is histologic differentiation from eczematous dermatitis possible? *Journal of cutaneous pathology*. 2008;35(2):169-173.
24. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(3):377-390.
25. Egeberg A, Skov L, Joshi AA, et al. The relationship between duration of psoriasis, vascular inflammation, and cardiovascular events. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(4):650-656. e653.
26. Morici N, Ferri L, Alicandro G, et al. Psoriasis and the risk of acute coronary syndrome in the elderly. *International Journal of Cardiology*. 2018;273:44-46.
27. Fleischer Jr A, Feldman S, Rapp S, et al. Alternative therapies commonly used within a population of patients with psoriasis. *Cutis*. 1996;58(3):216-220.
28. Ginsburg IH, Link BG. Psychosocial consequences of rejection and stigma feelings in psoriasis patients. *International journal of dermatology*. 1993;32(8):587-591.
29. Fortune D, Main C, O'sullivan T, et al. Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress. *British Journal of Dermatology*. 1997;137(5):755-760.
30. Ramsay B, O'REAGAN M. A survey of the social and psychological effects of psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 1988;118(2):195-201.
31. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41(3):401-407.
32. McKenna K, Stern R. The impact of psoriasis on the quality of life of patients from the 16-center PUVA follow-up cohort. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997;36(3):388-394.
33. Finlay AY, Coles E. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *British Journal of Dermatology*. 1995;132(2):236-244.
34. Goldsmith LA, Fisher M, Wacks J. Psychological characteristics of psoriatics: implications for management. *Archives of Dermatology*. 1969;100(6):674-676.
35. Hardy G, Cotterill J. A study of depression and obsessiveness in dysmorphic and psoriatic patients. *The British Journal of Psychiatry*. 1982;140(1):19-22.
36. Feldman SR, Fleischer Jr AB, Reboussin DM, et al. The economic impact of psoriasis increases with psoriasis severity. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997;37(4):564-569.
37. Nevitt G, Hutchinson P. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *British Journal of Dermatology*. 1996;135(4):533-537.
38. Rapp SR, Cottrell C, Leary M. Social coping strategies associated with quality of life decrements among psoriasis patients. *British Journal of dermatology*. 2001;145(4):610-616.

Yaşlılarda Kaşıntı

Özlem Akın Çakıcı, Andaç Salman

Özet

Kaşıntı, yaşlı bireylerde en sık görülen dermatolojik semptomlardan biridir ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Yaşlılarda kaşıntının etiyojisi karmaşıktır; cilt kuruluğu, dermatolojik rahatsızlıklar, sistemik hastalıklar ve kullanılan ilaçlar gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir. Kronik kaşıntının değerlendirilmesinde kapsamlı bir fizik muayene ve tıbbi öykünün yanında, çeşitli laboratuvar tetkikleri ile görüntüleme yöntemlerinden de faydalanmak gerekebilir. Yaşlılarda kaşıntının temel nedenlerini, oluşum mekanizmalarını anlamak hastaların doğru değerlendirilmesi için önemlidir. Yaşlı hastalarda kaşıntının yönetimi için tercih edilebilecek tedavi seçenekleri genç yetişkinlerde kullanılanlarla benzerdir.

Giriş

Kaşıntı, yaşlılarda en sık görülen dermatolojik yakınmadır.^{1,2} Kronik kaşıntı, 6 haftadan uzun süren kaşıntı olarak tanımlanır ve etkilenen bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler, uyku bozukluklarına ve hatta psikiyatrik sorunlara yol açabilir.³⁻⁵ Yaşlı nüfusta kaşıntının etiyojisi iyi anlaşılamamıştır; ancak birçok yaşlı birey, yalnızca cilt kuruluğu ve dermatolojik rahatsızlıklar nedeniyle değil, sistemik hastalıklar ve kullanılan ilaçlar gibi birçok farklı nedenden dolayı kaşıntı yakınması yaşar.⁶ Yaşlı hastalarda kronik kaşıntının değerlendirilmesi zor olabilir ve bazı durumlarda doğru tanı koymak için laboratuvar

testleri ile çeşitli görüntüleme yöntemleri gerekebilir. Yaşlılarda kaşıntının temel nedenlerini, oluşum mekanizmalarını ve tedavi seçeneklerini anlamak hastaların doğru yönetimi için çok önemlidir.

Yaşlılarda Kaşıntının Epidemiyolojisi

Dünya nüfusu yaşlandıkça, yaşlı yetişkinlerdeki kaşıntı prevalansı da giderek daha belirgin hale gelmektedir.⁷ Standardize bir kaşıntı anketi kullanılarak, demansı olmayan Hispanik yaşlı hastalarda kaşıntı sıklığının %25 olduğu bulunmuştur.² 4.099 yaşlı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, yaşlılarda en yaygın cilt rahatsızlıkları dermatit (%20.4), mantar enfeksiyonları (%15.8) ve kaşıntı (%11.5) olarak belirlenmiş; pruritus sıklığının yaşla birlikte arttığı gözlemlenmiştir.⁸ Bir başka çalışmada, kaşıntı prevalansının yaşla birlikte arttığı, 80 yaş ve üzerindeki bireylerde %45.9'a ulaştığı bulunmuştur.⁵ Kronik prurituslu hastalar üzerinde yapılan geniş kapsamlı retrospektif bir analiz, 65 yaş üzerindeki hastaların daha genç hastalara kıyasla kaşıntı yoğunluğunu belirgin şekilde daha yüksek deneyimlediğini ortaya koymuştur.⁹

Kaşıntının Sınıflandırılması

Kaşıntının klinik olarak sınıflandırılmasıyla ilgili literatürde sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Kaşıntı, süresine göre akut (6 haftadan kısa süreli) ve kronik (6 haftadan uzun süreli) olarak sınıflandırılabilir.

Uluslararası Kaşıntı Çalışma Forumu tarafından geliştirilen iki aşamalı sınıflandırma bu konuyu detaylı bir şekilde ele almaktadır.³ İlk aşamada, hastanın klinik görünümü ve tıbbi geçmişine göre değerlendirme yapılır ve üç gruba ayrılır: Hastalıklı ciltte kaşıntı (Grup 1), hastalıklı olmayan ciltte kaşıntı (Grup 2) ve kronik kaşıntı lezyonları (Grup 3). İkinci aşama, kaşıntının temel nedenlerine dayalı etiyolojik sınıflamayı içerir ve hastaları dermatolojik, nörolojik, psikojenik/psikosomatik, sistemik, mikst ve diğerleri olarak altı gruba ayırır. Bu sınıflama histolojik, laboratuvar ve radyolojik incelemelere dayanarak kapsamlı bir tanı sağlar.

2020'de kaşıntının tanı ve tedavisi için oluşturulan Japon kılavuzunda, cilt kaşıntısı, normal veya belirgin olmayan lezyonları olan (ikincil lezyonları da içerebilen) deride kaşıntı ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Buna göre yaygın ve lokalize kaşıntı olarak iki ana grup belirlenmiştir. Yaygın grup, idiyopatik kaşıntı, semptomatik kaşıntı, yaşlılarda kaşıntı, hamilelik ile ilişkili kaşıntı, psikojenik kaşıntı ve ilaç ilişkili kaşıntıyı içerir; lokalize grup ise saçlı deri kaşıntısı, anogenital kaşıntı ve özel türleri (brakioradial kaşıntı, notalja parestetika) içerir.⁴

Kronik kaşıntısı olan bir hastaya yaklaşım, yukarıda bahsedilen sınıflandırmaya göre Şekil 1' de özetlenmiştir.

Yaşlılarda Kaşıntının Patofizyolojisi ve Nedenleri

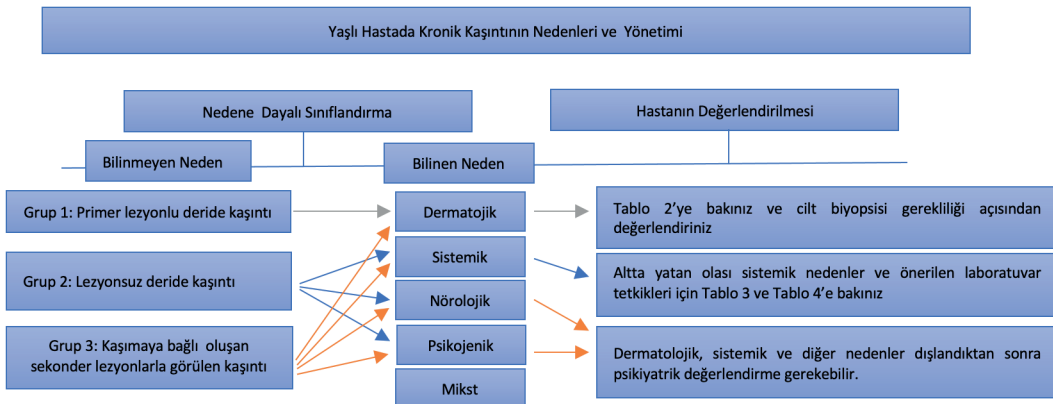
Kaşıntı duyusunun esas olarak cildin üst tabakalarında keratinositler, bağışıklık hücreleri ve sinir

lifleri arasındaki etkileşimlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.¹⁰ Kaşıntı, esas olarak histaminden bağımsız olarak işlev gören, kaşıntıya spesifik olan miyelinsiz C-lifleri tarafından taşınır.¹¹ Yaşlılarda kronik kaşıntı cilt bariyer fonksiyonunun kaybı, immünosens ve nöropatik değişiklikler dahil olmak üzere çeşitli patofizyolojik mekanizmalara dayanabilir.^{12,13} Ayrıca, yaşlılarda kronik kaşıntı cilt ilişkili hastalıklar, sistemik hastalıklar ve diğer birçok durumla ilişkilendirilmiştir.¹¹⁻¹³

1. Cilt Bariyerinin Bozukluğu

Kuru cilt, yaşlı hastalarda kaşıntının sık görülen bir nedeni olarak kabul edilir ve yaşlılarda prevalansı %38 ile %85 arasında değişmektedir.^{14,15}

Stratum korneum sürekli olarak hücresel döngüye (turnover) girer ve zamanla normal deskuamasyon süreci bozulabilir, bu da kuru ciltle sonuçlanabilir.¹⁶ Yaşlı hastalarda, cildin normal bariyer fonksiyonunu koruyan stratum korneum içindeki hücreler arası lipid matriksin seviyelerinin azaldığı gözlemlenmiştir.¹⁷ Yaşlı cildinin pH'ı zamanla daha alkali hale gelir.¹⁸ Derinin pH değişiklikleri stratum korneumdaki enzimatik aktiviteleri etkileyebilir, bu da seramidleri üreten enzimlerin aktivitesinin azalmasına, doğal nemlendirici faktörlerin üretimini düşmesine ve lamellar cisimlerden salgının azalmasına yol açabilir ki tüm bu sayılan faktörler cilt kuruluşuna katkıda bulunabilir.¹⁹ Ayrıca, alkali pH, serin proteazların aktivitesini artırır ve bu da proteaz aktivite edilmiş reseptör 2 (PAR2) reseptörlerini aktive eder ve kaşıntı hissine neden olur.^{19,20} Son olarak, ter ve sebace



Şekil 1. Kronik kaşıntısı olan yaşlı hastaların etiyolojik açıdan sınıflandırılması ve değerlendirilmesi

bezlerin azalan aktivitesi ile hormon seviyelerinde özellikle de kadınlarda östrojendeki azalma, cilt kuruluğuna katkı sağlayan faktörlerdendir.^{21,22}

2. İmmünolojik Değişiklikler

Yaşlanma süreci nedeniyle bağışıklık sistemindeki değişiklikler, immünozens olarak isimlendirilmekte olup kronik kaşıntı ile ilişkilidir.^{12,13} İmmünozensin ilerlemesinin Th1 hücrelerinin koruyucu etkilerinde bir azalmaya neden olduğu ve bunun da Th2 aracılı alerjik reaksiyonlara karşı daha yüksek bir duyarlılığa yol açtığı öne sürülmüştür.²³ İmmünozens ayrıca, oto-reaktivitede artış ile de ilişkilendirilebilir.²³ Ayrıca, yaşlı cildinde Langerhans hücrelerinin sayısında azalma ve bu hücrelerin daha az dendritlere sahip olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir.²³

3. Nöropatik/Nöral Bozukluk

Nöropatik kaşıntı, yaşlanma sürecinde merkezi veya periferik sinir hasarı nedeniyle gelişebilir.

Herpes zoster sonrası gelişen postherpetik kaşıntı, nöropatik pruritus nedeni olarak bilinen en yaygın duyu ganglionitidir ve yaklaşık %36 oranı ile yüksek bir insidansa sahiptir.^{24,25}

Diyabetes mellitus, küçük lif polinöropatisine neden olarak nörojenik kaşıntıya yol açabilir. Diyabetik hastalarda gövde ve saçlı derideki kaşıntının da nöropatik bir kökeni olabileceği bildirilmiştir.^{2,26}

Yaşlılarda kaşıntıya neden olabilecek radikulo-patilerden birisi brakioradial pruritus (BRP) olarak bilinir. Genellikle ön kolun dorsolateralini etkiler, ancak bazen boyun, omuz, sırt, göğüs ve kolun proksimal kısımlarını iki taraflı olarak veya daha az sıklıkla tek taraflı etkileyebilir.²⁷ BRP'de nöropatik kaşıntının nedeninin C5-C8 seviyesinde sıkışma ve servikal spinal stenoz olduğu öne sürülmüştür.²⁸

Diğer bir nöropatik kaşıntı nedeni notalja paresetikadır. Genellikle orta yaş ve üzeri bireylerde görülür ve skapular bölgede tek taraflı kaşıntı ile birlikte retiküler hiperpigmentasyon ile ortaya çıkabilir.²⁹

Yaşlılarda nöropatik kaşıntıya neden olabilecek diğer durumlar arasında serebral vasküler hasar, multilevel simetrik nöropatik kaşıntı ve trigeminal trofik sendrom yer alır.^{24,30,31}

4. Dermatolojik Hastalıklar

Kserozis dışında birçok dermatolojik tablo, yaşlılarda kronik kaşıntı ile ilişkilendirilebilir.^{2,32-40}

Bunlar Tablo 1'de belirtilmiştir. Her geriatrik hastada kaşıntıya eşlik eden belirgin cilt lezyonlarının varlığını değerlendirmek gereklidir.

Tablo 1. Yaşlılarda kaşıntı ile ilişkili cilt hastalıkları

1. Kserozis (Kuru cilt)
2. İnflamatuvar hastalıklar Dermatit (Seboreik dermatit, staz dermatiti, numuler dermatit, kontakt dermatit, dishidrotik dermatit) İlaç reaksiyonları Ürtiker Prurigo nodularis Ofuji hastalığı (Eozinofilik püstüler folikülit)
3. Papüloskuamoz hastalıklar Psoriasis Liken planus Pitriyazis rubra pilaris Palmoplantar püstülozis Darier hastalığı Geçici akantolitik dermatoz Hailey-Hailey hastalığı
4. Otoimmün büllü hastalıklar Büllöz pemfigoid Dermatitis herpetiformis Kazanılmış epidermolizis büllöza Pemfigus vulgaris
5. Deri enfeksiyonları ve enfestasyonları Dermatofit enfeksiyonları Kandidal intertrigo Herpes zoster Herpes simpleks Malassezia folikülit Skabies Pedikülozis Böcek ısırıkları Kutanöz larva migrans
6. Otoimmün konnektif doku hastalıkları Sjogren sendromu Dermatomiyozit Sistemik sklerozis
7. Kutanöz lenfomalar Mikozis fungoides Sezary syndrome
8. Rozasea
9. Mastositozis
10. Deri kanserleri (Bazal ve yassı hücreli karsinom)

5. Sistemik Hastalıklar

Yaşlılarda kaşıntı ile ilişkili sistemik hastalıklar Tablo 2'de özetlenmiştir.^{32,41-44} Sistemik durumlarla ilişkili kaşıntıda, eşlik eden cilt lezyonları bulunabilir veya bulunmayabilir.

6. İlaç İlişkili Kaşıntı

Yaşlı bireylerde, kronik hastalıklar nedeniyle çoklu ilaç kullanımı yaygın bir durumdur. Kaşıntıya neden olabilecek birçok sistemik ve topikal ilaç bulunmaktadır.^{45,46} İlaçlara bağlı kaşıntı akut ya da kronik olabilir ve döküntü ile veya döküntüsüz ortaya çıkabilir. Bu durum, ilacın ilk dozundan sonra, tedavi süreci sırasında veya ilacın alınmasından aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkabilir.⁴⁷ Kaşıntı ile ilişkilendirilebilecek ilaçlar Tablo 3'te özetlenmiştir.

7. Psikojenik Bozukluklar

Psikiyatrik bozukluklar yaşlı nüfus arasında oldukça yaygındır.⁴⁸ Kaşıntı ile en sık ilişkilendirilen psikiyatrik bozukluklar depresyon, anksiyete, obsesif-kompulsif bozukluk, psikotik bozukluklar, somatoform bozukluklar, parazitoz sanrısı, bipolar bozukluk ve madde bağımlılığıdır.⁴⁹ Psikojenik kaşıntı, genellikle psikiyatrik bozukluğu olan bireylerde ortaya çıkar ve normal cildi kaşıma, yolma veya tırmalama dürtüsü ile karakterizedir.⁵⁰

Yaygın Kaşıntısı Olan Yaşlı Hastaların Yönetimi

- Kaşıntı ile başvuran yaşlı bir hastada, detaylı bir öykü ile kaşıntının özelliklerini belirlemek çok önemlidir. Kaşıntının süresi (akut veya kronik olması), şiddeti (görsel analog ölçekler veya sayısal derecelendirme ölçekleri kullanılarak değerlendirilir), yeri (lokalize veya yaygın), şiddetlendiren ve hafifleten faktörler ile kaşıntının zamanlaması (gün içinde mi yoksa gece mi daha şiddetli olduğu) değerlendirilmelidir. Yaşlı bir hastada yeni başlayan (son 6 ay içinde) kaşıntı varlığında, paraneoplastik kaşıntı ayırıcı tanıya dahil edilmelidir. Ayrıca, aile üyelerinde ya da hasta bakım evinde kalıyor ise diğer sakinlerinde kaşıntı yakınması olup olmadığının sorgulanması uyuz açısından oldukça önemlidir.^{32,51-53}
- Hastanın tıbbi ve sosyal öyküsü mevcut hastalıklar, kullanılan ilaçlar, alkol ya da madde bağımlılığına dair soruları içermelidir.
- Dermatolojik muayene sırasında, hastanın primer veya sekonder lezyonlara sahip olup olmadığını belirlemek önemlidir. Primer lezyonlar, kaşıntıya neden olan altta yatan aynı patoloji ile ilişkilidir, sekonder lezyonlar ise şiddetli kaşıma ya bağlı ciltte oluşan ve altta yatan patolojik durumla direkt ilişkisi olmayan lezyonlardır. Fizik muayenede ayrıca lenf düğümleri, tiroid bezi, skleralar, tırnaklar ve saçlar da değerlendirilmelidir.

Tablo 3. Kaşıntı ile en sık ilişkilendirilebilen ilaçlar

Antihipertansif ilaçlar	Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri, kalsiyum kanal blokeri, anjiyotensin II antagonistleri, β -adrenerjik blokerleri, sildenafil
Antidiyabetik ilaçlar	Sulfonilüre derivelere, biguanidler
Antikoagulanlar	Fraksiyone heparinler, tiklopidin
Antiaritmik ilaçlar	Amiodaron
Hipolipidemik ilaçlar	Statinler
Antiepileptikler	Karbamazepin, fenitoin, topiramet
Psikotropik ilaçlar	Trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, nöroleptikler
Sitostatikler	Paklitaksel, klorambusil, tamoksifen
Antibiyotikler	Penisilinler, sefalosporinler, tetrasiklinler, makrolidler, metronidazol, rifampin, karbapenemler, monobaktamlar, trimetoprim/ sulfametoksazol, antimalaryal
Büyüme faktörleri, sitokinler ve monoklonal antikolarlar	Granulosit-makrofaj koloni-stimule edici faktör, interlökin 2 ipilimumab, EGFR inhibitörleri (setuksimab, erlotinib), RAF kinaz inhibitörleri (vemurafenib)
Diğerleri	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, antitiroid ajanlar, opioidler

Tablo 4. Primer deri lezyonları bulunmayan yaşlı bireylerde kaşıntı için önerilen laboratuvar tetkikleri

Laboratuvar Testleri	İstem Nedeni
Tam kan sayımı	WBC: lösemi, AIDS; Eozinofili: parazitoz, ilaçlar, lösemi/ lenfoma; Hematokrit: polisitemi, anemi
C-reaktif protein	İnflamasyon, otoimmün hastalıklar
Karaciğer fonksiyon testleri (serbest ve total bilirubin, serum alkalin fosfataz and serum aminotransferaz aktivitesi)	Kolestaz
Serum üre and kreatinin	Üremi
Serum glukoz düzeyi	Diyabet
Serum demir düzeyi	Anemisi olan hastalar
Tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT3, sT4)	Hipertiroidizm, hipotiroidizm
İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) seroloji analizi	
Dışkı incelemesi	Parazit saptanması, dışkıda gizli kan testi
Akciğer Grafisi	Lenfoma, akciğer kanseri
Direkt immun-floresans (DIF), indirekt IF	Pemfigoid
Serum protein elektroforezi	Miyelom
İdrar 5-HİAA	Karsinoid sendrom
Yaş uyumlu kanser taraması	Diğer solid tümörler

- Karakteristik cilt lezyonları tanımlanamadığında, tanı koymada deri biyopsisi yardımcı olabilir. Büllöz pemfigoid gibi cilt hastalıkları, immünohistokimya ve immünfloresans yöntemleri kullanılarak tipik lezyonlar oluşmadan teşhis edilebilir.
- Laboratuvar testleri, anamnez ve fizik muayeneye dayanarak gerekli vakalarda istenebilir. Önerilen test panelleri Tablo 4'te özetlenmiştir.^{32,51-53} Paraneoplastik pruritus şüphesi varsa, akciğer grafisi ve/veya batin ve göğüs bilgisayarlı tomografi tetkikleri açısından hasta değerlendirilmelidir.⁵¹
- Deri ile ilgili ve sistemik kaşıntı nedenleri dışlandıktan sonra, kaşıntının etiyolojisini belirlemek amacıyla psikiyatrik değerlendirme yapılabilir.

Yaşlılarda Kaşıntı Tedavisi

Yaşlı hastalarda kaşıntı için tedavi seçenekleri, genç yetişkinlerde kullanılanlarla benzerdir. Ancak, bu yaş grubunda güvenlik endişeleri nedeniyle, ilaç dozajları, yan etkiler, kontrendikasyonlar ve ilaç-ilâç etkileşimleri dikkatle değerlendirilmelidir. Primer dermatolojik durumlar ve diğer faktörlerden kaynaklanan kaşıntılar için topikal ve sistemik tedavi seçenekleri Tablo 5⁵³⁻⁶¹ ve Tablo 6'da^{53,54,61-72} özetlenmiştir.

Tablo 5. Yaşlı hastalarda kaşıntı için topikal tedavi seçenekleri, etki mekanizmaları ve endikasyonları

Topikal Tedaviler	Etki Mekanizması	Tedavi Endikasyonları
Emolyentler	Stratum korneumun bariyer fonksiyonunu düzenler ve nemlendirir. Kaşıntı azaltıcı özelliklere sahip üre, mentol, polidokanol veya palmitoiletanolamid gibi ek bileşenler içerebilirler.	Kserozis, AD, KBY, LSK, KD
Banyo düzeninde değişiklikler	Düşük pH değerine sahip temizleyiciler, ılık su, günlük yulaf banyosu	Kserozis, AD
Glukokortikosteroidler	Anti-inflamatuar	AD, KD, NE, LSK, psoriasis, SD
Takrolimus, pimekrolimus	Kalsinörin inhibitörleri	AD, SD, KD, NE, psoriasis
Doksepin	TSA, antihistaminik etkiler	AD
Stronsiyum	Kalsimimetik iyon kanal inhibitörü.	NP, NE
Ketamin-amitriptilin-lidokain	Sodyum kanallarının ve N-metil-D-aspartat reseptörünün inhibisyonu	NP, prurigo nodularis
Pramoksin	Lokal anestezi	NP, KBY/üremik pruritus
Capsaisin	TRPV1 reseptörlerini aktive eder, lokal sinirleri desensitize eder, nöropeptid depolarını azaltır	Notaljiya parestetika, postherpetik nevalji, brakioradial pruritus
Krizaborol	Fosfodiesteraz 4 inhibitörü	AD

AD, Atopik dermatit; LSK, liken simpleks kronikus; KBY, Kronik böbrek yetmezliğine bağlı kaşıntı; KD, kontakt dermatit; NP, nöropatik pruritus; TSA, trisiklik antidepressan; NE, numuler ekzema; SD, seboreik dermatit.

Tablo 6. Yaşlı hastalarda kaşıntı için sistemik tedavi seçenekleri, etki mekanizmaları ve endikasyonları

Sistemik Tedaviler	Etki Mekanizması	Tedavi Endikasyonları
Antihistaminikler	H1 reseptör antagonisti	Kronik ürtiker, paraneoplastik kaşıntı
Glukokortikosteroidler	Anti-inflamatuar	AD, KD, LP
Naltrekson	μ -Opioid antagonisti	Kolestatik and üremik pruritus, AD, PN
Nalfurafin	k-Opioid agonist	AD, KBY
Mirtazapin	SNRI	KBY, kolestatik pruritus, malign hastalıklar, gece kaşıntısı, PN, AD
Paroksetin, sertralin	SSRI	Malign hastalıklar, KBY, kolestatik pruritus, AD
Amitriptilin	TSA	NP
Doksepin	TSA, H1 reseptör antagonisti	Kronik ürtiker, NP
Gabapentin, pregabalın	GABA agonist	KBY, NP, postherpetik nevalji, brakioradial pruritus paraneoplastik pruritus, kolestatik pruritus, yanık sonrası pruritus
Aprepitant, tradipitant	NK1 reseptör antagonisti	KTHL, PN, NP, kronik idiyopatik pruritus, AD
Talidomid	Anti-inflamatuar, immünomodülatör, nöromodülatör	KBY, NP, paraneoplastik pruritus, direçli kaşıntı.
Siklosporin A	Kalsinörin inhibitörü	Psoriasis, LP, ürtiker
Metotreksat	Dihidrofolat redüktaz inhibisyonu	Psoriasis, dermatomyozit, büllöz pemfigoid, pitriyazis rubra pilaris, PN, AD
Fototerapi	İmmünomodülatör, pruritik sitokin salınımını azaltma	Psoriasis, KTHL, AD, kolestatik kaşıntı, PN, HIV-ilişkili kaşıntı

Tablo 6. Yaşlı hastalarda kaşıntı için sistemik tedavi seçenekleri, etki mekanizmaları ve endikasyonları

Sistemik Tedaviler	Etki Mekanizması	Tedavi Endikasyonları
Dupilumab	Monoklonal antikor, IL-4 reseptör blokajı	AD, PN
Tralokinumab	Monoklonal antikor, IL-13 aracılı sinyalizasyonun blokajı	AD
Nemolizumab	Monoklonal antikor, IL-31 reseptör alfa antagonisti	AD, PN
Omalizumab	Monoklonal antikor, serbest IgE'ye bağlanır	Kronik ürtiker
Apremilast	Fosfodiesteraz 4 inhibitörü	Psoriasis; AD, LP
Barisitinib, upadasitinib, abrositinib	JAK inhibitörleri	AD

AD, Atopik dermatit; PN, prurigo nodularis; KBY, Kronik böbrek yetmezliğine bağlı kaşıntı, KD, kontakt dermatit; SNRI, selektif norepinefrin geri alım inhibitörü; LSK, liken simpleks kronikus; SSRI, selektif serotonin geri alım inhibitörü; TSA, Trisiklik antidepresan; H1, histamine receptors 1; GABA, Gamma amino bütirik asit; NK1, Neurokinin-1 reseptörü; LP, liken planus; KTHL, Kutanöz T-hücreli lenfoma; IL, interlökin; JAK, Janus kinaz; NP, nöropatik pruritus

Kaynaklar

- Norman RA. Xerosis and pruritus in the elderly: recognition and management. *Dermatol Ther.* 2003;16(3):254-9. doi: 10.1046/j.1529-8019.2003.01635.x.
- Valdes-Rodriguez R, Mollanazar NK, González-Muro J, Nattkemper L, Torres-Alvarez B, López-Esqueda FJ, Chan YH, Yosipovitch G. Itch prevalence and characteristics in a Hispanic geriatric population: a comprehensive study using a standardized itch questionnaire. *Acta Derm Venereol.* 2015 Apr;95(4):417-21. doi: 10.2340/00015555-1968.
- Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, Bergasa NV, Gieler U, Misery L, Wallengren J, Darsow U, Streit M, Metz D, Luger TA, Greaves MW, Schmelz M, Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(4):291-4. doi: 10.2340/00015555-0305.
- Satoh T, Yokozeki H, Murota H, Tokura Y, Kabashima K, Takamori K, Shiohara T, Morita E, Aiba S, Aoyama Y, Hashimoto T, Katayama I. 2020 guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous pruritus. *J Dermatol.* 2021 Sep;48(9):e399-e413. doi: 10.1111/1346-8138.16066.
- Silverberg JI, Hinami K, Trick WE, Cella D. Itch in the General Internal Medicine Setting: A Cross-Sectional Study of Prevalence and Quality-of-Life Effects. *Am J Clin Dermatol.* 2016 Dec;17(6):681-690. doi: 10.1007/s40257-016-0215-3.
- Dyhr-Petersen N, Gazerani P. Presence and characteristics of senile pruritus among Danish elderly living in nursing homes. *Future Sci OA.* 2019 Jun 24;5(6):FSO399. doi: 10.2144/fsoa-2019-0036.
- Norman RA, Hendersen JN. Aging: an overview. *Dermatol Ther.* 2003;16(3):181-5. doi: 10.1046/j.1529-8019.2003.01627.x.
- Yalçın B, Tamer E, Toy GG, Oztaş P, Hayran M, Alli N. The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. *Int J Dermatol.* 2006 Jun;45(6):672-6. doi: 10.1111/j.1365-4632.2005.02607.x
- Mollanazar NK, Sethi M, Rodriguez RV, Nattkemper LA, Ramsey FV, Zhao H, Yosipovitch G. Retrospective analysis of data from an itch center: Integrating validated tools in the electronic health record. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Oct;75(4):842-844. doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.035
- Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016 Dec;51(3):263-292. doi: 10.1007/s12016-015-8488-5.
- Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical practice. Chronic pruritus. *N Engl J Med.* 2013 Apr 25;368(17):1625-34. doi: 10.1056/NEJMcpl208814.
- Berger TG, Shive M, Harper GM. Pruritus in the older patient: a clinical review. *JAMA.* 2013 Dec 11;310(22):2443-50. doi: 10.1001/jama.2013.282023.
- Liu Z, Liang Q, Ren Y, Guo C, Ge X, Wang L, Cheng Q, Luo P, Zhang Y, Han X. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 May 13;8(1):200. doi: 10.1038/s41392-023-01451-2.
- Polat M, Yalçın B, Calışkan D, Alli N. Complete dermatological examination in the elderly: an exploratory study from an outpatient clinic in Turkey. *Gerontology.* 2009;55(1):58-63. doi: 10.1159/000129683.
- White-Chu EF, Reddy M. Dry skin in the elderly: complexities of a common problem. *Clin Dermatol.* 2011 Jan-Feb;29(1):37-42. doi: 10.1016/j.clindermatol.2010.07.005.
- Simon M, Bernard D, Minondo AM, Camus C, Fiat F, Corcuff P, Schmidt R, Serre G. Persistence of both peripheral and non-peripheral corneodesmosomes in the upper stratum corneum of winter xerosis skin versus only peripheral in normal skin. *J Invest Dermatol.* 2001 Jan;116(1):23-30. doi: 10.1046/j.1523-1747.2001.00208.x.
- Pappas A. Epidermal surface lipids. *Dermatoendocrinol.* 2009 Mar;1(2):72-6. doi: 10.4161/derm.1.2.7811.
- Choi EH. Gender, Age, and Ethnicity as Factors That Can Influence Skin pH. *Curr Probl Dermatol.* 2018; 54:48-53. doi: 10.1159/000489517.
- Ali SM, Yosipovitch G. Skin pH: from basic science to basic skin care. *Acta Derm Venereol.* 2013 May;93(3):261-7.

- doi: 10.2340/00015555-1531.
20. Feingold KR, Elias PM. Role of lipids in the formation and maintenance of the cutaneous permeability barrier. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Mar;1841(3):280-94. doi: 10.1016/j.bbali.2013.11.007.
 21. Bonté F, Girard D, Archambault JC, Desmoulière A. Skin Changes During Ageing. *Subcell Biochem*. 2019;91:249-280. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2_10.
 22. Thornton MJ. Estrogens and aging skin. *Dermatoendocrinol*. 2013 Apr 1;5(2):264-70. doi: 10.4161/derm.23872.
 23. Xu AZ, Tripathi SV, Kau AL, Schaffer A, Kim BS. Immune dysregulation underlies a subset of patients with chronic idiopathic pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 2016 May;74(5):1017-20. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.029.
 24. Oaklander AL. Neuropathic itch. *Semin Cutan Med Surg*. 2011 Jun;30(2):87-92. doi: 10.1016/j.sder.2011.04.006.
 25. Liddell K. Letter: Post-herpetic pruritus. *Br Med J*. 1974 Oct 19;4(5937):165. doi: 10.1136/bmj.4.5937.165.
 26. Yamaoka H, Sasaki H, Yamasaki H, Ogawa K, Ohta T, Furuta H, Nishi M, Nanjo K. Truncal pruritus of unknown origin may be a symptom of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33(1):150-5. doi: 10.2337/dc09-0632.
 27. Mirzoyev SA, Davis MD. Brachioradial pruritus: Mayo Clinic experience over the past decade. *Br J Dermatol*. 2013 Nov;169(5):1007-15. doi: 10.1111/bjd.12483.
 28. Kwatra SG, Stander S, Bernhard JD, Weisshaar E, Yosipovitch G. Brachioradial pruritus: a trigger for generalization of itch. *J Am Acad Dermatol*. 2013 May;68(5):870-3. doi: 10.1016/j.jaad.2012.11.026.
 29. Huesmann T, Cunha PR, Osada N, Huesmann M, Zanellato TP, Phan NQ, Gontijo GM, Marziniak M, Ständer S. Notalgia paraesthetica: a descriptive two-cohort study of 65 patients from Brazil and Germany. *Acta Derm Venereol*. 2012 Sep;92(5):535-40. doi: 10.2340/00015555-1344.
 30. Massey EW. Unilateral neurogenic pruritus following stroke. *Stroke*. 1984 Sep-Oct;15(5):901-3. doi: 10.1161/01.str.15.5.901.
 31. Ward RE, Veerula VL, Ezra N, Travers JB, Mousdicas N. Multilevel symmetric neuropathic pruritus (MSNP) presenting as recalcitrant "generalized" pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Oct;75(4):774-781. doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.027.
 32. Reich A, Ständer S, Szepietowski JC. Pruritus in the elderly. *Clin Dermatol*. 2011 Jan-Feb;29(1):15-23. doi: 10.1016/j.clindermatol.2010.07.002.
 33. Farage MA, Miller KW, Berardesca E, Maibach HI. Clinical implications of aging skin: cutaneous disorders in the elderly. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(2):73-86. doi: 10.2165/00128071-200910020-00001.
 34. Prakash AV, Davis MD. Contact dermatitis in older adults: a review of the literature. *Am J Clin Dermatol*. 2010 Dec 1;11(6):373-81. doi: 10.2165/11319290-000000000-00000.
 35. Duque MI, Yosipovitch G, Chan YH, Smith R, Levy P. Itch, pain, and burning sensation are common symptoms in mild to moderate chronic venous insufficiency with an impact on quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Sep;53(3):504-8. doi: 10.1016/j.jaad.2005.04.079.
 36. Kwon HH, Kwon IH, Youn JI. Clinical study of psoriasis occurring over the age of 60 years: is elderly-onset psoriasis a distinct subtype? *Int J Dermatol*. 2012 Jan;51(1):53-8. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04979.x
 37. Wilson MM, Philpott CD, Breer WA. Atypical presentation of scabies among nursing home residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Jul;56(7):M424-7. doi: 10.1093/gerona/56.7.m424. PMID: 11445601.
 38. Yosipovitch G, Mills KC, Nattkemper LA, Feneran A, Tey HL, Lowenthal BM, Pearce DJ, Williford PM, Sanguenza OP, D'Agostino RB Jr. Association of pain and itch with depth of invasion and inflammatory cell constitution in skin cancer: results of a large clinicopathologic study. *JAMA Dermatol*. 2014 Nov;150(11):1160-6. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.895.
 39. Singer EM, Shin DB, Nattkemper LA, Benoit BM, Klein RS, Didigu CA, Loren AW, Dentchev T, Wysocka M, Yosipovitch G, Rook AH. IL-31 is produced by the malignant T-cell population in cutaneous T-Cell lymphoma and correlates with CTCL pruritus. *J Invest Dermatol*. 2013 Dec;133(12):2783-2785. doi: 10.1038/jid.2013.227.
 40. Schmidt T, Sitaru C, Amber K, Hertl M. BP180- and BP230-specific IgG autoantibodies in pruritic disorders of the elderly: a preclinical stage of bullous pemphigoid? *Br J Dermatol*. 2014 Aug;171(2):212-9. doi: 10.1111/bjd.12936.
 41. Patel TS, Freedman BI, Yosipovitch G. An update on pruritus associated with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2007 Jul;50(1):11-20. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.03.010.
 42. Kremer AE, van Dijk R, Leekie P, Schaaap FG, Kuiper EM, Mettang T, Reiners KS, Raap U, van Buuren HR, van Erpecum KJ, Davies NA, Rust C, Engert A, Jalan R, Oude Elferink RP, Beuers U. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions. *Hepatology*. 2012 Oct;56(4):1391-400. doi: 10.1002/hep.25748.
 43. Artantaş S, Gül U, Kiliç A, Güler S. Skin findings in thyroid diseases. *Eur J Intern Med*. 2009 Mar;20(2):158-61. doi: 10.1016/j.ejim.2007.09.021.
 44. Weisshaar E, Weiss M, Mettang T, Yosipovitch G, Zyllicz Z; Special Interest Group of the International Forum on the Study of Itch. Paraneoplastic itch: an expert position statement from the Special Interest Group (SIG) of the International Forum on the Study of Itch (IFSI). *Acta Derm Venereol*. 2015 Mar;95(3):261-5. doi: 10.2340/00015555-1959.
 45. Reich A, Ständer S, Szepietowski JC. Drug-induced pruritus: a review. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(3):236-44. doi: 10.2340/00015555-0650.
 46. Fischer A, Rosen AC, Ensslin CJ, Wu S, Lacouture ME. Pruritus to anticancer agents targeting the EGFR, BRAF, and CTLA-4. *Dermatol Ther*. 2013 Mar-Apr;26(2):135-48. doi: 10.1111/dth.12027.
 47. Raksha MP, Marfatia YS. Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008 Jan-Feb;74(1):80. doi: 10.4103/0378-6323.38431.
 48. Gum AM, King-Kallimanis B, Kohn R. Prevalence of mood, anxiety, and substance-abuse disorders for older Americans in the national comorbidity survey-replication. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009 Sep;17(9):769-81. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181ad4f5a.
 49. Krishnan A, Koo J. Psyche, opioids, and itch: therapeutic consequences. *Dermatol Ther*. 2005 Jul-Aug;18(4):314-22. doi: 10.1111/j.1529-8019.2005.00038.x.
 50. Yosipovitch G, Samuel LS. Neuropathic and psychogenic itch. *Dermatol Ther*. 2008 Jan-Feb;21(1):32-41. doi: 10.1111/j.1529-8019.2008.00167.x.
 51. Shevchenko A, Valdes-Rodriguez R, Yosipovitch G. Causes, pathophysiology, and treatment of pruritus in the mature patient. *Clin Dermatol*. 2018 Mar-Apr;36(2):140-151.

- doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.10.005.
52. Valdes-Rodriguez R, Stull C, Yosipovitch G. Chronic pruritus in the elderly: pathophysiology, diagnosis and management. *Drugs Aging*. 2015 Mar;32(3):201-15. doi: 10.1007/s40266-015-0246-0.
 53. Steinhoff M, Al-Khawaga S, Buddenkotte J. Itch in elderly patients: Origin, diagnostics, management. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Jul;152(1):42-49. doi: 10.1016/j.jaci.2023.05.009.
 54. Fourzali KM, Yosipovitch G. Management of Itch in the Elderly: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019 Dec;9(4):639-653. doi: 10.1007/s13555-019-00326-1. Epub 2019 Sep 23.
 55. Ständer S, Schürmeyer-Horst F, Luger TA, Weisshaar E. Treatment of pruritic diseases with topical calcineurin inhibitors. *Ther Clin Risk Manag*. 2006 Jun;2(2):213-8. doi: 10.2147/tcrm.2006.2.2.213
 56. Drake LA, Fallon JD, Sober A. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. The Doxepin Study Group. *J Am Acad Dermatol*. 1994 Oct;31(4):613-6. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70225-x.
 57. Zhai H, Hannon W, Hahn GS, Harper RA, Pelosi A, Maibach HI. Strontium nitrate decreased histamine-induced itch magnitude and duration in man. *Dermatology*. 2000;200(3):244-6. doi: 10.1159/000018367.
 58. Lee HG, Grossman SK, Valdes-Rodriguez R, Berenato F, Korbutov J, Chan YH, Lavery MJ, Yosipovitch G. Topical ketamine-amitriptyline-lidocaine for chronic pruritus: A retrospective study assessing efficacy and tolerability. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Apr;76(4):760-761. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.030.
 59. Andersen HH, Marker JB, Hoeck EA, Elberling J, Arndt-Nielsen L. Antipruritic effect of pretreatment with topical capsaicin 8% on histamine- and cowhage-evoked itch in healthy volunteers: a randomized, vehicle-controlled, proof-of-concept trial. *Br J Dermatol*. 2017 Jul;177(1):107-116. doi: 10.1111/bjd.15335.
 60. Kailas A. Crisaborole: A new and effective nonsteroidal topical drug for atopic dermatitis. *Dermatol Ther*. 2017 Sep;30(5). doi: 10.1111/dth.12533.
 61. Chung BY, Um JY, Kim JC, Kang SY, Park CW, Kim HO. Pathophysiology and Treatment of Pruritus in Elderly. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 26;22(1):174. doi: 10.3390/ijms22010174.
 62. Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, Ständer S. Antipruritic treatment with systemic μ -opioid receptor antagonists: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Oct;63(4):680-8. doi: 10.1016/j.jaad.2009.08.052.
 63. Kumagai H, Ebata T, Takamori K, Muramatsu T, Nakamoto H, Suzuki H. Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Apr;25(4):1251-7. doi: 10.1093/ndt/gfp588.
 64. Hundley JL, Yosipovitch G. Mirtazapine for reducing nocturnal itch in patients with chronic pruritus: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Jun;50(6):889-91. doi: 10.1016/j.jaad.2004.01.045.
 65. Razeghi E, Eskandari D, Ganji MR, Meysamie AP, Togha M, Khashayar P. Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2009;31(2):85-90. doi: 10.1080/08860220802595476.
 66. Pojawa-Goląb M, Jaworecka K, Reich A. NK-1 Receptor Antagonists and Pruritus: Review of Current Literature. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019 Sep;9(3):391-405. doi: 10.1007/s13555-019-0305-2.
 67. Sharma D, Kwatra SG. Thalidomide for the treatment of chronic refractory pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Feb;74(2):363-9. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.039.
 68. Bulur I, Erdogan HK, Aksu AE, Karapınar T, Saracoglu ZN. The efficacy and safety of phototherapy in geriatric patients: a retrospective study. *An Bras Dermatol*. 2018 Jan-Feb;93(1):33-38. doi: 10.1590/abd1806-4841.20185468.
 69. Torres T, Sohrt Petersen A, Ivens U, Bosch Vilaro A, Stinson J, Carrascosa JM. Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy at Week 32 of Tralokinumab and Dupilumab in the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024 Apr;14(4):983-992. doi: 10.1007/s13555-024-01143-x.
 70. Tsoi LC, Hacini-Rachinel F, Fogel P, Rousseau F, Xing X, Patrick MT, Billi AC, Berthier CC, Kahlenberg JM, Lazzari A, Wiegmann H, Ständer S, Piketty C, Julia V, Krishnaswamy JK, Gudjonsson JE. Transcriptomic characterization of prurigo nodularis and the therapeutic response to nemolizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Apr;149(4):1329-1339. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.004.
 71. Sobell JM, Foley P, Toth D, Mrowietz U, Girolomoni G, Goncalves J, Day RM, Chen R, Yosipovitch G. Effects of Apremilast on Pruritus and Skin Discomfort/Pain Correlate With Improvements in Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2016 May;96(4):514-20. doi: 10.2340/00015555-2360.
 72. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochweg B, Di Giorgio S, Arents BWM, Burton T, Spuls PI, Schmitt J, Flohr C. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022 May 1;158(5):523-532. doi: 10.1001/jama-dermatol.2022.0455.

Liken Planus

Erdoğan Terzi

Liken planus (LP), kronik, immün aracılı, mukokutanöz inflamatuvar bir hastalıktır¹. Klasik hastalık, cilt lezyonlarının özelliklerini özetleyen, yani düzlemsel, mor, poligonal, pruritik, papül ve plak olan “altı P kuralı” ile tanımlanır². Kutanöz LP, yaygınlığı %0,22- %1 arasında değişen ve her iki cinsiyetten ve farklı ırklardan insanları eşit şekilde etkileyen bir dermatozdur. Klasik LP’ye göre daha sık görülen oral liken planus (OLP) genel nüfusun %2- %5’inde görülür ve kadınlarda iki kat daha yaygındır³⁻⁶. LP öncelikle cildi ve oral mukozayı tutmasına rağmen, tırnaklar ve saçlar gibi diğer mukozaya zarları ve cilt ekleri de hasar görebilir⁵. LP genellikle 30 ila 60 yaş arasındaki orta yaşlı yetişkinlerde görülür ve diğer yaş gruplarını nadiren etkiler⁴.

Cilt hastalığının çok sayıda klinik varyantı olmasına rağmen, tipik formu, hastalık ilerledikçe birleşebilen küçük, keskin sınırlı, yassı ve çokgen şekilli eritematöz-mor papüllerle görülen klasik LP’dir⁴. LP’nin belirgin bir özelliği, lezyonların yüzeyinde beyazımsı retiküle yapılar veya Wickham çizgileri olarak kendini gösteren epidermal hipergranülozudur². Klasik LP genellikle lokalize bir formda görülür ve cilt değişiklikleri özellikle bilekler, ayak bilekleri, el ve ayakların dorsal yüzeyleri ve lomber bölge olmak üzere ekstremitelerle sınırlıdır veya daha az yaygın olarak oral ve anogenital mukozaya dahil tüm vücudu etkileyen genel bir durum olarak görülür^{2,4}. Etkileyici klinik görüntüsüne rağmen, hastalığın başlangıcından itibaren iki yıl içinde kendiliğinden

gerileme ile işaretlenen iyi bir prognozu vardır². Cilt LP’sini genellikle şiddetli kaşıntı izler; bu kaşıntının yoğunluğu etkilenen yüzeye karşılık gelir ancak görünür çizikler veya ikincil enfeksiyonlar yoktur⁵.

OLP, klasik deri hastalığı olan hastaların yaklaşık %70’inde görülürken, hastaların %20-30’unda hastalığın tek belirtisidir. Altı farklı formda ortaya çıkabilmesine rağmen, retiküler olanı baskındır ve ağrı, kronik, dirençli seyir ve skuamöz hücreli karsinomaya olası malign dönüşüm ile karakterize erosif form izler^{6,7}. Ek olarak, LP dış genital organların, vajinanın, perianal bölgenin, üretranın, konjonktivanın, burnun, larinks ve özofagusun mukozaya zarlarını etkileyebilir⁵. Liken planopilaris (LPP), iltihaplanma ve keratotik papüllerin kafa derisi saç foliküllerini çevrelediği ve sonunda skar oluşturan alopesiye yol açtığı hastalığın nispeten nadir bir formudur⁸. LP’nin foliküler formu kadınlarda beş kat daha yaygındır⁵. Cilt LP’li hastaların %10’unda hastalık, uzunlamasına çıkıntılar, ayrılma, incelme ve en uç vakalarda pterijyum oluşumu yoluyla birkaç veya tüm tırnağı etkiler⁹.

Son çalışmalar, LP’li hastaların belirli komorbiditelerden muzdarip olma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir^{10,11}. LP’nin karaciğer hastalığı, morfea, sistemik lupus eritematozus (SLE), dermatomyozit ve Sjörger sendromu gibi bir grup otoimmün hastalıkla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir^{1,10-14}. Alopesi areata, vitiligo, tiroid hastalıkları, özellikle Hashimoto tiroiditi ve ülserli kolit ile pozitif korelas-

yonu da doğrulanmıştır¹⁴⁻¹⁶. Kronik inflamatuvar sürecin mekanizmaları, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi ve diyabetin, yani hasta kişilerde metabolik sendromun daha sık görülmesine katkıda bulunur^{11,17-19}. Anksiyete, depresyon, psikolojik stres ve uyku bozuklukları gibi ruhsal bozukluklar LP hastalarında daha yaygındır²⁰⁻²². Çeşitli yaşam kalitesi (QoL) anketlerinin sonuçları, mukozal LP'li hastalarda beslenme ve cinsel ilişki zorlukları ve ağrının yanı sıra hastalığın kutanöz formunda kaşıntı ve kalıntı hiperpigmentasyonun duygusal, sosyal ve ruhsal işlevlerde komplikasyonlara yol açtığını ve yaşam kalitelerinde önemli bozulmalara neden olduğunu göstermiştir^{10,23}.

Etiyoloji

LP'nin nedeni tam olarak belirlenmemiştir; ancak hastalığın başlangıcında genetik ve çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Genetik Faktörler

Hastalığa karşı genetik yatkınlık ilk olarak özdeş ikizlerde ve hastaların ilk akrabalarının %10'unda LP varlığının fark edilmesinden sonra şüphelenildi². Bu gözlem, tüm LP vakalarının %10'una kadarını oluşturan ve daha erken başlangıç, daha sık görülen nöksler, tedavi direnci ve oral mukoza tutulumu ile karakterize edilen bir ailesel LP formunun varlığını doğrulanmıştır²⁴. Yine de, sporadik LP vakalarında genetik yatkınlık gözlemlendi. Ayrıca, HLA tabanlı duyarlılık ilişkisi çalışmaları, bazıları öncelikli olarak hastalığın ailevi formuyla ilişkili olan HLA-A3, -Aw19, -B7, -B18 ve -Cw8 gibi heterojen bir risk genotipleri grubu tanımladı, HLA-DR1, -DRB1, -DQ1 ve -Bw35 gibi diğerleri ise seyrek kutanöz LP vakalarında öne çıkarken, HLA-B8, -B51, -Bw57, -Bw61 çoğunlukla OLP'de ifade edilir². LP genetiği hakkında daha ayrıntılı veriler, altı tek nükleotid polimorfizmini (SNP) ortaya koyan bir fenom çapında ilişki çalışması (PheWAS) tarafından sağlandı; bunlar arasında rs794275 en önemlisi olarak tanımlanırken, HLA-DQB1 * 05:01 LP ile yüksek oranda ilişkili olarak tanımlandı²⁵. Ek olarak, genom çapında bir ilişki çalışması (GWAS), LP için önemli iki SNP daha tanımladı, yani NRP2'de rs884000 ve IGFBP4 lokusunda rs538399²⁶. Yapılan analizler, yukarıda belirtilen polimorfizmlerin esas olarak Th1 yanıt sinyal molekülleri, yani TNF- α ve IFN- γ gibi bağışıklık fonksiyonlarına sahip genleri etkilediğini, ancak ayrıca

IL-4, IL-6, IL-10 ve IL-12, IL-18, oksidatif stres genleri, tiroid hormonlarının sentezi, prostaglandin E2, protrombin ve NF- κ B'yi de etkilediğini keşfetti; bu da inflamatuvar mediatörlerin aktivitesini etkileyebilir ve sinyallemede bozulmaya neden olabilir¹. Genetik yatkınlık, hastanın cildinin ve mukoza zarlarının diğer etiyolojik faktörlere karşı tepkisini belirler.

Çevresel Faktörler

Klasik kutanöz LP'nin klinik seyri esas olarak hastalığın bir bölümünün akut başlangıcı ve kendi kendini sınırlayan yapısı ile belirlendiğinden, mikroorganizmalar sıklıkla LP etkeni olarak şüphelenilmiştir. LP hastalarında on üç kata kadar daha yaygın olan hepatit C virüsü (HCV) ile LP arasındaki ilişki, son on yıllarda yürütülen çeşitli rapor ve meta-analizlerin sonuçları ile en iyi şekilde incelenmiş ve doğrulanmıştır²⁷⁻³¹. Akdeniz, Almanya, Japonya ve ABD popülasyonlarında LP ve HCV arasında pozitif bir korelasyon gözlemlenmiştir³². HCV'nin LP gelişimindeki kesin rolü henüz açıklanmamış olsa da, viral bileşenler muhtemelen konak bağışıklık tepkisi düzensizliğine yol açmaktadır, zira LP lezyonlarında terminal olarak farklılaşmış ve virüse özgü CD8+ T lenfositler bulunmuştur^{32,33}. Di Stasio ve ark. Doğrudan etkili antiviral tedaviden sonra OLP'de iyileşme bildirilmiş olup, bu durum LP'de HCV enfeksiyonunun olası patogenetik rolünü desteklemektedir³³. İnsan papilloma virüsünün (HPV) OLP lezyonlarıyla artan yaygınlığı ve patogenetik ilişkisi kanıtlanmıştır³⁴. Diğer olası nedenler arasında lezyonel cilt biyopsilerinde infiltre plazmasitoid dendritik hücrelerde bulunan insan herpes virüsü 7 (HHV-7)³⁵⁻³⁷, hepatit B virüsü (HBV)^{38,39}, varisella-zoster virüsü (VZV)⁴⁰ ve Epstein-Barr virüsü (EBV)⁴¹ yer almaktadır. Covid 19 enfeksiyonunun neden olduğu liken planus ile ilgili çok sayıda yayın bulunmaktadır⁴². Bazı durumlarda, LP, hepatit A ve B'ye karşı aşılamanın ardından ortaya çıkmış veya kötüleşmiştir⁴³⁻⁴⁵, grip⁴⁶, kuduz⁴⁷, tetanos-difteri-boğmaca⁴⁸ veya yakın zamanlarda SARS-CoV-2'ye karşı aşılamanın ardından ortaya çıkmıştır^{42,49-51}. Karşıt görüşlere rağmen, *Helicobacter pylori*, tükürük mikrobiyomunun inflamasyonu artıran değişmiş işleviyle ilişkili olduğu için LP etiopatogenezine katkıda bulunabilirken, ortadan kaldırılması hastalık semptomlarını hafifletir⁵²⁻⁵⁴. Yeni veriler, mikrobiyal enfeksiyonun da OLP etiopatogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir çünkü etkilenen dokuda çok sayıda bakteri ve T lenfositinin bulunduğu gösterilmiştir⁵⁵. OLP'nin yeni

mantar bazlı patogenezinde *Candida* ve *Malassezia* mikotiplerinin LP antijen ekspresyonunu ve bunun sonucu olarak Th17 lenfositlerinin reaksiyonunu başlatmadaki rolünü üzerinde durulmaktadır⁵⁶. Dahası, bu hastaların tükürüğünde önemli bakteriyel, fungal ve viral disbiyoz tespit edildi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında *Solobacterium*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Candida*, *Aspergillus*, *Alternarium*, kene kaynaklı ensefalit virüsü, brochotrix bakteriyofaj virüsü ve basil virüsü SPO1'in daha yüksek seviyeleri ve *Streptococci*, *Actinobacteria* ve *Firmicutes*'un daha düşük seviyeleri bulundu^{55,57}. Ağız boşluğu sindirim sisteminin ilk kısmı olduğundan ve bağırsak-deri ekseninin bir parçasını oluşturduğundan, ağız ve tükürük mikrobiyom bileşimindeki bozukluklar doğrudan hastanın bağışıklık sistemi düzensizliğini tetikleyerek OLP'ye neden olabilir^{55,57}.

Ancak mikrobiyal faktörlere ek olarak, OLP'nin temas alerjenleri, özellikle de cıva ve altın gibi dış dolgu metalleri tarafından meydana gelebileceği gösterilmiştir⁵⁸⁻⁶⁰, aynı zamanda Uzak Doğu'da areka cevizi ve betel çiğneme ile de ilişkilidir^{61,62}. Para-fenilendiamin, dimetil fumarat ve metakrilik asit esterleri gibi kimyasallar LP benzeri kontakt dermatite neden olabilir^{2,63}. Çeşitli ilaçlar, özellikle antihipertansifler (beta-blokerler ve diüretikler), antimalaryaller, antibiyotikler, antidiyabetikler, fosfodiesteraz (PD)-1 inhibitörleri ve anti-TNF- α ve dupilumab gibi biyolojikler grubundan olanlar likenoid reaksiyonları indükleyebilir⁶⁴⁻⁷⁰. Liken deri değişiklikleri radyasyon alanına maruz kalma ve radyoterapi nedeniyle meydana gelebilir⁷¹. Benzer şekilde, LP cerrahi prosedürler veya dövme gibi mekanik yaralanmalardan da kaynaklanabilir ve bu, hastalığın doğrusal formunda Köebner fenomeninin ortaya çıkmasıyla doğrulanır^{72,73}. Şiddetli psikolojik stresin şimdiye kadar sağlıklı bireylerde LP'ye neden olabileceği ve anksiyete ve depresyonun mevcut bir hastalığın başlangıcı veya kötüleşmesi üzerinde aynı etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır^{74,76}.

Son araştırmalara göre, süksinat dokularda ve hücrelerde birikir ve mTOR glikoliz yolunun yukarı düzenlenmesi dolaylı olarak apoptoza neden olur, bu da metabolik değişimin LP'de önemli bir nedensel faktör olabileceği anlamına gelir⁷⁷.

LP'nin İmmünopatogenezi

Kutanöz LP, etiopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamış nadir bir dermatozdur; çünkü bu

hastalık üzerinde hayvan veya insan araştırmaları genellikle eksiktir. LP patogenezi, belirli bir kısımda, başka bir ilişkili hastalık olan sedef hastalığına benzerdir⁷⁸. Bununla birlikte, bu hastalıkların klinik çeşitliliği, bağışıklık hücrelerinin çeşitli seviyeleri ve dağılımlarıyla kanıtlandığı gibi, immünopatogenezi özelliklerini gösterir⁷⁹. Bildirilen veriler, LP immünopatogenezinin öncelikle hücre aracılı bağışıklık mekanizmaları tarafından aracılık edildiğini ve T lenfositlerin önemli bir rol oynadığını göstermektedir^{1,80}. LP hastasının epidermotropik ve otolog T lenfositlerinin fare cildine enjeksiyonunu takiben lezyonların oluşması ve hücresele bağışıklık baskılayıcıların uygulanmasından sonra kaybolmaları bu tezi desteklemektedir^{81,82}.

LP'nin başlatılması, sürdürülmesi ve ilerlemesi büyük ölçüde antijen odaklı etkiye bağlıdır, oysa spesifik olmayan ve humoral mekanizmalar bunu daha az ölçüde tamamlar¹. Mevcut anlayışa göre, LP immünopatogenezi, dendritik hücreler (DC'ler) veya keratinositler gibi antijen sunan hücreler (APC'ler) tarafından sunulan ekzojen veya kendi kendine değişmiş antijenlere karşı T hücresi aracılı bağışıklık veya otoimmün tepkiden kaynaklanır⁸³. Başlatma aşaması, Toll benzeri reseptörleri (TLR'ler) uyarıcı S100A8/A9 gibi hasarla ilişkili moleküler desenlerin (DAMP'ler) salınmasından sonra başlar. Bu süreç, plazmasitoid DC'lerden (pDC'ler) bol miktarda tip I interferon (IFN- α) salgılanmasını tetikler ve bu aynı zamanda keratinositler tarafından üretilen IL-1 β ve TNF- α tarafından da desteklenir⁸⁴. IFN- α , CXCL9 ve CXCL10 gibi kemokinleri yukarı düzenler ve daha sonra bölgesel lenf düğümlerine göç eden inflamatuvar dermal DC'leri (dDC'ler) aktive eder. Burada antijenleri naif T lenfositlere sunarlar ve interleükin (IL)-12 veya IL-23'ü serbest bırakarak T1 yardımcı ve sitotoksik (Th1 ve Tc1) ve T17 (Th17 ve Tc17) lenfosit alt popülasyonlarının farklılaşmasını ve genişlemesini teşvik ederler⁸⁴. Hastalığın erken evresinde keratinositler, APC'ler ve T lenfositlerin etkileşimi, LP'de önemli bir olay olan IFN- γ gibi Th1 sitokinlerinin üretiminin artmasıyla sonuçlanır⁸³.

İlerleme aşamasında, deriye yerleşen reseptörleri ifade eden T1 ve T17 lenfositleri kan dolaşımını terk eder ve doğal hücrelerden türetilen sitokinler ve kemokinler tarafından cezbedilerek ve LFA-1, ICAM-1 ve VCAM-1 gibi yapışma moleküllerinin ve bazal membran ekstraselüler matris proteinlerinin artan ifadesiyle kolaylaştırılarak iltihap bölgesine göç eder⁸³. Hafıza T lenfositleri bu uyarılar üzerine aktive olur ve bol miktarda sitokin üretimiyle, yani

Th1 tarafından IFN- γ , TNF- α ve IL-2 veya IL-17 ve IL-22 ile yanıt verir. IL-17, IL-6 ve TGF- β ile birlikte ek Th17 genişlemesini uyarır⁸⁵. Bu nedenle, bu karmaşık kaskad Th1 ve Th17 ile ilişkili yolları destekler ve böylece iltihabın kısır döngüsünü güçlendirir⁸⁵. Pro-inflamatuar sitokinlerin nihai etkisi, hücre apoptozunu indükleyen oksijen serbest radikallerinin (ROS) üretimidir. LP'de prooksidan-antioksidan dengesizliğinin mevcut olduğu düşünüldüğünde, oksidatif stresin rolü varsayılmıştır⁸⁶. Ancak, daha önce vurgulandığı gibi, Tc eylemi LP patogeneğinde özellikle önemlidir⁷⁷. Yani, Tc1 ve Tc17 efektör hücre aktivasyonu, TNF- α ve TNF- α -R1, Fas ve FasL'nin etkileşimi ve sitoplazmik granüllerden perforin, granzim B ve granzimin gibi sitotoksik moleküllerin boşaltılması yoluyla kaspaz kaskadını teşvik eder⁸³. Bu güçlü litik parçacıklar, Tc'nin indüklediği epidermal hasarı aracılık ederek bazal keratinositlerin apoptozuna ve ortaya çıkan karakteristik LP fenotipine yol açar⁸³. Yapılan çalışmalar granül ekzositozunun insanlarda sitotoksitenin önemli bir yolu olduğunu göstermektedir, ancak diğerleri hastalığın farklı evrelerinde bu mekanizmayı tamamlamaktadır⁸⁷. Daha önce LP hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında serumda TNF- α ve ciltte Fas-FasL, granzim B ve perforin düzeylerinde artış bulunmuşken, yakın tarihli araştırmalar LP hastalarının cilt ve periferik kanında granzimin aşırı ekspresyonunu doğrulamıştır^{88,89}. Benzer bir bulgu sedef hastalarında da gösterilmiş olup, bu kronik inflamatuvar dermatozların ortak patogenetik mekanizmaları paylaştığını düşündürmektedir^{78,90}. LP'de epitel hücrelerinin apoptozu vurgulanırken, inflamatuvar hücrelerin ölümü azalır ve inflamatuvar sürecin ilerlemesine katkıda bulunur⁸³. Önceki gözlemler, etkilenen ciltte sitotoksiste aktivasyonu için etkileşimlerinin gerekli olması nedeniyle CD8+ ve CD4+ T lenfositlerinin çapraz konuşmasının önemini göstermiştir⁸³. Keratinositler tarafından MHC-I molekülleri aracılığıyla ifade edilen antijenleri tanıdıktan sonra, CD8+ T lenfositler sitotoksik aktivite talebi molekülünü (RCA) ifade eder ve diğer inflamatuvar hücreleri çekmek için araçlar salgılar⁹¹. Bu arada, DC'lerin teması ve IL-12 tarafından uyarılan CD4+ T lenfositler, RCA reseptörlerini ifade eder ve IL-2 ve IFN- γ salgılar, böylece CD8+ T lenfositlerin dolaylı aktivasyonunu ve çoğaltmasını gerçekleştirir⁹¹.

Kan yoluyla gelen efektör hücrelere ek olarak, durum doku yerleşik bellek T hücreleri (TRM) tarafından daha da karmaşık hale getirilir. TRM, önceki inflamasyon bölgesinde tekrar tekrar aktive edilebil-

diklerinden, LP yeniden aktivasyonuna ve alevlenmesine neden olduklarından, kronik inflamasyonun yerel bir cilt rezervuarı oluştururlar⁹². Düzenleyici T hücreleri (Treg'ler) de yukarıda belirtilen mediatörler tarafından cilde çekilir. Genellikle immün gözetimde ve efektör T lenfositlerinin DC'lerle etkileşimini bozarak baskılanmasında önemli bir rol oynarlar. Ancak, Treg'ler LP'de kusurludur; bu nedenle, hastalığı başarılı bir şekilde kontrol edemezler⁹³. NK hücreleri, makrofajlar ve mast hücreleri gibi diğer immünoisitler, T lenfositleriyle yakın etkileşime girer ve bu karmaşık inflamasyon kaskadında da yer alırlar⁸⁴.

Mast hücrelerinin, kemokinlerin ve matris metalloproteinazların (MMP'ler) etkisi, spesifik olmayan bağışıklık mekanizmalarına katkıda bulunur⁷⁹. Lezyonel dermiste, özellikle bazal membran yırtılma alanında, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-16, TNF- α ve kimaz ve RANTES gibi çok sayıda medyatör salgılayan artmış miktarda degranüle mast hücresi bulunur⁹⁴. RANTES (CCL5), mast hücrelerine ek olarak T lenfositleri ve keratinositler tarafından inflamatuvar hücrelerin göçünü uyarmak için üretilen kemokin ağının bir parçasıdır. CCL5-CCR5 ekseninin önemi, yakın zamanda LP kronikliğini oluşturmadaki rolünü bildiren Shan ve arkadaşları tarafından vurgulanmıştır⁹⁵. Kemokinler CXCL-9 ve CXCL-10, kemokin reseptörleri CXCR3 ve CCR5 ve endoproteaz ailesinin üyeleri olan MMP-2, MMP-7 ve MMP-9 da LP'de artmış konsantrasyonlarda mevcuttur⁸⁰. Proteaz kimaz, lenfositlerin MMP-9 üretimini uyarır, böylece mast hücreleri dolaylı olarak bazal membran bozulmasına katkıda bulunur⁹⁴.

LP İnflamasyonunda Yer Alan Ana Hücreler

Dendritik Hücreler

DC'ler antijen sunumunda ve T hücresi tepkisi kontrolünde merkezi bir rol oynar⁹⁶. Tüm DC alt tipleri LP lezyonlarında artmış sayıda bulunur ve bu da bunların inflamatuvar tepki uyarımına katkı sağladığını gösterir⁸³. CD1a+ Langerhans hücreleri (LC'ler) özellikle antijeni yakalayıp sunabilecekleri, ilk duyarlılığı aracılık edebilecekleri ve ardından ikincil bağışıklık tepkisine, yani lezyonların oluşumuna neden olabilecekleri ve büyük miktarlarda IFN- α üretebilecekleri epidermin suprabazal katmanlarında çok sayıda bulunur⁹⁷. LP'den etkilenen dokuda yüksek seviyelerde CD207+ LC bulunmuştur⁹⁶. T lenfositlerini aktive edebilen ve IL-12 üretebilen miyeloid veya dermal DC iki tipte dağılmıştır: tip I

(faktör XIIIa+) öncelikle yüzeysel dermiste görülürken, tip II (CD34+) çoğunlukla daha derin dermiste bulunur⁸². Plazmasitoid DC'ler (pDC'ler) dermiste de bulunur ve burada önde gelen IFN- α üreticileri olarak tip I bağışıklık tepkisinin uyarılmasına katkıda bulunurlar⁹⁸.

Makrofajlar

Makrofajlar kemotaktik sinyaller tarafından lezyonel dokuya çekilir ve LP değişikliklerinde artmış sayılarda bulunur^{77,99,100}. Pro-inflamatuar makrofajlar M1 hastalığın patogeneze açıkça katkıda bulunur çünkü bunların %60'ı dermo-epidermal sınırın 125 μ m içinde, yani bazal membranın hemen yakınında yer alır⁹⁹. CD68+ makrofajlar pro-inflamatuar etki gösterir ve T hücresi tepkisinin tipini düzenler; bu nedenle antijenler sunarak ve TNF- α , IL-1 β , CCL5 ve MMP'ler üreterek LP kronik inflamasyonunu desteklerler¹⁰¹. Son araştırmalar, T hücresi kaynaklı ekzosomların makrofaj inflamatuvar proteini-1 α/β 'yi indüklemesinin OLP'de CD8+ lenfositlerin taşınmasını yönlendirebileceğini ortaya koymuştur¹⁰².

Lenfositler

Dermal-epidermal sınırda bulunan, $\alpha\beta$ -TCR'li T lenfositlerden oluşan gelişmiş LP lezyonlarının inflamatuvar infiltratları epidermal hasara neden olarak hastalığın ayırt edici özelliğidir¹⁰³. CD4+ T lenfositler dermiste, CD8+ ise epidermiste, özellikle de bazal tabakasında baskındır; aynı anda, her iki hücre tipi de tip I bağışıklık tepkisinin bir parçası olabilir¹⁰². Yeni immünohistokimya çalışması, LP deri lezyonlarının inflamatuvar infiltratında en bol bulunan hücrelerin CD4+ ve CD8+ T lenfositler olduğunu, oranın 1,75:1 olduğunu tespit etti¹⁰⁰. CD8+ T lenfositler, rutin immün gözetim sırasında veya keratinositlerin kemokinleri tarafından çekildikten sonra keratinositler üzerindeki MHC-I moleküllerinin bir parçası olarak sunulan antijenleri tanıyabilir⁸⁴. Aktivasyon üzerine, CD8+ T lenfositler sitotoksik mekanizmalar ve lezyonel alana diğer inflamatuvar hücreleri getiren çözünür faktörlerin salgılanması yoluyla patogeneze katkıda bulunur⁸⁴. Tc önemini gösteren spesifik LP özellikleri, özellikle bazal membran alanında bu hücrelerin intraepitelyal infiltratları ve apoptotik keratinositler ile epidermis ve bağ dokusunda bulunan sitotoksik proteinlerdir⁸⁴. Hastalık ilerledikçe, CD8+ T lenfositlerin infiltrasyonu artar⁸². İn vitro deneyler, izole edilmiş lezyonel T lenfositlerin, anti-MHC-I monoklonal antikoru ile kısmen bloke edilebilen spesifik sitotoksik aktiviteye sahip olduğunu göster-

miştir¹⁰⁴. Bu sitotoksik süreçler esas olarak otolog keratinositlere yönelik sitotoksik moleküller tarafından aracılık edilir ve programlanmış hücre ölümüyle onarılamaz hasara neden olabilir⁸⁴. Son çalışmalar, mukozal lezyonlarda CD8+ CD161+, yani MAIT lenfositleri buldu; bunlar enfeksiyona yanıt olarak IFN- γ , TNF- α , IL-17 ve IL-22 salgılayarak sitotoksik bir fenotip elde ediyor ve bu sayede enfekte hücreleri yok ettiği gösterilmiştir⁹⁹. LP hastalarının lezyonlarında sağlıklı kontrollere kıyasla önemli oranda $\gamma\delta$ T lenfosit bulunduğu fark edildi¹⁰⁵. Bununla birlikte, işlevsel proteinler ifade eden ve sitokin salgılayan eksik dolaşım MAIT ve $\gamma\delta$ T hücreleri, OLP patogenezinde immün düzenleyici bir rol oynayabilir¹⁰⁶.

CD4+ T lenfositler, LP'nin erken evresinde APC veya keratinositler tarafından sunulan MHC-II molekülleri içindeki antijenleri tanıyabilir ve aktivasyon üzerine, inflamatuvar hücreleri harekete geçiren ancak aynı zamanda CD8+ T lenfosit aktivasyonuna aracılık eden ve sitotoksitelerini kontrol eden sitokinler salgırlar⁹⁹. Artan CD4+ T lenfosit sayısı, subepidermal alanda bant benzeri bir infiltrat oluştururken, bazal membran yırtığı alanında yoktur⁴. Artan CD4+ T lenfosit infiltrasyonu, tedaviye daha iyi bir LP yanıtıyla ilişkilidir¹⁰⁷. İnfiltrattaki Th1 lenfositler, IFN- γ , IL-2 ve TNF- α salgılar ve makrofajları ve CD8+ T lenfositleri aktive eder. Th2, Th9 ve Th17 lenfositler, IL-26, IL-22 ve IL-17 salgılar ve kronik doku inflamatuvar yanıtının sürücülerini olarak görev yapar¹⁰⁷. Hastalarda lezyonel Th1 ve Th17 lenfositlerinin önemli ölçüde daha yüksek bir oranının yanı sıra yükselmiş serum IL-17 seviyeleri bulunduğundan, bunlar hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynayabilir¹⁰⁷. Önceki araştırmalar, LP hastalarının periferik kan T lenfosit seviyelerinin önemli ölçüde daha düşük olduğunu, CD4+ ve CD8+ T lenfosit seviyelerinin ise azaldığını veya değişmediğini göstermektedir^{108,109}. T foliküler yardımcı (Tfh) lenfositleri de LP hastalarının kanında aşırı ifade edilmiştir. Muhtemelen B hücresi proliferasyonunun ve IL-21 üretiminin anormal modülasyonu yoluyla LP immüno patogeneze katkıda bulunurlar, çünkü Tfh's'nin humoral bağışıklığı düzenlemede önemli bir rolü vardır¹¹⁰.

LP hastalarının lezyonel dokusunda ve kanında sağlıklı kontrollere kıyasla artmış Treg konsantrasyonları bulundu ve bu, çeşitli lenfosit alt tipleri arasındaki dengenin hastalığın klinik davranışını etkileyebileceğini düşündürmektedir^{77,93,100}. Başlıca CD4+ CD25+ Treg popülasyonunda ifade edilen Forkhead kutusu proteini 3 (FoxP3), Treg gelişiminde önemli

bir rol oynar. FoxP3+ Treg'ler lezyonel oral mukozanın lamina propriasında daha fazla sayıda bulunmasına ve hatta LP cilt lezyonlarında inflamatuvar infiltratın %17,7'sine kadarını oluşturmasına rağmen, immüno-supresif fonksiyonları bozulmuştur^{93,100}. Deneyler, Treg düzensizliğinin yanı sıra, LP mikroçevresinde IFN- γ ve IL-17 salgılayan proinflamatuvar hücrelere yeniden programlanabileceklerini göstermiştir¹¹¹. OLP'deki IL-17 ekspresyonu Treg'lerle pozitif olarak ilişkilendirilmiştir ve Treg'ler ile IL-17'nin kritik üreticileri, yani Th17 lenfositleri arasında özel bir ilişki kurulmuştur¹¹². Xue ve arkadaşları tarafından yapılan yeni bir çalışma, bir hayvan modelinde Treg'lerin adaptif transferinin oral mukozal inflamasyonu baskılayabileceğini göstererek LP tedavisinde umut vadeden bir strateji sunmuştur¹¹³.

Çevresel ortama dayalı olası bir Th17 lenfosit plastisite değişimi ve Th1, Th17 ve Treg lenfositleri arasındaki hassas denge ve bağlantılar, LP patogene-zine belirleyici bir katkıda bulunabilir⁸⁵.

NK Hücreleri

Sitotoksikite ve TNF- α , IFN- γ , IL-22 ve IL-17 üretim özelliklerine sahip olan NK hücrelerinin CD-56dimCD16- popülasyonu, OLP lezyonlarının lamina propriasında bulundu ve LP deri lezyonlarının inflamatuvar infiltratının %10'una kadarını oluşturdu^{100,114}. Ek olarak, CXCR3, CCR5, CCR6 ve vasküler endotel hücreleri tarafından üretilen kemerin için bir reseptör olan ChemR23'ü ifade ederler [113]. NK hücrelerinin LP'deki işlevi henüz tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, muhtemelen inflamasyon alanına vardıklarında CD4+ ve CD8+ T lenfositlerinin harekete geçirilmesi için erken bir uyarı sinyali sağlarlar.

Keratinositler

Keratinositler, LP lezyonlarının belirgin bir patohistolojik özelliği olan programlanmış hücre ölümü veya apoptozun hedef hücreleridir⁸³. Hastalığın erken evrelerinde genellikle antijeni MHC-I molekülleri içindeki CD8+ T lenfositlere maruz bırakarak patolojik süreci başlatsalar da, doğrudan CD4+ T lenfositlerle etkileşime girerek MHC-II'yi de ifade edebildikleri gösterilmiştir⁸³. Bazal membranın yapısal bütünlüğünü korumak için gerekli olan tip IV kollajen ve laminin V salgırlarlar⁸⁰. Benzer şekilde, sağlam bazal membran tarafından keratinositlere gönderilen hayatta kalma sinyalleri apoptozu önlemek için gereklidir⁸⁰. Hücre ölümü sürecinin başlatıldığı lezyonel keratinositler, bazal membranın sü-

rekliliğini koruyamaz, bu nedenle epitele sonuçlanan T lenfosit girişiyle kesintiye uğrar⁸⁰. Son çalışmalar, oral keratinositlerin apoptozunun, mikroRNA-122 aşırı ekspresyonu ve anormal şekilde eksprese edilen sitokinler içeren T hücresi kökenli ekzosomlar tarafından meydana getirilebileceğini göstermiştir^{115,116}. Apoptoz ve bazal membran bozulmasına katılmanın yanı sıra, keratinositler ayrıca diğer immüno-sitleri etkileyen IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi sitokinleri salgılayarak hastalığın kronikleşmesinde rol oynarlar⁸⁴. Ciltte yerleşik hücreler olarak keratinositler, nihayetinde etkisine kolayca yanıt verdikleri IL-17'den etkilenirler⁸⁴. Yeni verilerde, OLP lezyonlarında belirgin şekilde artmış filaggrin ve filaggrin-2 ekspresyonu gösterildi ve LP patogene-zinde cilt bariyer proteinlerinin olası rolü vurgulandı⁷⁷.

Mast Hücreleri

Mast hücreleri lezyonel lamina propriada ve bazal membran yıkımının yakınında daha fazla sayıda bulunmuştur⁸³. MHC II, CD11a, CD80 ve CD86 ekspresyonu yoluyla efektör T lenfositleri aktive etme yeteneğine sahiptirler⁸³. Mast hücrelerinin yüzde altmışının OLP lezyonlarında degranüle olduğu bulunmuştur⁸⁰. Degranülasyon üzerine TNF- α , IL-16, proteazlar, CCL4 ve CCL5 (RANTES) salgırlarlar⁸³. RANTES, tekrarlanan mast hücresi degranülasyonuna neden olarak parakrin bir şekilde etki edebilen güçlü bir T hücresi kemotaktik maddesidir. Bu pozitif geri bildirim döngüsü LP inflamasyonunu güçlendirir ve korur⁸⁰. Mast hücresinden türetilen proteazlar, yani kimaz ve triptaz, bazal membranı tahrip etmeye katılan MMP'lerin güçlü aktivatörleri olarak hareket eder⁸⁰. Zychowska ve arkadaşları tarafından yürütülen yeni immünohistokimya araştırmada, önceki sonuçların aksine, lezyonel inflamatuvar infiltratta önemsiz sayıda mast hücresi tespit edildi ve bu hücrelerin LP patogene-zindeki etkisinin küçük olduğunu düşünülmüştür¹⁰⁰.

Nötrofiller

Polimorfonükleer nötrofiller (PMN'ler), birincil işlevi anti-mikrobiyal konak koruması olan doğuştan gelen bağışıklığın temel bir bileşenidir. Bununla birlikte, inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogene-zinde rol oynayabilirler. PMN'lerin LP'deki rolüne ilişkin veriler yetersizdir, ancak Khattab ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan bir araştırma, LP hastalarında nötrofil aktivasyon belirteci kalprotektin'in serum düzeylerinin yükseldiğini göstermiştir¹¹⁷. Kalprotektin, PMN'ler, monositler

ve makrofajlar tarafından ifade edilen S100 protein ailesinin bir üyesidir ve kemotaktik etkisiyle bilinir. Sonuçlarına göre, kalprotektin, LP'nin şiddetini ve ilerlemesini değerlendirmede kullanılabilir potansiyel inflamasyon biyobelirteci olarak önerilmiştir¹¹⁷. Jablonska ve ark. tarafından yürütülen başka bir çalışma, PMN'lerin TGF- β kaynaklı nötrofil ekstraselüler tuzakları (NET'ler) oluşturma yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. NET'lerin LP gelişimindeki potansiyel rolünün yanı sıra, bu koşullar altında B-hücresi aktive edici faktör (BAFF) gibi tümör destekleyici moleküllerin aşırı ekspresyonunu indükleyen N2 fenotipi uyguladıkları için, OLP'nin oral skuamöz hücreli karsinoma kötü huylu dönüşümüyle de ilişkilendirilebilirler¹¹⁸.

LP İnflamasyonunda Yer Alan Ana Sitokinler

Hastaların doku ve periferik kan örnekleri üzerinde yapılan çalışmaların çoğu, Th1-bağışıklık tepkisinin LP'de baskın olduğunu göstermiştir⁷⁹. IFN- γ , LP'de belirgin bir role sahip olan ve artmış ekspresyonu lezyonel CD4+ T lenfositlerden oluşan subepitelyal infiltratlarda ve OLP hastalarının tükürüğünde bulunan hastalık patogenezinin merkezi bir sitokini- dir^{79,119}. Bazı yazarlar hastaların serumunda artmış IFN- γ seviyeleri bulurken, diğerleri kontrollerle karşılaştırıldığında ekspresyonunda bir fark tespit etmemiştir^{120,121}. IFN- γ , keratinositler üzerinde MHC-II moleküllerinin ekspresyonunu uyarır ve böylece CD8+ T lenfositlerin aktivasyonuna katkıda bulunur. Ek olarak, ICAM-1 ve VCAM ekspresyonunu destekleyerek T lenfosit göçünü ve hastalığın ilerlemesini etkiler. Son olarak, IFN- γ STAT1'i ve daha az ölçüde STAT3'ü aktive eder⁷⁹. Topikal kortikosteroid tedavisi lezyonlardaki IFN- γ + mononükleer hücre sayısını azalttığından, IFN- γ düzeyinin hastalığın klinik görünümüyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. IFN- γ , inflamatuvar mediatörlerin genlerinin transkripsiyonunu etkileyen ve çok sayıda inflamatuvar hastalığın patogenezinde yer alan JAK-STAT sinyal yolunun aktivatörü olarak görev yapar¹²². Janus kinaz (JAK) inhibitörlerinin endikasyon dışı kullanımı, LP lezyonlarının mükemmel şekilde geri çekilmesini sağlamıştır ve IFN- γ 'nin LP immünoapatogenezindeki önemini daha da vurgulamıştır^{123,124}.

IFN- γ 'nin TNF- α ile kombine etkisi kutanöz LP'de özellikle belirgindir. TNF- α , T lenfositler, NK hücreleri, DC hücreleri, makrofajlar, keratinositler ve mast hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından üretilir¹²⁵. TNF- α 'nın hastalığın patoge-

nezi ile doğrudan ilişkisi, OLP'li hastaların lezyonel dokusunda, periferik kanında ve tükürüğünde artan seviyeleri ile kanıtlanmıştır ve bu seviyeler kortikosteroid, immünosüpresif ve anti-TNF- α tedavisi ile azalır¹²⁵⁻¹²⁷. TNF- α , NF- κ B aktivasyonu ile pozitif korelasyon gösterir; LC'lerin, yapışma moleküllerinin ve RANTES ve MMP-9 gibi inflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu uyarır; bazal keratinositlerin hasarına katılır; ve hastalığın kronik seyrine katkıda bulunur¹²⁵. Zhu ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen OLP hastalarının tükürük sitokin ekspresyon profiline ilişkin yeni kapsamlı araştırma, NF- κ B (IL-8, IL-1 β , TGF- α , IL-1 α ve G-CSF) ile ilişkili Th1 tipi pro-inflamatuvar sitokinlerin önemli ölçüde arttığını ve IL-13 seviyesinin azaldığını ortaya koydu; bu da Th1/Th2 sitokin dengesizliğini gösteriyor ve OLP patogenezinde NF- κ B'nin olası rolünü vurgulamıştır¹²⁷.

LP'deki birincil kaynağı DC'ler olan IL-12, CD4+ T lenfositler tarafından IFN- γ ve IL-2 üretimini uyararak hastalığı teşvik eder ve sonuçta CD8+ T lenfosit ve NK hücre sitotoksitesinin aktivasyonuna yol açar⁸³. TLR'lerin ekspresyonunda artışla birlikte görülür ve hastaların periferik kanında ve tükürüğünde artmış miktarlarda bulunur¹²⁶. LP hastalarının kanında IL-18 seviyelerinin artmasının ardından, sitotoksikite ve IFN- γ üretimi üzerinde IL-12 ile sinerjik etkisinin doğrulandığı görülmüştür^{83,128}.

Son zamanlarda yapılan bir çalışma, LP'de IL-21'in yüksek bir ifadesini ortaya koydu. Bu sitokin, CD4+/CD8+ T hücrelerinin, Tfh lenfositlerinin ve NK hücrelerinin farklılaşmasını ve işlevini uyarır ve ifadesi, LP hastalarının cildinde yukarı regüle edilmiş bulunan IL-12, IL-6 ve IL-21 tarafından düzenlenir⁷⁹. Miyofibroblasttan salınan IL-6'nın yüksek doku seviyesi, OLP anjiyogenezinin teşvikiyle ilişkilendirilmiştir¹²⁹.

IL-23 esas olarak DC'ler ve makrofajlar tarafından üretilir ve birçok inflamatuvar hastalığın merkezi sitokini olduğu düşünülmektedir¹³⁰. IL-23R'ye bağlandıktan sonra, STAT-3'e bağlı Th17 lenfositlerinin aktivasyonuna ve IL-17, IL-22, IL-26 ve CCL-20 üretimine katkıda bulunur¹³⁰. IL-23, Th17 lenfositlerinde IFN- γ ekspresyonunu indükleyerek, oldukça patojenik IFN- γ + IL-23+ T hücrelerini oluşturur¹³⁰. IL-23 ve IL-22'nin aşırı ekspresyonu daha önce lezyonel epitelde ve subepitelyal tabakada bulunmuştur^{126,131}, yakın zamanda ise Mardani ve arkadaşları LP hastalarının serumunda yükselmiş IL-23 ve IL-22 seviyelerini doğrulamıştır^{130,132}. IL-22 üretimi IL-23'e bağımlıdır çünkü IL-23, IL-18 ve IL-6, Th22, Th17, NK hücreleri ve doğuştan gelen lenfoid hü-

reler (ILC'ler) tarafından IL-22 üretimini artırır. Bu nedenle, IL-22'nin yukarı düzenlenmesi, LP patogeneze katkısını yansıtabilir¹³². Ek olarak, IL-17 aşırı ekspresyonu LP hastalarının lezyonel dokusunda ve periferik kanında ortaya çıkarılmıştır¹³³, hastaların tükürüğündeki yüksek IL-17 seviyeleri ise OLP klinik aktivitesi ile pozitif bir korelasyon ve ağız boşluğu mikroplarının miktarı ve çeşitliliği ile negatif bir korelasyon göstermiştir¹³⁴. Bazı yazarlar, etkilenen dokudaki daha yüksek IL-17 ekspresyonunun daha belirgin epidermal hasar, bazal membran sıvılaşması ve CD4+/CD8+ T hücre infiltrasyonu ile ilişkili olduğunu fark etmiştir¹¹⁹. Yeni verilerde sunulduğu gibi, IL-17 ve retinoik asitle ilişkili yetim reseptör gama-t (ROR- γ t) ekspresyonu OLP'nin retiküler formundan ziyade erosif formunda daha belirgindi ve bunun erosif OLP'nin daha fazla patojeniteye sahip olmasının nedeni olabileceği sonucuna varılmıştır^{85,135}. IL-17, Th17 lenfosit imza sitokini olarak ünlü olmasına rağmen, LP'de hangi diğer immünoisitlerin onu salgıladığı tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, bir immünohistokimyasal analiz, etkilenen dokuda IL-17 salgılayan CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin ekspresyonunun arttığını gösterdi ve IL-17 salma olasılığına sahip Tc lenfositlerinin varlığını doğrulamıştır¹⁰⁵. Bu gözlem, Th17 ve Tc17 lenfositlerinin LP immünoopatogenezinde önemli olduğunu göstermektedir¹⁰⁵.

Ortaya çıkan LP hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında aşırı IL-23 ve IL-17 ekspresyonu, IL-23/Th-17 ekseninin LP patogenezinde potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Gerçekten de, birkaç çalışma IL-17'yi LP immünoopatogenezinin kritik bir aracı olarak kabul etmiştir¹³³. Hastalıklı epitelde bol miktarda IL-17 ekspresyonu gözlemlenmiş olmasına rağmen, yukarı regülasyonunun altında yatan mekanizma bilinmemektedir. Bununla birlikte, yeni araştırmalar NF- κ B ile indüklenen reninin, Janus kinaz 2 (JAK2) proteininin fosforilasyonu ve sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 4'ün (STAT4) müteakip aktivasyonu yoluyla IL-17 aşırı üretimini teşvik ettiğini ve bunun daha sonra çekirdeğe taşındıktan sonra insan ağız keratinositlerindeki IL-17 geninin promotör bölgesine bağlandığını ortaya koymuştur¹³⁶. IL-17, sitokin ve kemokin sentezi de dahil olmak üzere T lenfosit reaksiyonlarını uyardığı ve MMP-7 üretimi yoluyla ekstraselüler matris hasarını aracılık ettiği için muhtemelen LP patogeneze katkıda bulunur¹²⁶. IL-23/Th-17 ekseninin LP'deki rolü, IL-23, IL-12/23 ve IL-17 inhibitörlerinin etiket dışı kullanımının T1 ve T17 lenfosit

kutanöz infiltratlarında bir azalmaya ve klinik tabloda önemli bir iyileşmeye yol açmasının ardından daha da doğrulanmıştır^{105,137}. Bu gözlemler, temel sitotoksik mekanizmalara ek olarak, Th1 ve IL-23/Th-17 inflamatuvar yollarının LP immünoopatogenezinde merkezi bir yere sahip olduğunu göstermektedir.

LP Enflamasyonunda Hümorale Bağışıklık

Eroziv OLP'li hastalarda antidesmoglein-1 ve antidesmoglein-3'e karşı yüksek serum antikor seviyeleri bulunmuş ve küresel IgM birikimleri immünofloresan çalışmalarıyla doğrulanmış olsa da, B lenfositlerin ve humoral bağışıklığın LP'ye daha küçük bir oranda katkıda bulunduğu düşünülmektedir⁹⁸. Bir immünohistokimya analizi, etkilenen oral mukozada B lenfositleri ve biraz daha az plazma hücresi tespit ederken, bir diğeri LP'den etkilenen ciltte önemli sayıda B hücresi olduğunu doğruladı^{100,138}. Bununla birlikte, OLP hastalarında lokalize ve sistemik humoral bağışıklığın rolü yakın zamanda Mao ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır¹⁰⁸. Etkilenen mukozanın doğrudan immünofloresan (DIF) analizleri, hastalık aktivitesiyle pozitif korelasyon gösteren artmış IgM ve IgA doku seviyelerini göstermiştir. Eş zamanlı olarak, hastaların serum IgA antikor konsantrasyonları önemli ölçüde artmış; IgM, IgE ve tamamlayıcı C3 ve C4 bileşenleri önemli ölçüde azalmıştır; IgG düzeyi kontrollerle karşılaştırıldığında farklılık göstermemiştir¹⁰⁸. Serumdaki IgG ile DIF sonuçlarındaki IgG arasında; serumdaki CD4+ ve CD4+/CD8+ oranı ile DIF sonuçlarındaki IgM arasında; serumdaki CD8+ ve DIF sonuçlarındaki IgM/IgA arasında da pozitif bir korelasyon gözlemlendi¹⁰⁸. Bu bulgulara dayanarak, bazal keratinosit hasarı B lenfosit antikor üretimine ve humoral bağışıklıkta gözlemlenen değişikliklere neden olabilir¹⁰⁸.

Histopatoloji

Atipik ve ağır vakalarda histopatolojik özellikler dağılım veya alt tipten bağımsız olarak büyük ölçüde aynı olduğundan deri biyopsisi ve mikroskopik analiz tanıyı doğrulamada değerlidir. Temel bulgular, çekirdek mevcut olmadan stratum korneumun kalınlaşmasından (parakeratoz olmadan hiperkeratoz); stratum granülozumun düzensiz kalınlaşması; stratum bazale'nin yok edilmesi; testere dişi görünümüne yol açan ağ çıkıntılarının değişmesi veya kaybı; ve dermo-epidermal bağlantı boyunca dermise sıvan yoğun bir lenfosit bandı (arayüz dermatiti). Ek olarak, idiyopatik LP'de (neredeyse) hiçbir zaman

eozinofil bulunmazken ilaca bağlı LP'de eozinofiller bulunabilir.

Apoptotik keratinositler sıklıkla bazal tabakanın yakınında görülür ve kolloid veya Civatte cisimcikleri olarak adlandırılır. İmmünfloresan ile doğrudan boyama, düzensiz IgA, IgM, IgG veya C3birikintileri içeren kolloid cisimcikleri gösterebilir¹³⁹⁻¹⁴⁰.

Klinik bulgular

Liken planus çeşitli lezyon tipleri gösterebilir, ancak en yaygın sunum birkaç milimetre genişliğinde poligonal, kaşıntılı, menekşe rengi, düz yüzeyle papüllerden oluşan bir alandır. Bu klasik sunum LP'nin Altı P'si olarak bilinir: mor, çokgen, düzlemsel, kaşıntılı papüller ve plaklar. Lezyonların Wickham striaları olarak bilinen ince beyaz çizgilerle kaplı parlak bir yüzeyi vardır ve palpasyonda serttirler. Bunlar, geniş bir alana dağılmış, plaklar halinde gruplanmış veya halka şeklinde, doğrusal veya aktinik (güneşe maruz kalan) düzenlerde düzenlenmiş birkaç ayrı lezyon olarak görülebilir. LP'de izomorfik yanıt (yani Koebner fenomeni) görülebilmekte olup, tıpkı psöriaziste olduğu gibi kaşınmanın olduğu çizgilerde yeni lezyonlar ortaya çıkmaktadır. En yaygın tutulum alanları fleksör bilekler, sırt elleri, alt sırt, ayak bilekleri ve tibia kemikleridir. Yüzeysel dermiste melanin birikmesi nedeniyle lezyonlar çözüldükten sonra sıklıkla grimsi kahverengi bir hiperpigmentasyon bulunabilir^{141,142}.

Klasik sunumdan farklı desenler sergileyen çeşitli LP alt türleri mevcuttur. Hipertrofik LP sıklıkla kaval kemiği ve ayak bileklerinde bulunur ve kalınlaşmış veya verrüköz bir yüzeyle birleşen kırmızı, kırmızı-kahverengi veya sarı-gri papüller ve plaklarla karakterize edilir. Ülseratif LP, ayak tabanlarında veya ayak parmaklarının arasında, yürümeyi zorlaştıran ağrılı, aşındırıcı lezyonlarla bulunur. Büllöz LP çoğunlukla bacaklarda, berrak veya soluk sarı sıvıyla dolu küçük ila büyük gergin kabarcıklar şeklinde görünür. Liken planus pemfigoidleri, hem LP lezyonlarının üzerinde hem de değişmemiş cilt üzerinde büllerin gelişmesiyle liken planusun özelliklerini gösterir. Liken planus pigmentosus, sıklıkla doğrusal, foliküler veya Blashkoid düzende düzenlenmiş maküler veya papüler pigmentli lezyonların gelişimi ile karakterize edilir. Inverse LP, intertriginöz bölgelerde bulunması ve klasik görünümünü tamamen kaybetmesi nedeniyle ters sedef hastalığına benzemektedir. Koltuk altlarında, ekstremitte kıvrımlarında, kasık kıvrımlarında ve meme altlarında

likenfikasyonlu ve belirgin sınırları olmayan yaygın eritematöz lezyonlar görülür¹⁴³.

Mukozal tutulum tüm LP hastalarının yarısından fazlasını etkiler ve sıklıkla tek başvuru belirtisidir. En sık ağızda görülür ancak dudaklarda, yemek borusunda, glans peniste, vulvada veya vajinada da bulunabilir. Oral LP'nin altı alt tipi mevcuttur: retiküler, eroziv, papüler, plak benzeri, atrofik ve büllöz. Retiküler en sık görülen formdur ve genellikle iki taraflı bukkal mukozada görülen asemptomatik beyaz, dantelli çizgiler olarak ortaya çıkar. Eroziv ve atrofik formları genellikle sıcak veya baharatlı yiyeceklerle şiddetlenen yanıcı ağrıyla ilişkilidir. Dil veya yanak mukozasındaki lezyonlar kolaylıkla lökoplaki veya kandidiyaz ile karıştırılabilir. Özofagus LP ağırlıklı olarak kadınları etkiler ve disfajiye, darlıklara ve muhtemelen skuamöz hücreli karsinoma neden olabilir¹⁴⁴⁻¹⁴⁷.

Glans penisi kapsadığında LP genellikle halka şeklinde bir konfigürasyon gösterir. Bunun tersine, kadınlarda eroziv varyant en sık LP'nin vulva veya vajinayı kapsadığı durumlarda bulunur ve skar ve darlıklar meydana gelebilecek sıkıntılı sekellerdir. Dişi genital ve oral mukozada eş zamanlı olarak bulunan LP'ye vulvovajinal-gingival sendrom adı verilir. Bu ciddi, deskumatif alt tip, hastaların %80'inde HLA DQB1*0201 geni ile ilişkilendirilmiştir ve bu, bunun gelişimi için genetik bir tercih olduğunu düşündürmektedir^{147,148}.

Tırnaklarda LP hastaların yaklaşık %10'unda meydana gelir ve tipik olarak yakındaki cildi etkilemeden birden fazla tırnağı etkiler. Tırnak plağının incilmesi ve uzunlamasına çıkıntılar hastalığın ilk belirtileridir. Devam eden tutulum, tırnak matrisinin skarlaşmasına, dorsal pterijum oluşumuna, zımpara tırnaklarına (trakonişi) ve muhtemelen tırnak plağının tamamen kaybına yol açar. Bazı hastalarda yirmi tırnak distrofi adı verilen bir LP varyantı görülebilir; burada yirmi tırnağın tamamında görülen bu tür bulgular hastalığın tek belirtisidir. Bu alt tip çocuklarda yetişkinlere göre çok daha yaygındır¹⁴⁹⁻¹⁵⁰.

Saçlı deri ve diğer saç taşıyan bölgelerdeki liken planusa liken planopilaris (LPP) adı verilir. İnflamasyonun mevcut olduğu yerde küçük, kırmızı, foliküler papüller ve maküller ortaya çıkar ve ilerleyici skarlı alopesiye yol açar. LPP tek başına veya vücudun başka yerlerinde tipik LP lezyonlarıyla birlikte ortaya çıkabilir. LPP, yaşlı kadınlarda esas olarak kafa derisinin ön kısmında ve kaşlarda meydana geldiğinde, frontal fibrozan alopesi olarak bilinir. Graham-Little-Piccardi-Lasseur sendromu olarak bili-

nen LPP'nin ailesel bir varyantı, kafa derisinde skarlı alopesi, tipik kutanöz veya mukozal LP ve foliküler papüllerle birlikte kasık ve aksiller kılların skarsız kaybı ile karakterize edilir¹⁵⁰⁻¹⁵¹.

Likenoid ilaç döküntüsü, klasik LP bölgelerinden ziyade sıklıkla güneşe maruz kalan bölgelerde ortaya çıkar, simetrik ve dağılım olarak daha geneldir. Lezyonlar daha ekzematöz veya sedef benzeri görünür ve Wickham striaları yaygın olarak görülmez. Tipik olarak bir ilacın başlangıcından lezyonların patlamasına kadar birkaç aydan bir yıla kadar bir latent dönem vardır, bu nedenle ilaç tedavisi geçmişinin kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmesi ilaca bağlı LP'un teşhisi için hayati öneme sahiptir¹⁵².

Tanı

Klinikte dermoskopi çoğu durumda Wickham strialarının görüntülenmesine olanak sağlar. Çevresi boyunca kırmızı kürecikler bulunan beyaz çizgilerden oluşan bir ağ klasik bulgudur¹⁵³.

Diş restorasyonlarının yakınında bulunan oral LP lezyonları, ilgili metallerden birine karşı alerjinin olup olmadığını belirlemek için yama testini yapılmalıdır¹⁵⁴.

Mikroskopik analizle birlikte biyopsi, LP'nin varlığını doğrulamak için en yararlı araçtır. Lezyonlar, daha önce belirtildiği gibi tipik olarak kesin tanıya olanak tanıyan birçok özelliğe sahiptir. LP ile lupus eritematosus (LE) arasında ayırım yapmaya çalışırken histolojiye doğrudan immüno Floresan eklenmesi yararlı olabilir¹⁵⁵.

Ayırıcı tanı

LP, virüsler, ilaçlar veya temas eden alerjenler gibi farklı eksojen ajanlara karşı bir reaksiyon olabileceğinden, idiyopatik LP tanısı konmadan önce alta yatan nedenlerin tanımlanmasına ve tedavi edilmesine dikkat edilmelidir.

LP'ye benzer görünebilecek çeşitli hastalıklar arasında LE, eritema diskromikum perstans, psöriazis, sekonder sifiliz, pityriasis rosea, liken nitidus, graft-versushost hastalığı ve keratosis likenoides kronika yer alır. Hipertrofik LP liken simpleks kronikusa çok benzeyebilir. Vulvar LP'yi liken sklerozdan ayırmak zor olabilir.

Lezyonların yalnızca kafa derisinde veya ağızda mevcut olduğu durumlarda LP ve LE arasında ayırım yapmak zor olabilir, dolayısıyla DIF ile biyopsi bu durumlarda özellikle faydalıdır. Her iki hastalığın

eşzamanlı varlığı, muhtemelen LE tedavisinde antimalaryallerin kullanımına ilişkin birçok raporda açıklanmıştır¹⁵⁵.

Tedavi

Kutanöz LP tipik olarak 1-2 yıl içinde kendiliğinden iyileşir, bu nedenle tedavinin amacı kaşıntıyı ve iyileşme süresini azaltmaktır. Sınırlı LP için birinci basamak tedavi, 2 ila 4 hafta boyunca günde iki kez süper güçlü topikal steroidlerdir (klobetasol %0,05). Topikal steroidlere yetersiz yanıt intralezyonel steroid enjeksiyonlarıyla (triamsinolon 5-10 mg/mL) artırılabilir. Diffüz LP için birinci basamak tedavi, 2 ila 6 hafta boyunca azaltılarak günlük oral kortikosteroidlerdir (prednizon 30 ila 60 mg). Herhangi bir değişiklik görülmezse ikinci basamak tedavi düşünülmelidir. İkinci basamak tedavi, metronidazol (3-8 hafta boyunca günde iki kez 500 mg), sülfasalazin (3 ila 6 hafta boyunca günde iki kez 500 mg, günde 2,5 grama ulaşana kadar her 3 günde bir 500 mg'lık artışlarla artırılır), izotretinoin (10) içerebilir. 2 ay boyunca günde iki kez mg), asitretin (8 hafta boyunca günde 30 mg), PUVA, UVB, topikal kalsinörin inhibitörleri veya metotreksat (yetişkinler için haftada 15 mg, çocuklar için haftada 0,25 mg/kg). Üçüncü basamak tedavi, trimetoprim-sülfametoksazol, griseofulvin, terbinafin, antimalaryaller, tetrasiklinler, siklosporin, mikofenolat mofetil, azatioprin, etanersept, adalimumab veya düşük moleküler ağırlıklı heparini içerebilir^{141,156}.

Oral LP 5 yıl içinde kendiliğinden düzelebilir ancak çoğu vaka kroniktir ve asla düzelmez. Tedaviye bağlı remisyonu tipik olarak nüksetme takip eder. Bu nedenle asemptomatik oral LP, tedavinin yan etki yükünün yüksek olması nedeniyle tedavi edilmemelidir. Semptomatik oral LP tedavisinin amacı, ağrıyı azaltmak ve normal gıda alımına izin vermek için eroziv lezyonları iyileştirmektir. Hastalara, semptomları şiddetlendirebileceği için baharatlı veya asitli yiyeceklerin yanı sıra alkol ve tütünden de uzak durmaları talimatı verilmelidir. Birinci basamak tedavi, remisyona kadar günde üç kez çok yüksek etkili topikal steroidlerdir. 6 haftadan sonra herhangi bir iyileşme görülmemesi tedavinin artırılmasını gerektirmemelidir. İkinci basamak tedavi oral kortikosteroidler veya topikal kalsinörin inhibitörlerinin uygulanmasıdır. Üçüncü basamak tedavi siklosporin, azatioprin, mikofenolat mofetil veya metotreksatı içerebilir¹⁵⁷.

Baricitinib, topacitinib, upatacitinib ve ruxolicitinib gibi topikal ve sistemik JAK inhibitörleri, dirençli LP varyantlarının tedavisinde kullanılmaktadır¹⁵⁸.

IL-17 inhibitörleri, IL-23 inhibitörleri ve anti-TNF ajanları, rituksimab ve dupilumab gibi diğer biyolojikler arasında, literatürde LP yönetiminde etiket dışı olarak kullanılanlar olarak tanımlanmıştır¹⁵⁹. IL-17 inhibe edici ajanlar arasında, secukinumab ve brodalumab, çeşitli LP formlarının tedavisinde etkililik göstermiştir; ancak secukinumab ile paradoksal LP döküntüleri kaydedilmiştir¹⁵⁹. HS ve PG'de olduğu gibi, tildrakizumab-asmn ve guselkumab, IL-23 inhibitörleri arasında geniş bir LP morfolojileri yelpazesinin tedavisinde etkililik göstermiştir; ancak, vulvovajinal kandidiyazis ve enjeksiyon bölgesi eritemi gibi istenmeyen reaksiyonlar kaydedilmiştir. Ustekinumab için kanıtlar çelişkiliydi, bir raporda liken planus pemfigoides başarıyla tedavi edilirken, bir başkasında liken planopilaris yanıtıydı¹⁵⁹. LP'ye özgü olarak, TNF bloke edici ajanlar sınırlı sayıda hastada çeşitli LP alt tiplerinde başarıyla kullanılıyordu. Etanercept ve adalimumab, dirençli hastalıkta etkililik gösterdi ve hiçbir olumsuz olay bildirilmedi. Diğer biyolojikler arasında, rituximab birden fazla raporda etkililik gösterdi, ancak yan etkiler bildirildi ve daha yaşlı bir çalışma popülasyonunda etkinliğin azaldığı belirtildi. Dupilumab kullanımına dair kanıt eksikti, ancak bir vaka raporunda dirençli kutanöz LP tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir¹⁵⁹.

İlacı bağı LP'nin göz önünde bulundurulması tedaviye başlamadan önce mutlaka araştırılmalıdır. Lezyonların kademeli olarak kaybolmasına yol açan şüpheli ilacın kesilmesi tanıyı doğrular, ancak lezyonların tamamen iyileşmesi biraz zaman alabilir¹⁶⁰.

Prognoz

Kutanöz LP genellikle 1 ila 2 yıl içinde kendiliğinden temizlenir, ancak rezidüel hiperpigmentasyon çok yaygındır. Oral LP 5 yıl içinde kendiliğinden düzelenir ancak tipik olarak remisyon ve tekrarlayan seyirli kronik bir hastalıktır. LPP'den kaynaklanan saç dökülmesi kalıcıdır. İlacı bağı LP lezyonları, neden olan ilacın kesilmesinden sonra yavaş yavaş iyileşir.

Hastalığın ileri yaşta görülmesi nedeniyle tedavi seçiminde yan etki profili, komorbiditeler göz önünde bulundurulmalı, karsinogenez gelişimi nedeniyle dikkatli olunmalı ve komorbidite olan hastalar daha sıkı takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Boch, K., Langan, E.A.; Kridin, K.; et al. Lichen Planus. *Front. Med.* 2021;8:737813.
2. Tziotziou, C.; Lee, J.Y.W.; Brier, T.; et al. Lichen planus and lichenoid dermatoses: Clinical overview and molecular basis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018;79:789-804.
3. Alrashdan, M.S.; Cirillo, N.; McCullough, M. Oral lichen planus: A literature review and update. *Arch. Dermatol. Res.* 2016;308:539-551.
4. Solimani, F.; Forchhammer, S.; Schloegl, A.; et al. Lichen planus-a clinical guide. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2021;19:864-882.
5. Ujiie, H.; Rosmarin, D.; Schon, M.P.; et al. Unmet Medical Needs in Chronic, Non-communicable Inflammatory Skin Diseases. *Front. Med.* 2022;9:875492.
6. Nosratzhi, T. Oral lichen planus: An overview of potential risk factors, biomarkers and treatments. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2018;19:1161-1167.
7. Netto, J.N.S.; Pires, F.R.; Costa, K.H.A.; Fischer, R.G. Clinical features of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: An oral pathologist's perspective. *Braz. Dent. J.* 2022;33:67-73.
8. Fachine, C.O.C.; Valente, N.Y.S.; Romiti, R. Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia: Review and update of diagnostic and therapeutic features. *An. Bras. Dermatol.* 2022;97:348-357.
9. Gupta, M.K.; Lipner, S.R. Review of Nail Lichen Planus: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Dermatol. Clin.* 2021;39: 221-230.
10. Schruf, E.; Biermann, M.H.; Jacob, J.; et al. Lichen planus in Germany-epidemiology, treatment, and comorbidity. A retrospective claims data analysis. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2022; 20:1101-1110.
11. Fromme, M.; Schneider, C.V.; Schlapbach, C.; et al. Comorbidities in lichen planus by phenotype-wide association study in two biobank population cohorts. *Br. J. Dermatol.* 2022;187:722-729.
12. Fertig, R.M.; Hu, S.; Maddy, A.J.; et al. Medical comorbidities in patients with lichen planopilaris, a retrospective case-control study. *Int. J. Dermatol.* 2018;57:804-809.
13. Fan, R.; Leasure, A.C.; Cohen, J.M. Association of autoimmune comorbidities with lichen planus: A United State-based case-control study in the All of Us research program. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2022;87:1451-1453.
14. De Porras-Carrique, T.; Ramos-Garcia, P.; Aguilar-Diosdado, M.; Warnakulasuriya, S.; Gonzalez-Moles, M.A. Autoimmune disorders in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2022.
15. MohanKumar, K.P.; Nachiammai, N.; Madhushankari, G.S. Association of oral manifestations in ulcerative colitis: A pilot study. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2018;22:199-203.
16. Garcia-Pola, M.J.; Llorente-Pendas, S.; Seoane-Romero, J.M.; et al. Thyroid disease and oral lichen planus as comorbidity: A prospective case-control study. *Dermatology* 2016;232:214-219.
17. Darlenski, R.; Mihaylova, V.; Handjieva-Darlenska, T. The Link Between Obesity and the Skin. *Front. Nutr.* 2022;9:855573.
18. Daye, M.; Temiz, S.A.; Isik, B. The relationship between lichen planus and metabolic syndrome. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021;20:2635-2639.

19. Leasure, A.C.; Acosta, J.N.; Sansing, L.H.; et al. Association of lichen planus with cardiovascular disease: A combined analysis of the UK Biobank and All of Us Study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2022;87: 454–456.
20. De Porras-Carrique, T.; Gonzalez-Moles, M.A.; Warnakulasuriya, S.; Ramos-Garcia, P. Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Oral Investig.* 2022;26:1391–1408.
21. Liao, H.; Luo, Y.; Long, L.; et al. Anxiety and oral lichen planus. *Oral Dis.* 2021;27:506–514.
22. Hsu, D.Y.; Chien, W.C.; Chung, C.H.; et al. Risk of anxiety and depression in patients with lichen planus: A nationwide population-based study. *J. Affect. Disord.* 2022;300:255–262.
23. Fiocco, Z.; Kupf, S.; Patzak, L.; et al. Quality of Life and Psychopathology in Lichen Planus: A Neglected Disease Burden. *Acta Derm. Venereol.* 2021;101:adv00619.
24. Brănișteanu, D.E.; Pintilie, A.; Andreș, L.E.; et al. Etiopathogenic hypotheses in lichen planus.pdf. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi* 2016;120:760–767.
25. Liu, J.; Ye, Z.; Mayer, J.G.; et al. Phenome-wide association study maps new diseases to the human major histocompatibility complex region. *J. Med. Genet.* 2016;53:681–689.
26. Nagao, Y.; Nishida, N.; Toyo-Oka, L.; et al. Genome-Wide Association Study Identifies Risk Variants for Lichen Planus in Patients with Hepatitis C Virus Infection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;15:937–944.e5.
27. Ma, S.H.; Tai, Y.H.; Dai, Y.X.; et al. Association between hepatitis C virus infection and subsequent chronic inflammatory skin disease. *J. Dermatol.* 2021;48:1884–1891.
28. Alaizari, N.A.; Al-Maweri, S.A.; Al-Shamiri, H.M.; et al. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Aust. Dent. J.* 2016;61:282–287.
29. Petti, S.; Rabiei, M.; De Luca, M.; Scully, C. The magnitude of the association between hepatitis C virus infection and oral lichen planus: Meta-analysis and case control study. *Odontology* 2011;99:168–178.
30. Lodi, G.; Pellicano, R.; Carrozzo, M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: A systematic review with meta-analysis. *Oral Dis.* 2010;16:601–612.
31. Pitak-Arnop, P.; Subbalekha, K.; Sirintawat, N.; et al. Are oral lichen planus patients at high risk of hepatitis C? A case-control study. *J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg.* 2022;123: e37–e42.
32. Georgescu, S.R.; Tampa, M.; Mitran, M.I.; et al. Potential pathogenic mechanisms involved in the association between lichen planus and hepatitis C virus infection. *Exp. Ther. Med.* 2019; 17:1045–1051.
33. Di Stasio, D.; Lucchese, A.; Romano, A.; et al. The clinical impact of direct-acting antiviral treatment on patients affected by hepatitis C virus-related oral lichen planus: A cohort study. *Clin. Oral Investig.* 2022; 26:5409–5417.
34. Della Vella, F.; Lauritano, D.; Pannone, G.; et al. Prevalence of HPV in patients affected by oral Lichen planus: A prospective study using two different chair-side sampling methods. *J. Oral Pathol. Med.* 2021;50:716–722.
35. Nahidi, Y.; Tayyebi Meibodi, N.; Ghazvini, K.; et al. Association of classic lichen planus with human herpesvirus-7 infection. *Int. J. Dermatol.* 2017;56:49–53.
36. De Vries, H.J.; van Marle, J.; Teunissen, M.B.; et al. Lichen planus is associated with human herpesvirus type 7 replication and infiltration of plasmacytoid dendritic cells. *Br. J. Dermatol.* 2006;154:361–364.
37. De Vries, H.J.; Teunissen, M.B.; Zorgdrager, F.; et al. Lichen planus remission is associated with a decrease of human herpes virus type 7 protein expression in plasmacytoid dendritic cells. *Arch. Dermatol. Res.* 2007;299:213–219.
38. Wang, J.H.; Hung, S.J. Lichen planus associated with hepatitis B, hepatitis C, and liver cirrhosis in a nationwide cohort study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021;84:1085–1086.
39. Cozzani, E.; Herzum, A.; Burlando, M.; Parodi, A. Cutaneous manifestations of HAV, HBV, HCV. *Ital. J. Dermatol. Venerol.* 2021;156:5–12.
40. Mizukawa, Y.; Horie, C.; Yamazaki, Y.; Shiohara, T. Detection of varicella-zoster virus antigens in lesional skin of zosteriform lichen planus but not in that of linear lichen planus. *Dermatology* 2012;225:22–26.
41. Ashraf, S.; Al-Maweri, S.A.; Alaizari, N.; et al. The association between Epstein-Barr virus and oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *J. Oral Pathol. Med.* 2020;49:969–976.
42. Zou, H.; Daveluy, S. Lichen planus after COVID-19 infection and vaccination. *Arch Dermatol Res.* 2023;315:139–146.
43. Lahouel, M.; Aounallah, A.; Mokni, S.; et al. Severe childhood lichen planus pemphigoides after hepatitis A vaccination. *Skin Health Dis.* 2022;2: e94.
44. Calista, D.; Morri, M. Lichen planus induced by hepatitis B vaccination: A new case and review of the literature. *Int. J. Dermatol.* 2004; 43:562–564.
45. Lai, Y.C.; Yew, Y.W. Lichen planus and lichenoid drug eruption after vaccination. *Cutis* 2017;100:E6–E20.
46. Torre, K.; Grant-Kels, J.M.; Oliviero, M.; Rabinovitz, H. Lichen planus eruption following annual influenza vaccination. *JAAD Case Rep.* 2021;10:116–118.
47. An, I.; Demir, V.; İbiloğlu, İ.; Akdeniz, S. Lichen planus secondary to rabies vaccination. *Dermatol. Online J.* 2017;23:13030.
48. Rosengard, H.C.; Wheat, C.M.; Tilson, M.P.; Cuda, J.D. Lichen planus following tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccination: A case report and review of the literature. *SAGE Open Med. Case Rep.* 2018;6:2050313X17750335.
49. Awada, B.; Abdullah, L.; Kurban, M.; Abbas, O. Inverse lichen planus post Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine. *J. Cosmet. Dermatol.* 2022;21:883–885.
50. Diab, R.; Araghi, F.; Gheisari, M.; et al. Lichen planus and lichen planopilaris flare after COVID-19 vaccination. *Dermatol. Ther.* 2022;35: e15283.
51. Herzum, A.; Burlando, M.; Molle, M.F.; et al. Lichen planus flare following COVID-19 vaccination: A case report. *Clin. Case Rep.* 2021;9:e05092.
52. Guarneri, C.; Ceccarelli, M.; Rinaldi, L.; et al. Helicobacter pylori and skin disorders: A comprehensive review of the available literature. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020;24:12267–12287.
53. Li, S.; Zhang, Y.; Yang, Z.; et al. Helicobacter pylori infection is correlated with the incidence of erosive oral lichen planus and the alteration of the oral microbiome composition. *BMC Microbiol.* 2021;21:122.
54. Kazanowska-Dygdala, M.; Dus, I.; Radwan-Oczko, M. The presence of Helicobacter pylori in oral cavities of patients with leukoplakia and oral lichen planus. *J. Appl. Oral Sci.* 2016;24:18–23.
55. Lin, D.; Yang, L.; Wen, L.; et al. Crosstalk between the oral microbiota, mucosal immunity, and the epithelial barrier regulates oral mucosal disease pathogenesis. *Mucosal Im-*

- munol. 2021;14:1247–1258.
56. Ghone, U.; Sarode, G.S.; Sengupta, N.; Sarode, S.C. Are fungi responsible for the pathogenesis of oral lichen planus? *Med. Hypotheses* 2021;156:110689.
 57. Zhong, E.F.; Chang, A.; Stucky, A.; et al. Genomic Analysis of Oral Lichen Planus and Related Oral Microbiome Pathogens. *Pathogens* 2020;9: 952.
 58. Rasul, T.F.; Anderson, J.; Bergholz, D.R.; et al. Gold Dental Implant-Induced Oral Lichen Planus. *Cureus* 2022;14: e21852.
 59. Belhareth, K.; Korbi, M.; Belhadjali, H.; et al. Pediatric lichen planus pigmentosus possibly triggered by mercury dental amalgams. *Pediatr. Dermatol.* 2020;37:375–376.
 60. Thanyavuthi, A.; Boonchai, W.; Kasemsarn, P. Amalgam Contact Allergy in Oral Lichenoid Lesions. *Dermatitis* 2016;27:215–221.
 61. Reichart, P.A.; Warnakulasuriya, S. Oral lichenoid contact lesions induced by areca nut and betel quid chewing: A mini review. *J. Investig. Clin. Dent.* 2012;3: 163–166.
 62. Liu, W.; Yang, Y.; Zhang, X.; Shi, H. Oral potentially malignant disorder research in Taiwan and mainland China: A scientometric analysis. *J. Dent. Sci.* 2022;17:1854–1858.
 63. Guillet, G.; Coindre, M.; Levillain, P.; Guillet, M.H. Lichenoid dermatitis resulting from sensitization to dimethylfumarate: Atypical presentation of “Chinese sofa dermatitis”. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2009;136:279–281.
 64. Ajaaouani, R.; Hali, F.; Marnissi, F.; et al. A Generalized Form of Lichen Planus Pemphigoid Induced by an Oral Antidiabetic. *Cureus* 2022;14:e31094.
 65. Fessa, C.; Lim, P.; Kossard, S.; et al. Lichen planus-like drug eruptions due to β -blockers: A case report and literature review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2012;13: 417–421.
 66. Baccino, D.; Merlo, G.; Cozzani, E.; et al. Cutaneous effects of antihypertensive drugs. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2020;155: 202–211.
 67. Yuyaem, T.; Sudchada, P.; Srisuttiyakorn, C.; et al. Ethambutol Induced Lichenoid Drug Eruption: A Case Report. *Curr. Drug. Saf.* 2021;16: 296–298.
 68. Mastorino, L.; Ortoncelli, M.; Giura, M.T.; et al. Lichen rubber planus arising during dupilumab treatment for atopic dermatitis. *Ital. J. Dermatol. Venereol.* 2022;157:449–450.
 69. Oliveira, S.C.; Vasconcelos, A.H.C.; Magalhaes, E.P.B.; et al. Clinical, Histopathological and Outcome Analysis of Five Patients with Lichenoid Eruption following Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Therapy for Ankylosing Spondylitis: Report of One Case and Review of the Literature. *Cureus* 2020;12: e10598.
 70. Shah, R.R.; Bhate, C.; Hernandez, A.; Ho, C.H. Lichen planus pemphigoides: A unique form of bullous and lichenoid eruptions secondary to nivolumab. *Dermatol. Ther.* 2022;35: e1543.
 71. Kluger, N. Radiation-associated lichen planus: A case report and literature review. *Acta Dermatovenerol. Alp. Pannonica Adriat.* 2017;26:105–108.
 72. Zhang, X.; Lei, L.; Jiang, L.; et al. Characteristics and pathogenesis of Koebner phenomenon. *Exp. Dermatol.* 2022:1–14.
 73. Lim, A.; Tang, P.Y.; Oh, C.C. Lichen planus pemphigoides after body tattooing. *J. Cosmet. Dermatol.* 2020; 19:3048–3052.
 74. Cerqueira, J.D.M.; Moura, J.R.; Arsati, F.; Lima-Arsati, Y.B.O.; Bittencourt, R.A.; Freitas, V.S. Psychological disorders and oral lichen planus: A systematic review. *J. Invest. Clin. Dent.* 2018; 9:e12363.
 75. Chen, H.X.; Blasiak, R.; Kim, E.; et al. Triggers of oral lichen planus flares and the potential role of trigger avoidance in disease management. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2017;124:248–252.
 76. Sufiawati, I.; Megawati, A.; Al Farisyi, M.; Putra, I. A Case Series of Psychological Stress Evaluation as a Risk Factor for Oral Lichen Planus. *Case Rep. Dent.* 2022;2022:1915122.
 77. Geng, L.; Zhang, X.; Tang, Y.; Gu, W. Identification of Potential Key Biomarkers and Immune Infiltration in Oral Lichen Planus. *Dis. Markers* 2022;2022:7386895.
 78. Vivic, M.; Kastelan, M.; Brajac, I.; et al. Current Concepts of Psoriasis Immunopathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:11574.
 79. Pietschke, K.; Holstein, J.; Meier, K.; et al. The inflammation in cutaneous lichen planus is dominated by IFN-Upsilon and IL-21-A basis for therapeutic JAK1 inhibition. *Exp. Dermatol.* 2021;30: 262–270.
 80. Mutafchieva, M.Z.; Draganova-Filipova, M.N.; Zagorchev, P.I.; Tomov, G.T. Oral lichen planus-known and unknown: A review. *Folia Med.* 2018;60:528–535.
 81. Shiohara, T.; Moriya, N.; Tsuchiya, K.; et al. Lichenoid tissue reaction induced by local transfer of Ia-reactive T-cell clones. *J. Investig. Dermatol.* 1986;87:33–38.
 82. Nogueira, P.A.; Carneiro, S.; Ramos-e-Silva, M. Oral lichen planus: An update on its pathogenesis. *Int. J. Dermatol.* 2015;54:1005–1010.
 83. El-Howati, A.; Thornhill, M.H.; Colley, H.E.; Murdoch, C. Immune mechanisms in oral lichen planus. *Oral Dis.* 2022;00:1–16.
 84. Aghamajidi, A.; Raoufi, E.; Parsamanesh, G.; et al. The attentive focus on T cell-mediated autoimmune pathogenesis of psoriasis, lichen planus and vitiligo. *Scand. J. Immunol.* 2021;93:e13000.
 85. Husein-ElAhmed, H.; Steinhoff, M. Potential role of INTERLEUKIN-17 in the pathogenesis of oral lichen planus: A systematic review with META-analysis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2022;36:1735–1744.
 86. Georgescu, S.R.; Mitran, C.I.; Mitran, M.I.; et al. Oxidative Stress in Cutaneous Lichen Planus-A Narrative Review. *J. Clin. Med.* 2021;10: 2692.
 87. Chitirala, P.; Ravichandran, K.; Galgano, D.; et al. Cytotoxic Granule Exocytosis From Human Cytotoxic T Lymphocytes Is Mediated by VAMP7. *Front. Immunol.* 2019;10:1855.
 88. Vivic, M.; Sotosek, V.; Brajac, I.; et al. The possible involvement of granulysin mediated cytotoxicity in keratinocytes disruption in lichen planus. *Med. Hypotheses* 2021;149: 110546.
 89. Vivic, M.; Brajac, I.; Kastelan, M.; et al. Elevated Granulysin Expression in Cytotoxic Lymphocytes from the Blood and Lesions of Patients with Lichen Planus. *Acta Derm. Venereol.* 2021;101: adv00499.
 90. Vivic, M.; Kastelan, M.; Sotosek Tokmadzic, V.; Prpic Massari, L. Systemic and local increase of granulysin expression in cytotoxic lymphocytes in severe psoriasis. *Acta Derm. Venereol.* 2019;99:1136–1142.
 91. Aggarwal, N.; Bhateja, S. Oral Lichen Planus-a Mucopigmentary Disorder. *Biomed. J. Sci. Tech. Res.* 2018;4:4234–4242.
 92. Ryan, G.E.; Harris, J.E.; Richmond, J.M. Resident Memory T Cells in Autoimmune Skin Diseases. *Front. Immunol.* 2021;12:652191.

93. Zhou, L.; Cao, T.; Wang, Y.; et al. Frequently increased but functionally impaired CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with oral lichen planus. *Inflammation* 2016;39:1205–1215.
94. Ramalingam, S.; Malathi, N.; Thamizhchelvan, H.; et al. Role of Mast Cells in Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid Reactions. *Autoimmune Dis.* 2018;2018:7936564.
95. Shan, J.; Li, S.; Wang, C.; et al. Expression and biological functions of the CCL5-CCR5 axis in oral lichen planus. *Exp. Dermatol.* 2019;28:816–821.
96. Ferrisse, T.M.; de Oliveira, A.B.; Palacon, M.P.; et al. Immunohistochemical evaluation of Langerhans cells in oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *Arch. Oral Biol.* 2021;124:105027.
97. Chandavarkar, V.; Mishra, M.N.; Sangeetha, R.; Premalatha, B.R. The Current Understanding on Langerhans' Cells and Its Role in Oral Lesions. *Contemp. Clin. Dent.* 2020;11:211–216.
98. Kurago, Z.B. Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: An overview. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2016;122: 72–80.
99. DeAngelis, L.M.; Cirillo, N.; McCullough, M.J. The immunopathogenesis of oral lichen planus-Is there a role for mucosal associated invariant T cells? *J. Oral Pathol. Med.* 2019;48:552–559.
100. Zychowska, M.; Wozniak, Z.; Baran, W. Immunohistochemical analysis of the expression of selected cell lineage markers (CD4, CD8, CD68, c-Kit, Foxp3, CD56, CD20) in cutaneous variant of lichen planus. *Int. J. Dermatol.* 2021;60:1097–1101.
101. Ferrisse, T.M.; de Oliveira, A.B.; Palacon, M.P.; et al. The role of CD68+ and CD163+ macrophages in immunopathogenesis of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *Immunobiology* 2021;226: 152072.
102. Yang, J.Y.; Zhang, J.; Lu, R.; et al. T cell-derived exosomes induced macrophage inflammatory protein-1alpha/beta drive the trafficking of CD8(+) T cells in oral lichen planus. *J. Cell Mol. Med.* 2020; 24:14086–14098.
103. Flores-Hidalgo, A.; Murrah, V.; Fedoriv, Y.; Padilla, R.J. Relationship of infiltrating intraepithelial T lymphocytes in the diagnosis of oral lichen planus versus oral epithelial dysplasia: A pilot study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2019;127:e123–e135.
104. Sugerman, P.B.; Savage, N.W.; Zhou, X.; et al. Oral lichen planus. *Clin. Dermatol.* 2000;18:533–539.
105. Solimani, F.; Pollmann, R.; Schmidt, T.; et al. Therapeutic Targeting of Th17/Tc17 Cells Leads to Clinical Improvement of Lichen Planus. *Front. Immunol.* 2019;10: 1808.
106. Yang, J.Y.; Wang, F.; Zhou, G. Characterization and function of circulating mucosal-associated invariant T cells and $\gamma\delta$ T cells in oral lichen planus. *J. Oral Pathol. Med.* 2022;51:74–85.
107. Enomoto, A.; Sato, E.; Yasuda, T.; et al. Intraepithelial CD8+ lymphocytes as a predictive diagnostic biomarker for the remission of oral lichen planus. *Hum. Pathol.* 2018;74:43–53.
108. Mao, F.; Dong, Y.; Wang, Z.; et al. Direct immunofluorescence and immune function in patients with oral lichen planus. *J. Dent. Sci.* 2022;17: 795–801.
109. Lorenzini, G.; Viviano, M.; Chisci, E.; et al. A comparative immunohistochemical and immunophenotypical study on lymphocytes expression in patients affected by oral lichen planus. *J. Oral Pathol. Med.* 2013;42: 642–647.
110. Tan, Y.Q.; Li, Q.; Zhang, J.; et al. Increased circulating CXCR5(+) CD4(+) T follicular helper-like cells in oral lichen planus. *J. Oral Pathol. Med.* 2017;46: 803–809.
111. Pandiyan, P.; Zhu, J. Origin and functions of pro-inflammatory cytokine producing Foxp3+ regulatory T cells. *Cytokine* 2015;76:13–24.
112. Shen, Z.; Gao, X.; Ma, L.; et al. Expression of Foxp3 and interleukin-17 in lichen planus lesions with emphasis on difference in oral and cutaneous variants. *Arch. Dermatol. Res.* 2014;306:441–446.
113. Xue, N.; Wang, Y.; Cheng, H.; et al. Regulatory T cell therapy suppresses inflammation of oral mucosa. *Front. Immunol.* 2022; 13: 1009742.
114. Carbone, T.; Nasorri, F.; Pennino, D.; et al. CD56 high-CD16-NK cell involvement in cutaneous lichen planus. *Eur. J. Dermatol.* 2010; 20:724–730.
115. Ge, X.; Xie, H.; Wang, L.; Li, R.; et al. MicroRNA-122 promotes apoptosis of keratinocytes in oral lichen planus through suppressing VDR expression. *J. Cell Mol. Med.* 2021;25:3400–3407.
116. Yang, J.Y.; Tan, Y.Q.; Zhou, G. T cell-derived exosomes containing cytokines induced keratinocytes apoptosis in oral lichen planus. *Oral Dis.* 2022; 28: 682–690.
117. Khattab, F.M.; Ghonaim, R.; Samir, M.A. Estimation of neutrophil activation marker in lichen planus patients. *J. Cosmet. Dermatol.* 2022; 21: 1625–1628.
118. Jablonska, E.; Garley, M.; Surazynski, A.; et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) formation induced by TGF-beta in oral lichen planus-Possible implications for the development of oral cancer. *Immunobiology* 2020; 225: 151901.
119. Carvalho, M.; Cavalieri, D.; Do Nascimento, S.; et al. Cytokines Levels and Salivary Microbiome Play A Potential Role in Oral Lichen Planus Diagnosis. *Sci. Rep.* 2019; 9: 18137.
120. Pekiner, F.N.; Demirel, G.Y.; Borahan, M.O.; Ozbayrak, S. Cytokine profiles in serum of patients with oral lichen planus. *Cytokine* 2012;60: 701–706.
121. Hu, J.Y.; Zhang, J.; Cui, J.L.; et al. Increasing CCL5/CCR5 on CD4+ T cells in peripheral blood of oral lichen planus. *Cytokine* 2013;62:141–145.
122. Barrat, F.J.; Crow, M.K.; Ivashkiv, L.B. Interferon target-gene expression and epigenomic signatures in health and disease. *Nat. Immunol.* 2019;20: 1574–1583.
123. Damsky, W.; Wang, A.; Olamiju, B.; et al. Treatment of severe lichen planus with the JAK inhibitor tofacitinib. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;145:1708–1710.e2.
124. Yang, C.C.; Khanna, T.; Sallee, B.; et al. Tofacitinib for the treatment of lichen planopilaris: A case series. *Dermatol. Ther.* 2018;31:e12656.
125. Chen, J.F.; Zhang, X.M.; Sanjel, K.; et al. Expression and Significance of TNF-alpha and NF-kappaB/p65 in Cutaneous Lichen Planus. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2022;15:1509–1516.
126. Lu, R.; Zhang, J.; Sun, W.; et al. Inflammation-related cytokines in oral lichen planus: An overview. *J. Oral Pathol. Med.* 2015;44:1–14.
127. Zhu, Z.D.; Ren, X.M.; Zhou, M.M.; et al. Salivary cytokine profile in patients with oral lichen planus. *J. Dent. Sci.* 2022; 17: 100–105.
128. Negi, D.; Urs, A.B.; Kumar, P.; et al. Assessment of Interleukin-18 gene polymorphism and serum levels in oral lichen planus in an Indian population. *J. Oral Pathol. Med.* 2019;48:244–250.

129. Xu, X.H.; Liu, Y.; Feng, L.; et al. Interleukin-6 released by oral lichen planus myofibroblasts promotes angiogenesis. *Exp. Ther. Med.* 2021; 21: 291.
130. Mardani, M.; Mofidi, H.; Dastgheib, L.; et al. Elevated Serum Interleukin-23 Levels in Patients with Oral and Cutaneous Lichen Planus. *Mediat. Inflamm.* 2021;2021:5578568.
131. Shen, Z.; Du, G.; Zhou, Z.; et al. Aberrant expression of interleukin-22 and its targeting microRNAs in oral lichen planus: A preliminary study. *J. Oral Pathol. Med.* 2016;45: 523–527.
132. Mardani, M.; Torabi Ardakani, S.; Dastgheib, L.; Hamidzadeh, N. Serum Levels of IL-22 in Patients with Oral Lichen Planus and Cutaneous Lichen Planus. *J. Dent.* 2020; 21: 330–334.
133. Zychowska, M.; Batycka-Baran, A.; Baran, W. Increased Serum Level and High Tissue Immunorexpression of Interleukin 17 in Cutaneous Lichen Planus: A Novel Therapeutic Target for Recalcitrant Cases? *Dis. Markers* 2020;2020:6521274.
134. Wang, K.; Miao, T.; Lu, W.; et al. Analysis of oral microbial community and Th17-associated cytokines in saliva of patients with oral lichen planus. *Microbiol. Immunol.* 2015;59:105–113.
135. Zare, R.; Mohtasham, N.; Ghazi, N.; et al. Evaluation of correlation between transcription factors and IL-17 in oral and cutaneous lichen planus lesions and Leukocytes. *Cytokine* 2021;148:155696.
136. Ge, X.; Xie, H.; Nguyen, T.; et al. Promotes STAT4 Phosphorylation to Induce IL-17 Production in Keratinocytes of Oral Lichen Planus. *iScience* 2020;23:100983.
137. Lu, R.; Zeng, X.; Han, Q.; et al. Overexpression and selectively regulatory roles of IL-23/IL-17 axis in the lesions of oral lichen planus. *Mediat. Inflamm.* 2014;2014:701094.
138. Mahdavi, N.; Aminishakib, P.; Soltani, N. Presence of B Cells and Plasma Cells in Oral Lichen Planus. *J. Dent.* 2020;21:209–214.
139. Scully C, el-Kom M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol.* 1985 Jul;14(6):431-58.
140. Van den Haute V, Antoine JL, Lachapelle JM. Histopathological discriminant criteria between lichenoid drug eruption and idiopathic lichen planus: retrospective study on selected samples. *Dermatologica.* 1989;179(1):10-3.
141. Le Cleach L, Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med.* 2012 Feb 23;366(8):723-32. Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 1991 Oct;25(4):593-619.
142. Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 1991 Oct;25(4):593-619.
143. Wagner G, Rose C, Sachse MM. Clinical variants of lichen planus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013 Apr;11(4):309-19.
144. Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, et al. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J Oral Pathol Med.* 2011 Oct;40(9):677-83.
145. Ebrahimi M, Lundqvist L, Wahlin YB, Nylander E. Mucosal lichen planus, a systemic disease requiring multidisciplinary care: a cross-sectional clinical review from a multidisciplinary perspective. *J Low Genit Tract Dis.* 2012 Oct;16(4):377-80.
146. Gao XH, Barnardo MC, Winsey S, et al. The association between HLA DR, DQ antigens, and vulval lichen sclerosis in the UK: HLA DRB1*12 and its associated DRB1*12/DQB1*0301/04/09/010 haplotype confers susceptibility to vulval lichen sclerosis, and HLA DRB1*0301/04 and its associated DRB1*0301/04/DQB1*0201/02/03 haplotype protects from vulval lichen sclerosis. *J Invest Dermatol.* 2005 Nov;125(5):895-9.
147. Setterfield JF, Neill S, Shirlaw PJ, et al. The vulvovaginal gingival syndrome: a severe subgroup of lichen planus with characteristic clinical features and a novel association with the class II HLA DQB1*0201 allele. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Jul;55(1):98-113.
148. Jacobsen AA, Tosti A. Trachyonychia and Twenty-Nail Dystrophy: A Comprehensive Review and Discussion of Diagnostic Accuracy. *Skin Appendage Disord.* 2016 Sep;2(1-2):7-13.
149. Gordon KA, Vega JM, Tosti A. Trachyonychia: a comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011 Nov-Dec;77(6):640-5.
150. Soares VC, Mulinari-Brenner F, Souza TE. Lichen planopilaris epidemiology: a retrospective study of 80 cases. *An Bras Dermatol.* 2015 Sep-Oct;90(5):666-70.
151. Errichetti E, Figini M, Croatto M, Stinco G. Therapeutic management of classic lichen planopilaris: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018;11:91-102.6.
152. Alaizari NA, Al-Maweri SA, Al-Shamiri HM, et al. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Aust Dent J.* 2016 Sep;61(3):282-7.
153. Cook LC, Hanna C, Foulke GT, Seiverling EV. Dermoscopy in the Diagnosis of Inflammatory Dermatoses: Systematic Review Findings Reported for Psoriasis, Lupus, and Lichen Planus. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2018 Apr;11(4):41-42.
154. Tiwari SM, Gebauer K, Frydrych AM, Burrows S. Dental patch testing in patients with undifferentiated oral lichen planus. *Australas J Dermatol.* 2018 Aug;59(3):188-193.
155. Orteu CH, Buchanan JA, Hutchison I, et al. Systemic lupus erythematosus presenting with oral mucosal lesions: easily missed? *Br J Dermatol.* 2001 Jun;144(6):1219-23.
156. Irvine C, Irvine F, Champion RH. Long-term follow-up of lichen planus. *Acta Derm Venereol.* 1991;71(3):242-4.
157. Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Oral lichen planus: different clinical features in HCV-positive and HCV-negative patients. *Int J Dermatol.* 2000 Feb;39(2):134-9.
158. Halevy S, Shai A. Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol.* 1993 Aug;29(2 Pt 1):249-55.
159. Shiohara T, Moriya N, Mochizuki T, Nagashima M. Lichenoid tissue reaction (LTR) induced by local transfer of Ia-reactive T-cell clones. II. LTR by epidermal invasion of cytotoxic lymphokine-producing autoreactive T cells. *J Invest Dermatol.* 1987 Jul;89(1):8-14.
160. Le Cleach L, Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med.* 2012 Feb 23;366(8):723-32.

Liken Sklerozus

Erdoğan Terzi

Liken sklerozis(LS) daha çok anogenital bölgeyi etkileyen,bununla birlikte herhangi bir deri yüzeyini de etkileyebilen,lenfosit kaynaklı bir deri hastalığıdır. Kadınlar etkeklenden daha fazla etkilenmektedir¹. Kadın erkek oranı 6:1-10:1 arasında değişmektedir¹. Daha çok beyaz ırkta görülmektedir.Her yaşta ortaya çıkabilir.Kadınlarda pre-pubertal ve post-menapozal iki dönemde en yüksek insidansa sahipken,erkeklerde daha çok 30-50 yaş arası görülmektedir.Gerçek prevalansı bilinmemektedir.1:300-1:1000 arasında olduğu tahmin edilmektedir.Olguların büyük çoğunluğunu post-menapozal kadınlar oluşturmaktadır^{2,3}.

Patogenez

Genetik Faktörler

İmmün aracılı hastalıkların immünogenetik bir senaryosu vardır. Hastaların %12'sinde birinci derece kadın akrabalarda pozitif aile öyküsü bulunabilmektedir⁴. HLA-DR ve DQ'nun LS'ye duyarlılık ve korunmada rol oynadığı düşünülmektedir⁴. VLS'li çocuklarda HLA-DQ7, kontrol grubunda %31 ve vaka grubunda %66 olarak saptanmıştır. Her ne kadar bu çocuklar otoimmünite ile düşük bir ilişki gösterse de, akrabalarının %56 kadarında başka bir otoimmün hastalık mevcuttu⁴. Hem yetişkin erkek hem de kadın hastalarda HLA-DQ7'nin LS'de daha sık görüldüğü gözlenmiştir. VLS'li kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, çalışma grubunda kontrollerle karşılaştırıldığında HLA-DR12'nin (DRB1*12) fre-

kansında artma ve HLA-DR17'nin (DRB1*0301/04) daha düşük frekansta olduğu gösterilmiştir. Ayrıca HLA-DR ve DQ, VLS'nin başlangıç zamanı, deri lezyonlarının anatomik değişiklikleri ve lokalizasyonu ve topikal glukokortikoidlere yanıt ile ilişkilendirilememiştir⁵. Han Çinlisi kadınlardan oluşan bir çalışmada HLA-A*11, HLA-B*13, HLA-B*15 ve HLA-DRB1*12 genotipleri daha yüksek VLS riskiyle ilişki olduğu bildirilmiştir. Ayrıca HLA-A*11, HLA-B*15, HLA-B*35 ve HLA-DRB1*12 genotiplerini taşıyan kadınların vulvar malignite gelişimine daha yatkın olduğu görüldü⁶.

LS'deki epigenetik değişiklikler potansiyel olarak malign dönüşümü tetikleyebilir. Hastalığın başlangıcında LS'de p53 ve CDKN2A mutasyonları eksiktir, bu da hücre döngüsü düzenlemesinin kayda değer ölçüde değişmediğini düşündürmektedir⁴. Bununla birlikte VLS, DNA 5-hidroksimetilasyon modellerinden sorumlu bir enzim olan değiştirilmiş izositrat dehidrojenaz ile ilişkilidir. Sonuç olarak VLS'de epidermisteki global metilasyon seviyeleri azalır ve UVA1 tedavisi bu seviyelerin normalleşmesini sağlayabilir⁴.

p16INKa gen promotörlerindeki hipermetilasyonun epigenetik susturulmaya vedolayısıyla anormal hücre büyümesine yol açabileceği gösterilmiştir. Bu, tümör gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkili sonraki p53 somatik mutasyonlarıyla birlikte ortaya çıkan erken bir olay olabilir⁴. Ayrıca p16INKa hipermetilasyonu vulvar LS'den kaynaklanan karsinom ile ilişkilidir⁴.

İmmünojik faktörler

LS'de çoğunlukla CD8+ ve Treg T hücrelerinden, daha az oranda da CD4+ T hücrelerinden oluşan, dermise sınırlı önemli bir T hücresi infiltrasyonu vardır⁴. İlgili hücreler kemokin reseptörleri CXCR3 ve CCR5'i eksprese eder ve CCR3 ve CCR4'ten yoksundur, bu da bir Th1 profilini düşündürür.

Th1 yanıtı, interferon γ üretimi ve daha fazla Th1 hücresinin çekilmesi yoluyla yoğunlaşır. IL-1a, IL-7, IL-15 ve TNF-a gibi diğer proinflamatuvar sitokinler LS'de upregülasyon, antiinflamatuvar sitokinler (örn. IL-10) downregülasyon meydana gelir⁴.

Bununla birlikte, tipik olarak Th2 profilinin bir belirteci olarak kabul edilen bir sitokin olan IL-4 seviyeleri konjenital fimozisli LS'de yüksektir⁴. Küçük endojen kodlamayan miR-155, bağışıklık sisteminin homeostazisinin ve sklerotik doku oluşumunun düzenlenmesinde ilkel bir rol oynar. LS'deki aktifleştirilmiş bağışıklık hücreleri miR-155'i eksprese eder ve sonuç olarak miR-155, Th1 farklılaşmasını artırır. CD4+ T hücrelerinde miR-155'in yüksek ekspresyonu, Treg hücrelerinin aracılık ettiği baskılamayı azaltır.

MiR-155 seviyelerinin bir sonucu olarak dermisteki artan sayıda Treg hücresi, CD4+ T hücrelerini tam olarak etkilemeyebilir. Ayrıca Treg hücrelerinin bir transkripsiyon faktörü olan Foxp3'ün ekspresyonu, sağlıklı vulva cildiyle karşılaştırıldığında VLS cildinde önemli ölçüde daha düşük olarak saptanmıştır.

Bu sonuçlar immün toleransın bozulmasına yol açabilir ve sonuç olarak otoreaktif CD4+ efektör T hücreleri, kendi antijenlerine karşı bir immün tepkisini tetikleyebilir⁴.

Hücre dışı matriks proteini 1 (EMC1), bazal membran bölgesi (BMZ) ve dermisteki farklı molekülleri bağlayan, insan cildindeki yapısal organizasyon ve bütünlükten sorumlu olan bir glikoproteindir. EMC1'e ve BMZ'nin diğer antijenlerine, yani BP180 ve BP230'a karşı otoantikolar gLS'de bulundu. Otoantikoların önemi belirsizdir ve anti-EMC1 antikoları hariç, bunlar LS patogenezinin anahtar bileşeninden ziyade yalnızca bir epifenomen temsil ediyor olabilir⁴.

CD44, hücre yapışması ve göçünde rol oynayan bir hücre yüzeyi glikoproteindir; aynı zamanda bir hiyalüronat reseptörü olarak da görev yapar. CD44'ün keratinositlerdeki rolü belirsizdir. LS'de epidermin tüm katmanlarında CD44 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. CD44 eksikliği, anogenital liken sklerosus(gLS) ve ekstrasjenital (eLS)'de hiyalü-

ronatın anormal dermal birikimine neden olabilir⁴. Öte yandan, diğer yazarlar pan CD44'ün keratinositlerin çevresinde ve dermisteki inflamasyon alanlarında yüksek ekspresyonunu doğruladı, ancak skleroz alanlarında bu gözlenmedi⁴.

Fibroblast proliferasyonu

LS'nin bir başka özelliği de dermiste, özellikle kolajen I ve III'te artırılmış kolajen sentezidir. Sklerotik doku oluşumu aynı zamanda miR-155'in artan ekspresyonuna da bağlıdır. Sonuç olarak, tümör baskılayıcı genler FOXO3 ve CDKN1B downregüle edilir, bu da fibroblast çoğalmasına ve kalıcılığa yol açar⁴. Ayrıca LS'ye bağlı konjenital fimoziste TGF- β süper ailesinin sitokinleri aşırı eksprese edilir. Bunlar arasında TGF β -2 ve BMP2 ve bunların karşılık gelen reseptörleri fibroz kontrolünde ve doku döngüsünde merkezi bir rol oynar.

ECM1 otoantikoları, metaloproteinaz 9'un (MMP9) düzenleyici inhibisyonunu serbest bırakır, böylece kollajenaz aktivitesini artırır ve sonuç olarak BMZ'yi bozar⁴. Bununla birlikte, MMP9'un hiperaktivitesi TGF- β 'yı parçalayıp aktive edebilir, dolayısıyla kollajen sentezi artırabilir⁴. Artan kollajen I ve III seviyelerinin yanı sıra, anormal kollajen V birikimi, üst dermiste elastik liflerde azalma ve hyalinize dokudaki kan damarlarında düşük ECM1 ekspresyonu da gözlemlendi⁴.

Fibroblast aktivitesi ayrıca proapoptotik bir protein olan galektin-7 tarafından da uyarılabilir. VLS'de galektin-7'nin epidermal seviyeleri artar, keratinosit canlılığı engellenir ve dolayısıyla epidermal atrofi tetiklenir⁴. Galektin-7 ayrıca fibroblastta parakrin görevi görerek tip I ve III kollajenin transkripsiyonunu artırabilir ve hücre büyüme hızını azaltabilir⁷.

Oksidatif stres

Oksidatif stres, LS dahil kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinin, sürdürülmesinden ve ilerlemesinden sorumlu olabilir. Keratinositlerdeki lipid peroksidasyonu, oksidatif DNA hasarı ve LS alanlarındaki protein oksidasyonu, süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin düşük konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir. LS'deki oksidatif DNA hasarı, iki sikline bağımlı kinaz inhibitörü p16INK4 ve p27Kip1'in ekspresyonunu azaltır. Sonuç olarak, bu iki tümör baskılayıcının inhibisyonu hücre döngüsünü serbest bırakır ve böylece LS'de maligniteye katkıda bulunur⁸.

Oksidatif stres ve inflamasyon, LS alt tipinden bağımsız olarak bazal keratinositlerde vahşi tip p53'ün aşırı ekspresyonunu indükleyebilir. Ek olarak, sklerotik damarların gelişimi ve zayıf oksijenasyon nedeniyle, oksijen akışının kısıtlanması, p53'ün aşırı ekspresyonunu yoğunlaştırarak iskemik stresi indükler⁴. Vulvar karsinomun aksine, kromozom 17p'ye bağlı heterozigotluk kaybı ve p53 mutasyonları LS'de karakteristik değildir⁴.

Risk Faktörleri

Travma ve kronik irritasyon

Kronik irritasyon ve travma LS'nin gelişiminde önemli bir rol oynar. Örneğin yaralanma, çizilme, sürtünme ve cerrahi işlemler Koebner fenomeni gibi davranarak LS lezyonlarının ortaya çıkmasına neden olur⁴. Yaşlı kadınlarda idrar kaçırma, multipar olma durumu, genital yıkama sıklığının az olması ve yüksek BMI VLS ile ilişkilidir⁴. Erkeklerde kronik irritatif penis mikroinkontinansı, anatomik anormallikler (hipospadias), sistoskopi ve üretroskopi, radikal prostatektomi, mesane ameliyatı veya penil protez implantasyonu gibi müdahaleler erkek anogenital liken sklerozus (EGLS) ile bağlantılıdır⁴. LS sünnetsiz erkekleri veya prepisiyolizli erkek çocukları etkiler, ancak nadiren sünnetsiz erkekleri etkiler⁴.

İnsülin enjeksiyonu, influenza aşısı ve kas içi ilaç uygulamasından sonra eLS'nin koebnerizasyonuna ilişkin raporlar da vardır⁹⁻¹¹. Ürostomi çevresindeki periestomal LS, muhtemelen lokal travma, tıkanıklık ve idrar irritasyonuna bağlı olarak nadir görülen komplikasyonlar olarak tanımlanmaktadır⁴. Özel vücut piercinginden sonra LS'nin görüldüğüne dair raporlar vardır⁴. Meme neoplazmi nedeniyle tedavi edilen hastalarda ışınlama sonrası eLS ve vajinal kanser radyoterapisinden sonra VLS tanımlanmıştır⁴.

Hormonlar

Hormonların LS'deki rolü tartışmalıdır. Geçmişte hypoöstrojenizm, ergenlik öncesi ve menopoz sonrası dönemdeki tipik görünümü nedeniyle VLS için bir risk faktörü olarak kabul ediliyordu. Ancak bu teori kanıtlanamamıştır⁴. VLS'nin epidermisi ve dermisinde östrojen reseptörü (ER) izoformlarının ekspresyonu, sağlıklı kadınlarınkiyle karşılaştırılabilir düzeydedir. ER'nin izoform alfası fibromusküler katmanlarda yoktu, izoform beta ise normal dokuda izoform beta ekspresyonunun bulunmamasına

karşın VLS'de oldukça yüksek seviyelerde upregüle olarak bulunmuştu. ER izoformlarındaki bu farklılıklar VLS'nin östrojen tedavisine dirençli olduğunu düşündürülebilir⁴.

Diğer çalışmalarda, azalmış 5 alfa-redüktaz aktivitesinin, düşük serum dihidrotestosteron, serbest testosteron ve androstenedion seviyelerine yol açarak VLS patogeneze katkıda bulunabileceğini öne sürülmüştür¹². Ayrıca hem gLS hem de eLS'de androjen reseptörlerinin düşük yoğunluğu da hastalığın ilerlemesine neden olabilir⁴. Bu teoriyi destekler şekilde, anti androjenik özelliklere sahip oral kontraseptif kullanımının duyarlı genç kadınlarda erken VLS başlangıcını tetikleyebileceği gözlenmiştir¹³. Bununla birlikte, androjenik yan etkilerin ve tedavinin etkili olmamasının bir sonucu olarak testosteron ile yaygın topikal tedavi geçerliliğini yitirmiştir⁴.

Ancak tek başına progesterona dayalı kontrasepsiyon yöntemleri VLS gelişimi açısından koruyucu iken, kontraseptif östrojenlerle kombine edildiğinde bu önleyici fayda kaybolmuş gibi görünmektedir⁴.

Ek olarak, %8 progesteron ile topikal tedavi menopoz öncesi VLS'nin %60'ında remisyona neden oldu, ancak buna rağmen ultrapotent TC terapötik etkinlik açısından hala daha üstündür¹⁴.

İnfeksiyonlar

LS ile ilişkili tetikleyici enfeksiyon yoktur. Bununla birlikte, yalnızca yetişkin erkeklerin değil, aynı zamanda cinsel ilişkiye girmeden önce erkek çocukların da sünnetsiz derisinde HPV16'nın varlığına ilişkin birçok rapor bulunmaktadır^{15,16}. 329 hastadan oluşan bir vaka serisinde MGLS ile HPV enfeksiyonu arasında herhangi bir korelasyon gösterilmemiştir¹⁷. Ayrıca, HPV16 ile ilişkili MGLS vakalarında, spesifik olmayan HPV ile ilişkili gen ekspresyon kalıpları da bulunduğundan, virüsün rolü patojen olmaktan çok tesadüfi olabilir^{18,19}.

Borrelia burgdorferi'nin de LS ve morfea için olası bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür, ancak birçok çalışma serolojik çalışmalarda ve deri biyopsi örneklerinde bakteriyel DNA'ya dair hiçbir kanıt göstermediğinden bu ilişki belirsizliğini korumaktadır²⁰.

Birçok rapor, hepatit C virüsünün (HCV) gLS ve eLS'de de rol oynayabileceğini öne sürmektedir^{21,22}. Lipidomik ve metabolomik bir analizde VLS, HCV poli U/UC dizilerinin varlığına bağlı olarak anormal bir antivirüs tepkisi ile koreledir²³. Bununla birlikte, EGLS'de HCV serolojisi taraması virüs için seropo-

zitiflik göstermedi, dolayısıyla EGLS'de patojenik bir rol oynama ihtimalinin düşük olduğu varsayılmaktadır²⁴.

Sirküler RNA'nın farklı hastalıkların ve neoplazmaların patogeneziyle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. VLS'de sirküler RNA'nın diferansiyel ekspresyon profilini araştırmayı amaçlayan yeni bir çalışmada, yetişkin T hücreli lenfoma/lösemi ve kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkili bir retrovirüs olan insan T hücreli lösemi virüsü (HTLV-1) sinyal yolunda bir zenginleşme gözlemlendi. Yazarlar HTLV-1 sinyal yolunun VLS'nin ortaya çıkışı ve gelişimi ile ilişkili olabileceği sonucuna varmıştır²⁵.

İlaçlar

LS ve ilaçların birlikteliği nadirdir. Kronik miyelojenöz lösemi ve gastrointestinal stromal tümör tedavisi gören hastalarda imatinib mesilat ile birlikte LS, gLS ve eLS'nin kabarcıklı varyantlarına ilişkin raporlar mevcuttur^{26,27}. Karbamazepinin 6 aylık tedavi süresinden sonra jeneralize LS vakasında sorumlu olduğu gösterilmiştir²⁸. İmmünoterapi ve kontrol noktası inhibitörleriyle tedavi edilen kanser hastalarında otoimmün kaynaklı hastalıkların iyi bilinen bir ilişkisi vardır. Somut olarak gLS, pembrolizumab, nivolumab veya ipilimumab ile tedavi edilen maligniteli yetişkin hastalarda da rapor edilmiştir^{29,30}. Raporlar, gLS gelişiminin genellikle tedavinin başlangıcından 3-5 ay sonra meydana geldiğini göstermektedir^{29,31}. VLS, ACE inhibitörleri ve beta blokerler arasında ters bir ilişki vardır. ACE inhibitörleri ciltteki inflamatuvar hücre infiltrasyonunu azaltırken, beta blokerler AMPc düzeylerini düşürür, keratinosit proliferasyonunu ve lenfosit motilitesini indükler ve bu da VLS'nin klinik tablosunu etkileyebilir³².

Klinik Bulgular

LS olguların yaklaşık %90'ında lezyonlar anogenital bölgede ortaya çıkar¹. Bir çalışmada 350 kadın hastada %97,5 oranında vulvar ve perianal bölgede lezyonların görüldüğü belirtilmiştir⁴. Klitoris, labiyum majörlerin iç yüzü, labiyum minörler, vajinal ağız lezyonların sık görüldüğü diğer alanlardır. Primer lezyon açık gül veya fildişi renkli, uniform şekilli, sınırları belirgin, ortaları deprese, zaman zaman plak oluşturan papüllerdir. Atrofi her zaman görülmesede, hastalığın atrofik formunda klitorisin gömülmesi ve labiyum minörlerin total kaybı görülebilir. Vulvar deride atrofi, incelleme, beyaz parlak bir görünüm geliş-

bilir. Erozyonlar, purpuralar, hemorajik alanlar ve bül oluşumuna neden olabilecek lokal ödem görülebilir. Labiyum minörlerde yapışıklık ve vajinal ağızda darlığa sebep olabilir. Kadınlarda inatçı kaşıntı, iritasyon, ağrı, yanma, vajina ağızındaki atrofiye bağlı olarak disparoni ve dizüri görülür. Pre-pubertal dönemdeki kızlarda vulvada kaşıntı ve acıma hissi vardır. Bu yaş grubundaki hastalarda perianal bölgenin tutulumuna bağlı konstipasyon, defekasyon ve miksiyon sırasında ağrı görülür.

Erkeklerde fimozis ile sonuçlanabilen sünnat derisinde sertleşme, acıma, ağrılı ereksiyon, idrar akımında bozulma, üriner obstruksiyon gelişebilir. Prospektif bir çalışmada edinsel fimozisi olan 45 erkek çocuğun %60'ında, konjenital fimozisi olan 55 erkek çocuğun %30'unda liken sklerozis saptanmıştır¹.

LS nüksler ve remisyonlarla seyredir. Klinik bulgular ile hastalığın şiddeti arasında zayıf bir ilişki vardır.

ES kadınların yaklaşık %8-20'sinde ortaya çıkar-ken erkeklerde nadirdir¹. Gövde, boyun, omuzlar ve kollarda yerleşir. Sıklıkla guttat formda görülür. Bu lezyonlar sigara kağıdı görünümünde makül veya plaklardır. Genital lezyonların aksine bu lezyonlar asemptomatiktir. Oral mukoza ve tırnak tutulumu oldukça nadirdir.

Histopatoloji

Histopatolojik olarak dermo-epidermal bileşkede retelerde düzleşme ile beraber epidermiste incelleme, bazal hücrelerde hidropik dejenerasyon, üst dermiste kollajende homojenizasyon ve ödem, daha çok bant şeklinde lenfositik inflamatuvar hücre infiltratı vardır. Kronik kaşıntıya bağlı olarak epidermis hiperkeratotik ve akantolitik olabilir. Kan ve lenfatik damarlar dilatedir. Eritrositler sızarak küçük hematomlar meydana getirebilir¹.

İlişkili Hastalıklar

Otoimmün hastalıklar hastaların dörtte birinden fazlasında LS ile ilişkilidir⁴. Geniş bir retrospektif çalışmada, Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı gibi otoimmün tiroid hastalıkları, antitiroid antikoları ve yüksek otoantikolar, erkek hastalara (%5,1) göre kadın LS (%18,9) hastaları ile daha sık ilişkilendirilmiştir³³. 765 VLS vakası üzerinde yapılan bir vaka kontrol çalışmasında otoimmün tiroidit, hipotiroidizm ve hipertiroidizm olasılığında sırasıyla 2,88, 2,34 ve 2,05 kat artış bulunmuştur. Bu çalışma,

LS hastalarında tiroid bozukluklarının taranmasının dikkate alınması gerektiğine dair daha fazla kanıt sunmaktadır³⁴.

Ayrıca vitiligo, alopesi Areata, romatoid artrit, pernisiyöz anemi, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu ve multipl skleroz ile ilgili raporlar da mevcuttur⁴. Hastaların %5,7'sinde morfea, özellikle sınırlı ve genelleştirilmiş tiplerde LS ile birlikte bulunur⁴. Erkeklerde morfea tipik olarak eLS ile ilişkilendirilirken, kadınlarda VLS ile sık ilişki anogenital bölgenin incelenmesini zorunlu kılmaktadır⁴.

GLS nedeniyle sünnat olan erkek çocukların %25'inde atopik dermatit saptanmıştır. Yazarlar, bozulan atopik cilt bariyerinin LS tetikleyici ajanlara karşı daha duyarlı olabileceğini öne sürdüler³⁵. Psoriasisın görülme sıklığı genel popülasyonda %2 iken VLS'li kadınlarda bu oran %7,5'e çıkmaktadır. Ayrıca kadın psoriasis hastalarının toplam %26,3'ünde aynı zamanda LS de mevcuttur³⁶.

LS'li kadın hastalarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında metabolik sendrom gelişme riski daha yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca arteriyel hipertansiyon, tip 2 diyabet, koroner arter ve periferik damar hastalıklarından muzdarip olma ve statin reçetesi alma olasılıkları da daha yüksekti. Muhtemelen statin reçetesinden dolayı vücut kitle indeksinde, trigliseritlerde veya HDL düzeylerinde hiçbir fark yoktu. Yazarlar bu ilişkinin artan sistemik inflamasyona ve azalmış genel günlük aktivite düzeyine bağlı olabileceğini öne sürmektedir³⁷.

Tanı

Yetişkinlerde ve çocuklarda LS tanısı tipik olarak klinik olup kapsamlı bir tıbbi öykü ve fizik muayeneyi içerir. Tedavinin etkinliğini veya hastalığın ilerlemesini izlemek için fotoğraf kayıtlarının da kullanılması tavsiye edilir⁴.

Özellikle tiroid otoimmün hastalıkları, tip 1 diyabet, romatoid artrit veya skleroderma için pozitif klinik özellikler olması durumunda otoimmün hastalık değerlendirmesi yapılmalıdır⁴.

Klinik tablo tanı için yeterli olabileceğinden histopatolojik değerlendirme çoğunlukla gerekli değildir. Bununla birlikte histolojik incelemenin her zaman dikkate alınması gereken birçok durum vardır⁴. Biyopsi aktif sklerotik cilt alanlarından ve tedavi sonrası düzelmeyen erozyonlardan yapılmalıdır.

Erken, ülseratif veya eritematöz lezyonlar çoğunlukla belirsiz bir histolojik tablo sunduklarından yetersiz biyopsi alanlarıdır⁴. Topikal kortikosteroidlerle

yapılan önceki tedavi de tipik histopatolojik değişiklikleri ortadan kaldıracaktır⁴.

Dermoskopi, LS'nin invaziv olmayan teşhisini desteklemek ve aynı zamanda biyopsi alanını optimize etmek için yararlı bir araçtır⁴. VLS'de en yaygın özellik, beyaz atrofik bir arka plan üzerinde yer alan yapısız beyazimsı veya beyaz-sarımsı lekelerin varlığıdır. Bu dermoskopik değişiklikler dermal skleroz ve hyalinizasyon belirtilerini temsil eder. Diğer bir özellik, normal vulvar deriyle karşılaştırıldığında damar yoğunluğunun azalmasıdır. VLS'nin dermoskopisi, erken evre VLS'nin %97'sinden fazlasında düzensiz lineer damarları ve neredeyse %45'inde noktalı damarları ortaya çıkarır. Daha sonraki aşamalarda dermal fibrozis vasküler değişiklikleri aşabileceğinden damarların çoğu kaybolur. Diğer dermoskopi bulguları arasında dağınık gri-mavi noktalar, komedon benzeri açıklıklar ve kepekler yer alır⁴. eLS'de en yaygın dermoskopi belirtileri, beyazimsı yapısız alanlar, komedo benzeri açıklıklar ve erken aşamalarda telanjiektaziler ve noktalı damarlardır. Beyaz krizalit benzeri yapılar eLS'ye özgü değildir ancak daha sonraki aşamalarda belgelenmiştir⁴. LS'de rozet veya dört nokta işaretleri de tanımlanmıştır ancak bunların özgüllüğü yoktur⁴.

Konfokal mikroskopi, cildi in vivo görüntüleme-ye yönelik başka bir invaziv olmayan tekniktir. MG-LS'de hastaların neredeyse yarısında hiyalin sklerozu temsil eden belirgin lif benzeri yapılar görülebilmektedir ve atipik bal peteği paterni penil intraepitelyal neoplazi ile ilişkili olabilir⁴.

LS'nin bir bütün olarak yaşam kalitesi (QoL) üzerindeki etkisi ve aynı zamanda cinsellik açısından da geçerliliği onaylanmış testlerle değerlendirilmelidir. Dermatoloji yaşam kalitesi indeksi (DLQI), cilt hastalığının farklı sosyal alanlar üzerindeki etkisini ölçtüğü gibi semptomatolojiyi ve tedaviye yanıtı da kapsar. Kadın cinsel işlev indeksi (FSFI), cinsel uyarılma bozuklukları ve vulvodinisini olan kadınlarda cinsel işlevin kendi kendine raporlanan bir ölçüsüdür.

Ayrırcı tanı

Kadınlarda anogenital lezyonlar kolaylıkla liken planus, Candida vulviti, postmenopozal atrofi ve vitiligo ile karıştırılabilir, bu nedenle geniş bir ayrırcı tanı listesi dikkate alınmalıdır. Liken planusun genital bölgede en sık görülen formu eroziv tiptir; semptomatik eritematöz ve kırılğan lezyonlar, inflamatuvar vajinal akıntı, sineşi ve obliterasyonla birlikte vajinayı da kapsayabilir. Vajina akıntısı olan veya olmayan

Candida vulvit, VLS ile birlikte bulunabilir ve VLS tanısı konmadan önce tekrar tekrar tedavi edilebilir. Buna rağmen kandida vulvit VLS semptomlarının alevlenmesine neden olabilir.

Postmenopozal atrofi, vulvar doku elastikiyeti ve yağ kaybıyla birlikte vajinal kuruluk, azalmış yağlama, dispareni, akıntı ve idrar semptomlarıyla kendini gösterir. Vitiligo'nun klinik bulguları, klinik inflamasyon belirtileri olmayan, asemptomatik sınırlı tebeşir beyazı veya süt rengi maküllerdir. VLS'deki diğer ayırıcı tanılar liken simpleks kronikus, kontakt dermatit, sedef hastalığı, morfea, lökoplaki, meme dışı Paget hastalıkları, mukoza zarı pemfigoidi ve vulvar intraepitelial neoplazidir. Çocuklarda ekimoz ve kanama cinsel istismar şüphesi olabilir⁴. EGLS'de inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların yanı sıra, ayırıcı tanıda şu hastalıklar da dikkate alınmalıdır: enfeksiyöz ve plazma hücreli balanit, balanitis sirkinata, sabit ilaç erüpsiyonu, penil neoplazmlar ve erkek çocuklarda fizyolojik fimozis⁴.

LS'nin ayırıcı tanısı lezyonların yaygınlığına ve morfolojisine bağlıdır. Erken sertleşmiş eLS lezyonları için diskoid lupus eritematozus ve morfea plak tipi klinik olarak benzerdir. Diskoid lupus eritematozus ışığa maruz kalan ciltte pullar, pigmentasyon ve yara izleri gösterirken, morfea başlangıçta menekşe rengi bir haleye sahiptir. Geç hipopigmente lezyonlar vitiligo, hipopigmente mikoz fungoides ve atrofik liken planustan ayırt edilmelidir. Hipopigmente mikozis fungoides tanısı klinik olarak zor olabilir ve histopatolojik doğrulama gerektirir. Vitiligo ve morfeanın yanı sıra genelleştirilmiş eLS, graft-vs-host hastalığıyla karıştırılabilir. Büllöz LS, büllöz liken planus, otoimmün kabarcıklı hastalıklar, büllöz skleroderma, büllöz lupus eritematozus ve büllöz böcek ısırığı reaksiyonlarında tanısız zorluk oluşturabilir⁴.

Oral LS diğer birçok mukoza lezyonuyla karıştırılabilir. Oral liken planusta genellikle iki taraflı ve simetrik dağılım gösteren beyaz retiküler plaklar bulunur. Likenoid reaksiyonlarda, sıklıkla asimetrik, retiküler, atrofik veya ülseratif lezyonlar görülür; bu lezyonlarda kullanılan bir ilaç, diş restoratif materyali veya graft-versus-host hastalığı öyküsü vardır. Lököplaki, başka bir hastalık olarak sınıflandırılmayan beyaz plaklardır ve premalign lezyonlar genellikle proliferatif verrüköz lököplaki olarak ortaya çıkar. Candida enfeksiyonu, eritemli mukozanın altını açığa çıkaran, çıkarılabilen beyaz lekeler veya psödomembranlarla kendini gösterir. Diğer ayırıcı tanılar arasında vitiligo, lokalize skleroderma, fibröz skar, submukoz fibrozis, beyaz sünger nevüs ve diskoid lupus eritematozus yer alır⁴.

Komplikasyonlar

Skar oluşumu

Kadınlarda liken skleroz, ciltte kırılabilirliğe, kanamaya, kronik çatlak izlerine ve ikincil enfeksiyonlara neden olur. Bu durum iç dudakların birleşmesine, vulvar yapının tamamen kaybolmasına ve vajinal girişin daralmasına yol açarak normal cinsel ilişkiyi engelleyebilir. Ayrıca, kronik ön skarlaşma klitoris klitoral başlık içinde hapsederek fimozise ve uyarılma sırasında ağrılı klitoral kanlanmaya (klitoral psödekist) yol açabilir⁴. Uzun süreli ciddi bir yara izi sonrasında idrar retansiyonu, anal stenoz, tıkanıklık ve kabızlık gelişebilir^{1,4}.

EGLS'de prepusyal skarlaşma, frenulum kontraktürüne ve trans ve subkoronal adezyonlarla birlikte ilerleyici fibröz fimozise yol açar. Frenulum skarlaşması erkeklerde yaşam kalitesini önemli ölçüde değiştirir ve tam sünnet kapsamında frenuloplasti önerilmelidir⁴. EGLS'de üretral tutulum ve idrar mikroiinkontinansı da bildirilmektedir⁴. Ameliyattan sonra daha fazla skar oluşumunu önlemek için, eğer LS hala aktifse, özellikle koronal sulkus çevresine ultrapotent TC düzenli olarak uygulanmalıdır⁴.

Kanser gelişimi

Genital yapıdaki LS'nin skuamöz hücreli karsinoma (SCC) neoplastik dönüşüm riski vardır. Vulvar SCC, VLS'li kadınların %3,5 ila %7'sinde gözlenirken, vulvar karsinomların %65'e kadarı VLS zemininde ortaya çıkar^{1,2,4}. Bu nedenle premalign lezyonların erken tanınması ve yaşam boyu takibi gerekmektedir^{1,2,4}. Retrospektif bir çalışmada, VLS'li 976 kadında neoplazi insidans oranı 1000 kişi yılı başına 8,1 idi ve vulva kanserinin ilerlemesinin kümülatif olasılığı 2 yılda %1,2'den 25 yılda %36,8'e yükselir^{1,4}. Başka bir grup VLS vakalarında %98'lik atfedilebilir riskli 70 yaşında kadınların vulvar SCC'ye yatkın hale geldiği gösterilmiştir^{1,2,4}. Penil SCC'nin EGLS vakalarının %4-13,4'ünde meydana geldiği tahmin edilmektedir⁴. Tüm penil SCC'lerin yüzde 12'si tamamen EGLS'den kaynaklanırken bunların %29,4'ünün histolojik olarak doğrulanmış HPV ile birlikte ortaya çıktığı gösterilmiştir⁴.

LS'de malignitenin patogenezi bilinmemektedir, ancak kronik inflamasyonun, oksidatif stresin ve p53'teki C742T ve G818C'deki tek baz ikame mutasyonlarının önemli bir rol oynayabileceği tahmin edilmektedir^{1,4}. SCC ile ilişkili LS vakalarının çoğu HPV enfeksiyonu ile ilişkili değildir ve tespit edil-

diğinde onkogenik olmayan bir tip olabilir⁴. Ayrıca EGLS ile ilişkili HPV-negatif SCC, p53'ü ekspres eder ve p16ink4a aşırı ekspresyonundan yoksundur⁴. Bazı yazarlar ultrapotent TC'nin lokal immüno-supresyon nedeniyle kanser riski oluşturabileceğini belirtse de, bir çalışma TC'nin asemptomatik VLS'de profilaktik bir önlem olarak düzenli olarak kullanıldığında malignite geliştirme olasılığının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğunu göstermektedir^{1,4}.

Ayrıca melanom, bazal hücreli ve Merkel karsinomunun LS'ye eşlik ettiğine dair sporadik raporlar da mevcuttur, ancak sıklıkta herhangi bir artış söz konusu değildir⁴. VLS'de başka jinekolojik maligniteler de rapor edilmiştir. Retrospektif bir çalışmada LS ile endometriyal ve over karsinomu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı, oysa kolon kanseri VLS ile ilişkili olmadığı düşünülmüştür⁴. Ayrıca over kanseri olan hastaların hepsinde LS öyküsü vardı. Bir çalışma grubunun LS'de daha yüksek bir sıklık bulması, diğerinin ise bu bağlantıyı kopyalayamaması nedeniyle meme kanseri ile ilişki tartışmalıdır⁴. Jinekolojik kanserler VLS'den önce geldiğinde, dolaşımdaki ekstraselüler matriks proteini 1'in artan seviyesi, östrojen durumu ve radyoterapi VLS'nin gelişiminde rol oynayabilir⁴.

Psikoseksüel etki

LS hem kadınların hem de erkeklerin psikoseksüel sağlığını olumsuz etkilemektedir^{4,17}. LS'nin geç tanısı hayal kırıklığına neden olur ve yeterli tedaviye başlamada gecikmelere yol açar⁴. Her iki cinsiyet de LS'de QoL'de bir azalma yaşar, ancak semptomatolojiyi farklı şekilde deneyimleyebilirler⁴. DLQI değerlendirmesi yoluyla VLS, yaşam kalitesini azaltır ve çoğunlukla LS'nin fiziksel semptomlarına ve genital durumların açık bir şekilde tartışılması etrafındaki utanç, kaygı ve damgalanma duygularına atfedilen cinsel işlev bozukluğu ile ilişkilidir⁴. Erkek ve kadın LS hastalarının yarısından fazlasında cinsel ilişki sırasında ağrı yaşanmaktaydı ancak LS ile ilgili şikayetler kadınlarda daha fazla olarak gözlenmiştir⁴. Sünnet sonrası erkeklerde yaşam kalitesi önemli ölçüde iyileşti; ancak yeterli tedaviye rağmen kadınlarda, özellikle de hastalık şiddeti daha yüksek olanlarda psikoseksüel sorunlar hala devam edebilmektedir⁴.

Duyusal anormallikler

İltihaplı hastalıklardan sonra vulvodini, glans ve üretral kanal çevresinde yanma hissi ortaya çıkabi-

li. Semptomlar genellikle hastalığın gerilemesinden uzun süre sonra da devam eder. Nöropatik ağrı TC ile düzelmez ve diğer yaklaşımlar dikkate alınmalıdır⁴.

Tedavi

Topikal tedavi

LS'de topikal ve intralezyonel tedavilerin öneri derecesi ve kanıt düzeyiyle birlikte bir özeti Tablo 1'de açıklanmıştır.

Glukosteroidler: Topikal glukokortikosteroidler gLS'de birinci basamak tedavidir⁴. Çoğu çalışma, VLS'nin dörtte üçünde semptom ve bulguları iyileştirdiği için günlük %0,05 klobetasol propiyonat merhemi (CP) önermektedir⁴. Etkilenen bölgeye 1-3 ay boyunca günde 0,5 gramlık bir doz uygulanması yeterli olacaktır. Olumsuz etki riski düşüktür ve bazı yazarlar enfeksiyonlara, kontakt dermatite ve cilt atrofisinin kötüleşmesine yatkınlık olmadığını belirtmiştir⁴. VLS'de yapılan randomize bir çalışmada mometazon furoat %0,1 merhem (MF), CP ile karşılaştırılabilir bir etkinlik ve tolere edilebilirlik göstermiştir^{1,4}. EGLS ile ilgili retrospektif bir çalışmada, 3 ay boyunca topikal CP uygulama sıklığının azaltılmasında MGLS'nin neredeyse %60'ında başarılı olmuş ve daha sonraki sünnet gerekliliğini ortadan kaldırmıştır¹⁷.

Kızlarda 3 ayda bir uygulanan %0,05'lik CP aynı zamanda remisyon sağlamak ve semptomları yönetmek için en etkili tedavidir. İyi yanıtı rağmen, kızların üçte ikisinde 1 yıl içinde nüksler rapor edildi; bu durum, 3 aylık yeni bir SP döngüsü ve/veya aralıklı bakım gerektirdi⁴.

Erkek çocuklarda MF veya betametazon krem gibi TC kullanımı vakaların %35'e varan oranda sünneti önlemektedir^{1,4}. İntralezyonel kortikosteroid ile kombine edilen preputioplasti erkek çocuklarda etkili bir alternatiftir ancak sünnetle karşılaştırıldığında daha yüksek nüks oranı vardır^{1,4}.

Ultrapotent veya potent TC ile uzun süreli tedavinin güvenli ve etkili olduğu ve yaşam kalitesini iyileştirdiği görülmektedir. İdame tedavisinin daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir ve genellikle VLS'de EGLS'ye göre daha sık gereklidir⁴. Proaktif bir bakım tedavisi önerilmelidir remisyon sağlandıktan sonra nüksü ve maligniteyi önlemek amacıyla kullanılır⁴. 327 VLS hastasından oluşan bir kohortta, ultrapotent TC ile tedavi edilen %96'sında semptomların hafiflediği, %66'sının semptomlardan kurtulduğu,

yalnızca %23'ünde cilt belirtilerinin tamamen tersine döndüğü gözlemlenmiştir⁴.

Kalsinörin inhibitörleri: Kalsinörin inhibitörleri, yani takrolimus %0,1 merhem veya pimekrolimus %1 krem, 1-2 ay boyunca günde bir veya iki kez, CP'nin başarısız olması veya intoleransı durumunda endikasyon dışı bir alternatif olarak düşünülebilir⁴. Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda topikal kalsinörin inhibitörleri TC'ye etkili ve güvenli alternatiflerdir, ancak CP daha etkili gibi görünmektedir ve birinci basamak tedavi olarak kalmalıdır⁴. LS'de kalsinörin inhibitörleri ile malignite arasında bir ilişki henüz belirlenmemiştir⁴.

Fototerapi: UVA1 fototerapisi, eLS için potansiyel bir birinci basamak tedavidir⁴. Ayrıca dar bant UVB, UVA1 ve topikal PUVA fototerapisi ile başarılı bir şekilde tedavi edilen VLS'ye ilişkin raporlar da mevcuttur⁴. Ancak VLS için fototerapi yalnızca standart tedavilerin başarısız olduğu durumlarda endike olmalıdır çünkü semptomların hafifletilmesi, yaşam kalitesi ve uygulanabilirlik açısından TC'den üstün değildir⁴. Ayrıca LS'de kanser riskinin artması nedeniyle, fototerapi sonrası iyi bilinen cilt malignitelerinin genital bölgelerde gelişmesi sakıncalı olabilir⁴.

Fotodinamik terapi: Topikal 5-aminolevulinik asit ile fotodinamik tedavi (PDT), diğer tedaviler başarısız olduğunda VLS'de tedavi edilemeyen kaşıntıyı tedavi etmek için geçerli bir seçenektir⁴. Ancak klinik ve histolojik gelişmeler tartışmalıdır⁴. Nesnel olarak, bazı vakalar yüzeysel erozyonların iyileştiğini ve klinik belirtilerde iyileşme olduğunu bildirirken, diğerleri PDT'den sonra hiçbir klinik değişiklik göstermedi⁴. Ayrıca histopatolojik bulgularda herhangi bir iyileşme saptanmazken, diğer yazarlar apoptozun arttığını ve kronik inflamasyonun çözüldüğünü tanımlamıştır⁴. Olumsuz etkilerle ilgili olarak, PDT sırasında yanma hissi ve tedavi sonrasında yağlama bozuklukları rapor edilmiştir⁴. Birçok yazar, 3-9 aylık terapötik yanıtın sonra VLS'nin nüksettiğini gözlemlemiştir⁴.

Sistemik tedavi: Sistemik tedavi sporadik olarak endikedir ve yalnızca standart topikal tedaviye dirençli yaygın eLS veya LS'de önerilir. Retrospektif bir çalışmada, düşük doz metotreksat tedavisi ile birlikte uygulanan yüksek doz kortikosteroidler, dirençli jeneralize eLS'de klinik durumu iyileştirmiştir⁴. Etreinat ve asitretin gibi sistemik retinoidler, eLS'de, şiddetli gLS'de veya diğer tedavilerin hastalığı kontrol altına

almada başarısız olduğu durumlarda etkili olmuştur⁴. Önerilen dozlarla birlikte sistemik tedaviler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Cerrahi tedavi: Yetişkin ECLS için cerrahi birinci basamak tedavi yoktur ve öneriler uzman görüşüne veya analitik olmayan çalışmalara dayanmaktadır⁴. Bu nedenle hafif vakalarda başlangıç tedavisinde ultrapotent TK yer almalı, yeterli konservatif tedavi sonrasında hastada semptomatik durum devam ediyorsa cerrahi seçenek sunulmalıdır⁴. Önerilen cerrahi tekniklerden bazıları sünnet, mea stenozunun genişletilmesi veya cerrahi olarak düzeltilmesi, üretroplasti teknikleri ve CO2 lazer ile penis başının yeniden yüzeylenmesidir⁴. Erkek çocuklarda erken tam sünnet, sünnet derisi ve glansla sınırlı olan ECLS'nin prognozunu iyileştirir ve ayrıca herhangi bir postoperatif ek antiinflamatuvar tedavi gerekmeden hastalığı tamamen çözebilir⁴. Sünnet derisinin tamamen alınmasından sonra nüks nadiren görülür, ancak kısmi sünnetlerde kalan sünnet derisi hastaların %50'sinde hastalığın nüksettiğini göstermiştir⁴. Glans ve mea tutulumu, mea stenozu ve proksimal üretral darlıklar için olumsuz prognostik faktörlerdir⁴. Darlıkların periyodik olarak genişletilmesi, MGLS için kalıcı bir çözüm olması muhtemel olmayan bir cerrahi seçenektir. Meatotomi endikasyonu, plato fazı 10 ml/dk'nın altında olan üroflovetri ile mea stenozudur⁴. 2 cm'den uzun darlıklar, tekrarlayan veya penil üretral darlıklar primer üretroplastiden fayda görebilir⁴.

VLS hastalarında seçilmiş olgularda cerrahi endike olmalıdır⁴. Obstrüktif üriner semptomlardan kaçınmak ve kozmetik nedenlerden dolayı, konservatif tedavilere dirençli labial aglütinasyon ve klitoral başlık skarı cerrahi olarak düzeltilmelidir⁴. Şiddetli klitoral fimozise bağlı kadın cinsel işlev bozukluğu klitoral sünnet ile tedavi edilebilir⁴. Medyan perineotomi ve perineoplasti, şiddetli introital stenoz vakaları için ayrılmıştır, böylece yaşam kalitesinde iyileşme sağlanır⁴. LS'de vulvektomi, kötü sonucu olan ve %40-50'ye varan nüks oranına sahip invaziv bir prosedürdür⁴. Bu nedenle vulvektomi yalnızca vulvar malignite durumunda yapılmalıdır⁴.

Diğer tedavi yöntemleri

Lazer

Lazer tedavisi, zayıf kanıtlara ve bunu destekleyecek uzun vadeli verilerin bulunmamasına rağmen,

gLS'de yeni ortaya çıkan bir tedavi yöntemidir⁴. Karbondioksit lazer ablasyonu gLS ve eLS'de semptomları, belirtileri ve yaşam kalitesini iyileştirebilir. Tek kollu bir çalışmada CO2 tedavisinden sonra 14 yıla varan uzun süreli remisyon tanımlandı, ancak LS'nin varlığını doğrulamak için yalnızca semptomatik hastalar klinik muayeneye davet edildi⁴. Bununla birlikte bazı yazarlar, CO2 lazerin yüksek potent TC'ye üstün olmasının yanı sıra VLS'de monoterapi olarak yeterince etkili olmadığı ve TC'ye ek olarak yalnızca adjuvan tedavi olarak uygulanması gerektiği sonucuna varmıştır⁴.

Fokusu ultrason

Yüksek odaklı ultrasonun (HIFU) pediatrik ve ergen hastalarda VLS için etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir. HIFU, hasarlı dokuyu onarmak için kaşıntıyı hafifleten ve hücre proliferasyonunu ve revaskülarizasyonu uyaran cerrahi olmayan bir tedavidir. Yaygın görülen olumsuz etkiler, olası cilt yanıklarından kaynaklanan kabarcıklar ve ülserlerdir. 5 yıllık takip sonrasında toplam yanıt oranı %75, nüks oranı ise %12,5'tir⁴. Standart tedavinin başarısız olması durumunda HIFU alternatif olarak düşünülebilir⁴.

Tablo 1. LS'de topikal ve intralezyonel tedaviler.

İlaçlar	Dozaj ve Gözlemler
İlk seçenek tedavi	
Yüksek potent and potent topikal kortikosteroidler	- Altın standard; klobetasol propionat 0.05% veya mometazon furoat 0.1% merhem. - Dozaj: Erkeklerde günde bir kez 1-3 ay veya ilk ay günde bir kez, ikinci ay için alterne gün tedavisi ve kadınlarda üçüncü ay haftada iki kez - İdame tedavisi:Haftada bir veya iki kez.
Intralezyonel glukokortikoidler	- Topikal steroid intoleransı veya tedavi başarısızlığı durumunda dirençli kaşıntı ve hastalığın ilerleme belirtileri üzerinde olumlu etki - Dozaj: 3-4 ay boyunca aylık intra/subdermal triamsinolon asetonid veya deksametazon solüsyonu - İdame tedavisi:Gerekir.
İkinci seçenek tedavi	
Topikal takrolimus 0.1%	Etkili ve güvenli ama topikal steroidlerden üstün değil Dozaj: Günde 1-2 kez, 4-8 hafta
Topikal takrolimus 0.03%	Çocuklarda etkili ve güvenilir Dozaj: Günde 1-2 kez, 4-8 hafta
Pimekrolimus 1% krem (erişkin)	Etkili ve güvenli, ama topikal steroidlerden üstün değil Dozaj: Günde 1-2 kez, 4-8 hafta
Pimekrolimus 1% cream (çocuk)	Topikal kortikosteroidlere alternatif Dozaj: Günde 1-2 kez, 4-8 hafta
Üçüncü seçenek tedavi	
Topikal retinoidler	Faydalı etki, ancak uygun çalışmalar eksik. Hiperkeratotik lezyonlarda faydalıdır. Dozaj: 12-24 hafta boyunca alternatif günlerde.
Diğer tedaviler	
Vitamin E & Nemlendiriciler	Topikal steroidler ile ilk tedaviden sonra semptomların giderilmesi. E vitamininin nemlendiricilere göre olumlu bir etkisi yoktur.
Topikal östrojenler	Tavsiye edilmemektedir.
Topikal testostere	Tavsiye edilmemektedir,topikal steroidlerden üstün değil
Topikal progesterone 2 and 8%	Tavsiye edilmemektedir,topikal steroidlerden üstün değil
Topikal siklosporin	Az sayıda hastada etkili bulunmuştur.
Intralezyonel adalimumab	Tedavilere cevap vermeyen hastalarda son çare olarak

Tablo 2. İnatçı liken sklerozda etkili sistemik tedaviler

İlaçlar	Dozlar	Etkinlik	Yan Etkiler
Pulse steroid ve metotreksat	Metilprednizolon 1,000mg/gün IV ayda 3 gün + metotreksat 15mg/hf oral > 6 ay	3 aylık tedavi sonrasında hastaların %85,7'sinde hastalık belirtilerinde azalma	Metilprednizolon:hipertansiyon, aritmi, hiperglisemi, hipokalemi, enfeksiyon riski.
Retinoidler	-Asitretin 20–30mg/gün Oral 16 hafta - Etreinat 1mg/kg/gün oral 14-18 hafta	- Asitretin %64 oranında başarılı. - Etreinat: Hastaların %75'inde semptomlarda azalma	Keilitis, deride kuruma, el ve ayakta soyulma, hepatik değişiklikler, hipertrig-liseridemi, karın ağrısı, saç dökülmesi, teratojenite
Siklosporin	3–4mg/kg/gün oral yolla 3 ay	Tedaviden 1 ay sonra klinik belirtilerde azalma	Bulantı, hipertrikoz, mukozit, hipertansiyon
Metotreksat	10–15mg/hf oral 6 ay	3 aylık tedavi sonrası hastaların %75'inde düzelmeye	Bulantı, baş ağrısı, karaciğer enzimlerinde düzelmeye, gastrointestinal belirtiler, halsizlik, baş dönmesi
Hidroksikarbamid	1 g/gün oral 1 ay	Olgu sunumlarında semptomlarda düzelmeye	Gastrointestinal belirtiler, nötropeni, karsinogenez
Hidroksiklorokin	200mg/gün oral 3 ay	Olgu sunumlarında orta seviyelerde klinik düzelmeye	Bulantı, diyare, retinopati, hemolitik anemi, deri döküntüsü
Antibiyotikler	Penisilin G benzatin 2.4 Milyon ünite IM veya Seftriakson 1 g IM 2 haftada bir, daha sonra ayda 1 kez	Hastalıkta 3-9 tedavi sonrası %53,3 düzelmeye	Enjeksiyon yerinde ağrı, tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu, C.difficile ile ilişkili diyare.
Sülfasalazin	1–2 g/gün oral (uzun süreli tedavi)	Olgu sunumunda deri infiltrasyonunda 1 aylık tedavi sonrası azalma	Baş ağrısı, ateş, bulantı, deri döküntüsü, pankreatik ve infertilite
Vitamin D	Kalsitriol 0.5µg/g oral 6 ay	4-6 aylık tedavi sonrası klinik ve histolojik düzelmeye	Hiperkalsiüri
Barisitinib	2mg/gün oral ile haftada 2 kez PUVA kombine tedavi	Vaka sunumunda ekstragenital liken sklerozda 3 aylık tedavi sonrası pigmentasyon ve atrofiye düzelmeye	Olgu sunumunda yan etki belirtilmemiş

Rejeneratif terapi

Rejeneratif tedaviler, ilk basamak tedaviye yanıt alınmadığında atrofi ve skarlaşma gibi komplikasyonlar için tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Örneğin, trombosit açısından zengin plazma (PRP), hasarlı dokuyu onarmayı ve cilt fonksiyonunu geri kazanmayı amaçlar. PRP, anjiyogenezi, hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını teşvik eder ve LS'deki inflamatuvar basamakları düzenler⁴. PRP, QoL'yi ve gLS'deki objektif parametreleri iyileştirir⁴. Ancak PRP ile ilgili raporlar, PRP hazırlama ve uygulama konusunda standardizasyon eksikliği nedeniyle zayıf düzeyde kanıtı sahiptir⁴.

Takip

LS'deki takip ziyaretleri tedaviye yanıtın değerlendirilmesine olanak tanır ve hastayı eğitme ve komplikasyonları dışlama fırsatı verir. Terapinin etkinliği, her ziyarette gerçekleştirilen fotoğrafik dokümantasyonla semptomların ve klinik belirtilerin iyileşmesi ile değerlendirilmelidir. Hem komplike olmayan VLS hem de EGLS için, 3 ay sonraki ilk takip ziyareti, yanıtı ve BT'nin doğru kullanımını değerlendirirken, 6 ay sonraki ikinci takip ziyareti, kalan sorunları tartışma şansı verir. Aktif hastalığı olan hastaların uzun süreli takibi gerekmektedir. GLS'nin düzelmesinden yıllar sonra bile hastalar tekrarlayan hastalık belirtileri görüldüğünde uzmanlara başvurulmalıdır⁴.

3 aylık tedaviden sonra yüksek potent TC'ye yanıt vermeyen, inatçı hastalığı ve fimozisi olan erkekler ameliyat için tekrar gözden geçirilmelidir. Şüpheli lezyonlarda histopatolojik inceleme yapılmalıdır. Üriner ve cinsel semptomları olan hastalar, üretral darlık veya meza stenozu tanımlamak ve tedavi etmek amacıyla akış hızını ve işeme sonrası kalan hacmi ölçmek üzere bir üroloji uzmanına yönlendirilmelidir⁴. Hastaların atipik bir klinik gidişi, TC veya önceki kanser nedeniyle kontrol edilemeyen semptomları varsa, VLS'de ikinci basamak uzmanları tarafından uzun süreli takip önerilmelidir. Kalıcı eritemli lezyonlar, erozyonlar, ülserasyonlar ve hiperkeratotik plaklardan biyopsi alınmalıdır. Anatomik değişiklikler nedeniyle ameliyat edilen kadın hastaların nüksleri önlemek için ameliyat sonrası takip ve TC'ye ihtiyaçları vardır⁴.

Hastalığın özellikle ileri yaşta görülmesi nedeniyle tedavi seçiminde yan etki profili, komorbiditeler göz önünde bulundurulmalı, karsinogenez gelişimi nedeniyle dikkatli olunmalı ve komorbidite olan hastalar daha sıkı takip edilmelidir.

Kaynaklar

- Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 1995;32: 393-416.
- Sahn EE, Bluestein EL, Oliva S. Familial lichen sclerosus et atrophicus in childhood. *Pediatr Dermatol* 1994;11:160-163.
- Ridley CM. Genital lichen sclerosus (Lichen sclerosus et atrophicus) in childhood and adolescence. *JR Soc Med* 1993;86:69-75.
- De Luca DA, Papara C, Vorobyev A, et al. Lichen sclerosus: The 2023 update. *Front Med* 2023;10:1106318.
- Gao, XH, Barnardo, MC, Winsey, S, et al. The association between HLA DR, DQ antigens, and vulval lichen sclerosus in the UK: HLA DRB112 and its associated DRB112/DQB10301/04/09/010 haplotype confers susceptibility to vulval lichen sclerosus, and HLA DRB10301/04 and its associated DRB10301/04/DQB10201/02/03 haplotype protects from vulval lichen sclerosus. *J Invest Dermatol* 2005; 125:895-9.
- Liu, GL, Cao, FL, Zhao, MY, Shi, J, and Liu, SH. Associations between HLA-A\B\ DRB1 polymorphisms and risks of vulvar lichen sclerosus or squamous cell hyperplasia of the vulva. *Genet Mol Res* 2015; 14:15962-71.
- Zhao, Y, Zhao, S, Li, H, Qin, X, and Wu, X. Expression of galectin-7 in vulvar lichen sclerosus and its effect on dermal fibroblasts. *Oncol Lett* 2018;16:2559-64.
- Zannoni, GF, Faraglia, B, Tarquini, E, et al. Expression of the CDK inhibitor p27kip1 and oxidative DNA damage in non-neoplastic and neoplastic vulvar epithelial lesions. *Mod Pathol* 2006;19:504-13.
- Vishwanath, T, Ghate, S, Shinde, G, et al. A. Koebnerization of lichen sclerosus et atrophicus at insulin injection sites - a rare case with dermoscopic features. *Indian J Dermatol* 2021,66:224.
- Requena López, S, Hidalgo García, Y, Gómez Díez, S, and Vivanco, AB. Morphea and extragenital lichen sclerosus et atrophicus after influenza vaccination. *Actas Dermosifiliogr* 2018;109:86-8.
- Arif, T, Adil, M, Amin, SS, and Mahtab, A. Concomitant morphea and lichen sclerosus et atrophicus in the same plaque at the site of intramuscular drug injection: an interesting case presentation. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2018;27:111-3.
- Friedrich, EG Jr, and Kalra, PS. Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosus, and the effect of topical testosterone. *N Engl J Med*. 1984 ;310:488-91.
- Clifton, MM, Garner, IB, Kohler, S, and Smoller, BR. Immunohistochemical evaluation of androgen receptors in genital and extragenital lichen sclerosus: evidence for loss of androgen receptors in lesional epidermis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:43-6.
- Günthert, AR, Limacher, A, Beltraminelli, H, et al. Efficacy of topical progesterone versus topical clobetasol propionate in patients with vulvar lichen sclerosus - a double-blind randomized phase II pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2022; 272:88-95.
- Prowse, DM, Ktori, EN, Chandrasekaran, D, Prapa, A, and Baithun, S. Human papillomavirus-associated increase in p16INK4A expression in penile lichen sclerosus and squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2008 ;158:261-5.
- de Martino, M, Haitel, A, Wrba, F, Schatzl, G, Klatte, T, and Waldert, M. High-risk human papilloma virus infection of the foreskin in asymptomatic boys. *Urology*.2013;81:869-72.
- Edmonds, EV, Hunt, S, Hawkins, D, et al. Clinical parameters in male genital lichen sclerosus: a case series of 329 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26:730-7.
- Edmonds, E, Barton, G, Buisson, S, Francis, N, Gotch, F, Game, L, et al. Gene expression profiling in male genital lichen sclerosus. *Int J Exp Pathol*. 2011 ;92:320-19. Shim, TN, Harwood, CA, Marsh, SG, et al. Immunogenetics and human papillomavirus (HPV) in male genital lichen sclerosus (MGLSc). *Int J STD AIDS* 2020; 31:1334-9.
- Alonso-Llamazares, J, Persing, DH, Anda, P, et al. No evidence for *Borrelia burgdorferi* infection in lesions of morphea and lichen sclerosus et atrophicus in Spain. A prospective study and literature review. *Acta Derm Venereol* 1997 ;77:299-304.
- Ena, P, Lorrai, P, Pintus, A, Marraset al. Development of multifocal squamous cell carcinoma in lichen sclerosus et atrophicus of the penis associated to HCV hepatitis. *Andrologia* 2004;36:38-40.
- Boulinguez, S, Bernard, P, Lacour, JP, et al. Bullous lichen sclerosus with chronic hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 1997; 137:474-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.1997.tb03767.x
- Cong, Q, Guo, X, Zhang, S, et al. HCV poly U/UC sequence-induced inflammation leads to metabolic disorders in vulvar lichen sclerosus. *Life Sci Alliance*. 2021; 4:e202000906.
- Shim, TN, and Bunker, CB. Male genital lichen sclerosus and hepatitis C. *Br J Dermatol* 2012 ;167:1398-9.
- Yang, M, Sun, K, and Chang, J. Screening differential circular RNAs expression profiles in vulvar lichen Sclerosus. *Biomed Eng Online*. 2022 ; 21:51.
- Mühl, S, Ehrchen, J, and Metzke, D. Blistering and skin fragility due to imatinib therapy: loss of laminin and collagen

- IV as a possible cause of cutaneous basement membrane instability. *Am J Dermatopathol* 2018; 40:371–4.
26. Skupsky, H, Abuav, R, High, W, et al. Development of lichen sclerosis et atrophicus while receiving a therapeutic dose of imatinib mesylate for chronic myelogenous leukemia. *J Cutan Pathol* 2010;37:877–80.
 27. Pranteda, G, Muscianese, M, Grimaldi, M, et al. Lichen sclerosis et atrophicus induced by carbamazepine: a case report. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013;26:791–4.
 28. Conteduca, V, Medri, M, Mazzoni, L, et al. Anogenital lichen sclerosis et atrophicus lesions in a case series of cancer patients on immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2022; 71:1545–8.
 29. Seyed Jafari, SM, Feldmeyer, L, and Hunger, RE. Development of extragenital lichen sclerosis in malignant melanoma patients treated with Ipilimumab in combination with nivolumab. *Front Oncol* 2020 ;10:573527.
 30. Miraglia, E, Soda, G, and Giustini, S. Genital lichen sclerosis after nivolumab. *Dermatol Online J.* 2020;26:13030.
 31. Baldo, M, Ali, I, and Wojnarowska, F. The contribution of drugs to lichen sclerosis. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39:234.
 32. Kreuter, A, Kryvosheyeva, Y, Terras, S, et al. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosis in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol* 2013; 93:238–41.
 33. Fan, R, Leasure, AC, Maisha, FI, Cohen, JM, and Little, AJ. Thyroid disorders associated with lichen sclerosis: a case-control study in the all of us research program. *Br J Dermatol* 2022;187:797–9.
 34. Becker, K, Meissner, V, Farwick, W, et al. Lichen sclerosis and atopy in boys: coincidence or correlation? *Br J Dermatol.* 2013;168:362–6.
 35. Eberz, B, and Regauer, S. Assoziation von anogenitalem Lichen sclerosis und Psoriasis bei erwachsenen Frauen. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2008 ;68:32.
 36. Ranum, A, Freese, R, Ramesh, V, and Pearson, DR. Lichen sclerosis in female patients is associated with an increased risk of metabolic syndrome and cardiovascular comorbidities: a retrospective cohort review. *Br J Dermatol* 2022;187:1030–2.

Geriatric Populasyonda Diyabetin Saç ve Tırnak Bulguları

Filiz Cebeci Kahraman, Sevil Savaş Erdoğan

Giriş

Diyabetes mellitus (DM), nüfusu etkileyen en yaygın endokrin bozukluklardan biridir. Artmış serum glukozu, endotelial hücreler, nöronlar ve renal hücrelerin yanı sıra keratinositler ve fibroblastlar da dahil olmak üzere çok çeşitli hücre tiplerinde hasara neden olur.¹ DM prevalansı genel olarak dünya çapında artmakta, ekonomik yüküyle birlikte epidemik ve endemik bir sorun haline gelmektedir.^{2,3} Yaşlılarda hastalığın prevalansı, komorbiditeleri ve mortalitesi gençlere göre daha yüksektir.⁴ Derinin ve eklerinin yaşlanması; genetik, endokrinolojik, immun ve çevresel faktörlerle birlikte, serbest radikal oluşumunu içeren karmaşık bir süreçtir. Yaşlı nüfusunun ve DM gibi eşlik eden hastalıkların artmasıyla birlikte, yaşlılıkla ilişkilendirilen saç ve tırnak hastalıkları da daha yaygın hale gelir.

Saç Hastalıkları

Doğumda, saçlı deride yaklaşık olarak 1.000.000 saç folikülü bulunur ve fetal yaşamdan sonra yeni saç folikülleri oluşmaz.⁵ Sağlıklı bir yetişkinin saçlı derisinde ortalama 80.000-120.000 saç içerdiği tahmin edilmektedir. Yaşlandıkça folikül yoğunluğunda bir azalma olur; yenidoğanda 1000 folikül/cm²'den fazla iken, yaşlılarda 500'ün altına kadar düşer.⁵ DM hiperglisemi ile karakterize olup, başta kan damarları ve sinirler olmak üzere vücudun birçok sistemine zarar verir.⁶ Diğer birçok organ gibi saç folikülü de hi-

perglisemi hasarına karşı hassastır.⁷ Kan saç foliküllerinden geçerken, saçtaki protein glikasyona uğrar ve diyabet hastalarında glikozilasyon artar. Saçtaki glikoz değişimlerinin glikozile edilmiş hemoglobin (HbA1c) ile karşılaştırmasını değerlendiren çalışmalarda, saçın proksimal 4 cm'lik glikozilasyonu ile HbA1c arasında anlamlı bir korelasyon olduğu kanıtlanmıştır. 12 cm uzunluğunda saç örnekleri, kabaca 1 yıllık doku glikozilasyonu ve diyabetik mikrovasküler komplikasyonlara karşılık gelir.⁸⁻¹⁰

Yaşlılarda diyabet ile ilişkili saç hastalıklarının yaşlanmaya bağlı bir süreç mi yoksa diyabetin komplikasyonu mu olduğu tartışmalıdır; ancak diyabetin bazı saç hastalıklarının yaşlılarda görülme sıklığını arttırdığını söylebiliriz (Tablo 1).

Saç beyazlaması

Saç beyazlaması genellikle yaşlanmanın en erken görülebilen belirtilerinden biridir, çoğu insan için tipik olarak 30'lu veya 40'lu yaşlarda başlar, ancak genetik ve yaşam tarzı faktörlerine bağlı olarak geniş ölçüde değişebilir. Bazı araştırmalar erken saç beyazlaması ile diyabetes mellitus arasında bir ilişki ortaya çıkarmıştır.¹¹ Bununla birlikte birçok çalışmada diyabet ile erken saç beyazlaması arasında bir ilişki olmadığı da bildirilmiştir.¹² Saç folikülü pigmentasyonu, foliküler melanositler, matriks keratinositleri ve fibroblastlar arasındaki etkileşimlerin sonucudur.¹³ Hem foliküler melanosit populasyonunun hem de melanin içeriği-

nin azalması sonucunda saç rengini kaybetmeye başlar ve gri veya beyaz görünür hale gelir.¹⁴ Ayrıca, ilgili bir diğer önemli mekanizma, sigara içme ve UV'ye maruz kalmanın yol açabileceği oksidatif hasarla baş etme yeteneğinin azalmasıdır.^{14,15} Saç beyazlaması yaşlanma sürecinin doğal bir parçası olduğu bilinmesine rağmen, stres, sigara içme, hipotiroidizm, vitiligo, B12 vitamini eksikliği, koroner kalp hastalığı ve bazı kemoterapötiklerin kullanımı ile de ilişkili olabilir.^{16, 17}

Saç dökülmesi ve saç incilmesi

Saç derisi ve saç, fizyolojik yaşlanmanın intrinsik faktörlerine ve erken yaşlanmaya neden olan ekstrinsik faktörlere maruz kalır. Metabolizma, beslenme durumu, saç döngüsüne bağlı değişiklikler, ırk ve cinsiyet farklılıkları, hormon yanıtı gibi intrinsik faktörler önemli bir rol oynar.¹⁸ Güneş ışığı, su, toz, sürtünme, saç tarama ve kozmetik işlemler gibi unsurlar, ekstrinsik faktörleri oluşturur; bunlar saçın yıpranmasına neden olur.¹⁹ Saç dökülmesi, idiyopatik, yaşlanma, genetik yatkınlık, ilaç kullanımı veya hormonal/metabolik anormallikler gibi bir dizi faktöre bağlı olabilir.²⁰ Kontrolsüz diyabet yaygın saç dökülmesine neden olabilir.²¹ Diyabet, saç dökülmesine farklı mekanizmalar aracılığıyla katkıda bulunur. Diyabet sonucu kan dolaşımındaki bozukluk nedeniyle saç foliküllerinin normal işleyişi etkilenir, yeni saç telleri üretilmez ve dökülen saçların yerine yenileri çıkmaz. Sonuç olarak, etkilenen kişinin saçları inceler ve seyrekleşir. Ayrıca diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar da saç büyüme döngüsünü etkileyerek, bu sürece negatif yönde katkı sağlar.²¹ Yaşlılarda diyabet ile saç dökülmesi arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, diyabet tanılı yaşlı kadınlar arasında aşırı saç dökülmesi oranı %93,6 iken, diyabeti olmayan yaşlı kadınlar arasında bu oran %6,4 olarak bulunmuştur.²² Diyabet hastalarının saçlı derisindeki saçlar ince, kırılabilir ve seyrektir.²³ Diyabetin yaşlılarda saç dökülmesi üzerindeki etkisini doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Androjenetik alopesi

Androjenetik alopesi (AGA), genetik olarak yatkın erkek ve kadınlarda saç folikülünün skar bırakmayan, ilerleyici bir şekilde minyatürleşmesi ile karakterizedir.²⁴ AGA, yaşamları boyunca erkeklerin %80'ini, kadınların ise %50'sini etkilemekte olup prevalansı yaşa göre artmaktadır.^{15, 25} Erkeklerde ge-

Tablo 1. Diabet Deri Bulguları

İnfeksiyonlar	<ul style="list-style-type: none"> - Kandida infeksiyonları <ul style="list-style-type: none"> • Paronişi, intertrigo, keilit • Erozyo interdijitale blastomiçetika • Balanitis ve fimosis - Dermatofit infeksiyonları <ul style="list-style-type: none"> • Tinea (pedis, korporis, kruris) • Onikomikosis - Bakteriyel infeksiyonlar <ul style="list-style-type: none"> • İmpetigo, • Follikülit, • Karbonkül, • Fronkül, • Ektima, • Erizipel • Sellülit • Nekrotizan fasiit • Eksternal otit
Metabolik hastalık bulguları	<ul style="list-style-type: none"> - Eruptif Ksantomatozis - Derimde sarımsı renk değişikliği
Diyabetin kronik dejeneratif komplikasyonlarına bağlı deri bulguları	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetik dermopati - Büllosis Diabetikorum - Diabetik Kalın Deri <ul style="list-style-type: none"> • Diabetik el sendromu • Skleredema diabetikorum • Dupuytren's kontraktürü - Rubeosis Fasiae diabetikorum - Pigmente Purpurik Dermatoz - Diabetik Ayak Ülserleri - Erizipel-benzeri eritem/akral eritem - Akral kuru gangren - Kalsifilaksi
Diyabette sık gözlenen diğer deri hastalıkları	<ul style="list-style-type: none"> - Nekrobiyozis lipoidika diabetikorum - Dissemine Granuloma annulare - Akantosis nigrikans - Akkiz perforan dermatoz - Vitiligo - Akrokordon - Jeneralize pruritus - Anogenital pruritus - Kserosis - Liken planus - Hidradenitis suppurativa
Diabet tedavisine sekonder deri bulguları	<ul style="list-style-type: none"> - İnsulin injeksiyonuna bağlı deri bulguları <ul style="list-style-type: none"> • Lipohipertrofi • Lipoatrofi • Lokal ürtiker • Lokal kalsifikasyon • Lokalize akantosis nigrikans • İnsulin-ilişkili sistemik allerjik reaksiyonlar - Oral antidiabetiklere bağlı reaksiyonlar

nellikle ön saç çizgisinde bitemporal bir çekilme ile başlar, ardından tepe bölgesinde seyreklik başlayarak kel bir bölge oluşturur. Kadınlarda saç kaybı paterni, genellikle alın çizgisinin korunduğu, saçlı derinin frontal ve/veya parietal bölgesinde daha çok diffüz seyreklikle ilişkilidir.²⁶ AGA'da genetik, endokrin ve yaşlanma faktörleri birbirine bağlıdır. Kadınlarda androjenler ve kalıtsal özellikler ile ilişkisi etkilenen erkeklerde olduğu kadar belirgin değildir.^{27,28} Bazı çalışmalar, AGA ile insülin direnci arasında bir ilişki göstermektedir. Araştırmalara göre insülin direnci mikrovasküler bozukluk ve kan akımında azalmaya yol açabilir ve bu da AGA'nın patofizyolojisinde belirli bir rol oynayabilir.^{29, 30} İnsülinin kendisi veya insülin direncinin sonuçları, saç derisinin dolaşımı üzerinde etkili olabilir; bunun sonucunda saç folikülünün büyüme alanında vazokonstriksiyon ve besin eksikliği oluşabilir ve bu da dihidrotestesteronun folikül minyatürizasyonundaki etkisini artırabilir.³¹ Saçlı derinin saç kaybı olmayan alanları ile karşılaştırıldığında, kel bölgelerde mikrovasküler yetmezlik olduğu ve bunun da lokal doku hipoksisine yol açtığı gösterilmiştir.³² AGA'nın yaşlı erkekler arasında yaygın olduğu, aynı zamanda hipertansiyon ve diyabet gibi insülin bağlantılı rahatsızlıklarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir; bu nedenle AGA gelişen yaşlı erkeklerde bu komorbiditelerin göz önünde bulundurulması yararlı olur.³³ AGA'lı yaşlı kadınlarda insülin direnci ve bozulmuş glukoz regülasyonu prevelansı oranı, normal saçlı kadınlara göre daha yüksek bildirilmiştir.³⁴ Bazı çalışmalar, insülin direncinin bazı belirteçlerine sahip olan kadınların, kadın tipi AGA için belirgin şekilde artmış bir risk taşıdığını desteklemektedir.^{35, 36} AGA tedavisinde minoksidil ve spironolakton, simetidin, finasterid ve siproteron asetat gibi birkaç antiandrojenik ajan bulunmaktadır. Bu tedaviler yetersiz olduğunda cerrahi saç ekimi ile iyi sonuçlar elde edilmektedir. Ayrıca insülin direnci ve diyabet gibi eşlik edebilecek metabolik durumların da tedavisi planlanmalıdır.

Alopesi areata

Alopesi areata (AA), saç folikülü antijenlerine karşı yönlendirilen T hücre aracılı ve inflamatuvar kökenli saç kaybı ile karakterize, akut başlangıçlı, skar bırakmayan yaygın bir otoimmün hastalıktır. Hastaların yüzde 12'si 50 yaşın üzerindedir.³⁷ AA genellikle pigmentli saç tellerine saldırırken, beyaz ve gri saçlar korunur.³⁸ Tip 1 diyabet, otoimmün bir hastalık ve AA gibi diğer otoimmün durumlarla ilişkili olabilir.³⁹

Ayrıca AA'lı bireylerin insülin direnci geliştirme riskinin daha yüksek olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun nedeni ortak inflamatuvar patogeneze veya ortak genetik altyapı olabilir.⁴⁰

Tinea kapitis

Tinea kapitis, başta *Trichophyton* ve *Microsporum* türleri olmak üzere dermatofitlerin neden olduğu saçlı deri, saç, kıl folikülleri ve bitişik derideki yüzeysel bir mantar enfeksiyonudur. Tinea capitis, okul çağında ve ergenlik döneminde erkek çocuklarını kızlardan daha fazla etkiler. Yetişkinde ise özellikle menopoz sonrası yaşlarda, kadınlarda daha baskındır.⁴¹⁻⁴³ Diyabet hastaları, dermatofitik deri enfeksiyonları için riskli bir grup olarak tanımlanır.⁴⁴ Diyabet hastalarında, diyabetli olmayanlar ile karşılaştırıldığında tinea kapitisin prevelansında artış bildirilmiştir. Tarakların paylaşılması, kalabalık ortamlarda bulunma ve daha az sıklıkta banyo yapma, tinea kapitis için risk faktörleridir.⁴⁵ Hane halkıyla temas halinde olan asemptomatik taşıyıcılar, özellikle 16 yaş altındaki çocuklar, erişkinlere bulaşın kaynağı olabilir.⁴⁶ Erişkin tinea kapitisinde alta yatabilecek immünsüpresif hastalık dışlanmalıdır.⁴⁷

Tırnak Hastalıkları

Yaşlı insanlar normal yaşa bağlı değişimler ve bu spesifik populasyonu daha sık etkileyen hastalıklar nedeniyle tırnak değişiklikleri açısından yüksek risk altındadır. Yaşlı hastada tırnak değişiklikleri; travma, enfeksiyonlar, beslenme eksiklikleri, ilaç reaksiyonları, cilt hastalıkları, gut ve diyabetes mellitus gibi metabolik hastalıklar, periferik vasküler hastalık ve yaşlanmayla ilişkili dejeneratif hastalıklarla ilişkili olabilir. Genellikle birden fazla etyolojik faktörün bir kombinasyonu olabilir. Bu faktörler, primer olarak tırnak plağını etkileyebilir veya tırnak birimindeki matriks, tırnak yatağı, hiponışyum veya tırnak kıvrımları gibi diğer bileşenleri etkileyerek tırnak plağında sekonder anormalliklere neden olabilir. İnsan tırnak plağı, yapısının %80'ini oluşturan kıvrılmış sarmal konfigürasyonda α -keratin ve %20'sini oluşturan yan yana kıvrımlı konformasyonda β -keratinden oluşur.⁴⁸ Tırnak büyümesi, el tırnaklarında ortalama 3,47 mm/ay ve ayak tırnaklarında ortalama 1,62 mm/ay oranında meydana gelir; yaş ve diyabetli hastalarda periferik damar hastalığı gibi hastalıklar nedeniyle yavaşlayabilir.⁴⁹ DM'deki tırnak ve deri değişiklikleri, hiperglisemiye ve glukozun protein-

ler, nükleotidler ve lipitlerle enzimatik olmayan reaksiyonuyla oluşan ileri glikasyon son ürünleri ile anlamlı ölçüde ilişkilidir.¹ Patolojik olarak yüksek glukoz seviyeleri, keratinosit proliferasyonunu ve migrasyonunu engeller, endotelial hücre apoptozunu tetikler, nitrik oksit sentezini azaltır ve fagositozu bozabilir.⁵⁰ Araştırmalara göre, tırnak proteinlerinin glikasyonu, diyabetin tanısallık bir belirteci ve endorgan diyabetik hastalığının göstergeleri olarak kullanılabilir.⁵¹

Yaşlılarda diyabete bağlı tırnak belirtileri farklılık gösterir ve bunların hiçbiri patognomonik değildir. Muhtemel etiyojik faktörlere göre sınıflandırılabilirler; enfeksiyonlar, vasküler lezyonlar, nöropati gibi çeşitli kategorilere ayrılabilirler.

Enfeksiyonlar

Farklı patojenler (mantar, bakteri ve hatta parazit), primer olarak veya tırnak kıvrımları gibi yapıların tutulumu sonrası sekonder yayılım ile tırnak plağını enfekte edebilir.⁵² Mantar, maya ve bakteriyel enfeksiyonlar diyabetli hastalarda genel popülasyonla karşılaştırıldığında daha sık ortaya çıkma eğilimindedir.

Onikomikoz, tırnak ünitesinin yaygın bir mantar (dermatofitler, mayalar veya dermatofit olmayan küfler) enfeksiyonu olup tüm tırnak bozukluklarının %50'sini oluşturur.⁵³ Prevalansı yaşla birlikte artar ve immünsüpresyon ve diyabet önemli risk faktörleridir.^{54, 55} Diğer risk faktörleri arasında erkek cinsiyeti, sigara kullanımı, periferik arter hastalığı ve predispozan genetik faktörler yer alır.⁵⁶ Diyabetlilerde ve yaşlılarda mantar dışı sebepler ile distrofik tırnaklar sık görüldüğünden tanıyı doğrulamak için mikolojik değerlendirme önerilir.^{57, 58} Onikomikozun klinik olarak farklı alt tipleri tanınmaktadır; bunlar arasında distal lateral subungual onikomikoz hem yaşlılarda hem diyabetiklilerde en yaygın olanıdır.^{52, 59} Klinik görünüm tırnak plağında sarı renk değişikliği, kalınlaşma, onikoliz (tırnak plağının tırnak yatağının distalinde ayrılması), ufalanma ve subungual hiperkeratozu içerir. Onikomikozun bu alt tipi genellikle *Trichophyton rubrum*'dan kaynaklanır.⁶⁰ Diyabetik hastalarda onikomikozun değerlendirildiği bir çalışmada en sık etken dermatofitler olarak tespit edilmişken, Hindistan'dan yapılan bir çalışmada dermatofitik olmayan küfler en sık etken olarak izole edilmişti ve bunu *Candida türleri* takip etmekteydi.^{59, 61} Onikomikoz tedavisi önemlidir çünkü ayak tırnağında ciddi mantar enfeksiyonları, damar yetmezliği ve nöropatisi olan diyabetik hastalarda ayak ülserlerinin gelişmesine katkıda

bulunabilir.⁶² Topikal tedavi düşük toksisiteye, uzun süreye ve kısmi iyileşmeye sahiptir. Sistemik tedavinin diğer sistemik ilaçlarla etkileşimi olabilir ancak tedavi süresi daha kısadır. Tedavi, siklopiroks gibi topikal antifungal ajanları veya terbinafin hidroklorür veya itrakonazol gibi sistemik ajanları içerebilir. Diyabetiklerde daha uzun süreli oral antifungal tedavi gerekebilir. Yaşlılar genellikle başka birçok ilaç aldıkları için oral antifungal tedavinin sık etkileşimi nedeniyle özel dikkat gösterilmelidir. Azol antifungalleri (flukonazol ve itrakonazol) oral hipoglisemik ajanlarla etkileşime girebileceğinden ilaç etkileşimlerinin dikkate alınması gerekir.

Tırnak ve çevresindeki derinin *Candida* enfeksiyonu diyabette daha yaygın olabilir.⁵⁸ Tipik klinik görünüm kronik paronişi şeklindedir. Proksimal ve lateral tırnak kıvrımlarında eritem ve şişlik oluşur, hafif/orta derecede hassasiyet görülür. *Candida* enfeksiyonunun tanısı potasyum hidroksit preparatları ve uygun kültürlerle doğrulanabilir.^{20, 61} Tedavi genellikle uzun sürer ve topikal antifungal losyon veya kreminin günde iki veya üç kez uygulanması gerekir.²⁰

Bakteriyel enfeksiyona *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Proteus vulgaris* gibi çeşitli organizmalar neden olabilir. Bu enfeksiyonlar genellikle proksimal ve lateral tırnak kıvrımlarında travma ile indüklenen akut paronişiyeye neden olur ve ağrılı bazende bastırmakla pürülan akıntılı şişlikler görülür. Kültür ve duyarlılık testleri ilgili patojenin belirlenmesinde yardımcı olur. Tedavisinde genellikle ılık salinle pansuman, apse drenajı veya topikal veya sistemik antibiyotikler kullanılır. Şiddetli enfeksiyonlarda tırnak, tırnak yatağından ayrılarak onikolize neden olabilir. Ayrıca enfeksiyon proksimal tırnak matrisine zarar verebilir ve tırnak büyümesinin geçici olarak durmasıyla tırnak yüzeyinde enine bir çöküntü olarak görülen Beau çizgilerine neden olabilir.^{58, 63} *Pseudomonas* kolonizasyonunda yeşilimsi-siyah bir renklenme meydana gelebilir ve onikolitik olan tırnak plakalarında kolonize olabilir. Antiseptik veya antibiyotik ile lokal tedavi etkilidir. Kronik paronişiyeye gram negatif bakteriler veya *Candida* türleri neden olabilir ve kütikül kaybı ve çoklu transvers sırtların görünümü ile karakterizedir. Tedavi, topikal antiseptik ve antibiyotik ajanların kullanımına ek olarak tırnak kıvrımının kuru tutulmasını içerir.⁵²

Özellikle immünsüpresif hastalar ve yaşlılar gibi belirli popülasyonlarda *Sarcoptes scabiei* enfestasyonu, tırnak tutulumunu da içeren nadir görülen belirtilere sahip olabilir. Akarlar tırnak altı hiperkerato-

tik artıklarda yaşayarak uzun süreli enfestasyonlara neden olabilir; bakım evlerinde yaşlı hastalarda ve bakımını üstlenenler arasında, salgınlara yol açabilir. Tedavi, antiskabetik bir tedavi, tırnak kesimi ve tırnak uçlarının bir skabisid ile fırçalanmasını içerir.⁵²

Vasküler lezyonlar

Kronik hiperglisemi, diyabetin mikrovasküler komplikasyonları için en önemli risk faktörüdür ve çeşitli tırnak değişikliklerine yatkınlık oluşturur. Dijital arterlerde spazm gelişebilir, bu da tırnak matriksinde göreceli bir iskemi periyoduna neden olur ve sonuç olarak tırnak büyümesinde azalma veya durma meydana gelir. Tırnak matriks keratinositlerinin mitotik aktivitesinde geçici bir azalma tırnak plağında enine bir çöküntü olan Beau çizgisine neden olabilir. Beau çizgileri diyabetes mellitus dışında, travma, şok, akut inflamatuvar hastalık, psöriyazis, miyokardiyal infarktüs, inmeye bağlı olabilir.^{63, 64}

Onychauxis ya da onikşizi olarak da bilinen tırnak plağının lokalize hipertrofisi, klinik olarak genellikle tırnak plağı şeffaflığının kaybı, renk değişikliği ve sıklıkla subungual hiperkeratoz olarak kendini gösterir; vasküler yetersizlikle ilişkili olabilir. Yaşlı hastalarda tekrarlayan travma ve üst üste binen ayak parmakları, ayak-ayakkabı uyumsuzluğu, esnek parmaklar katkıda bulunan faktörlerdir.^{52,63} Ağrılı olabilir ve zamanla distal onikoliz, subungual kanama, subungual ülserasyon veya artmış onikomikoz riski gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir.⁵² Tedavi, kalınlaşmış tırnak plağının periyodik olarak kısmen veya tamamen debridmanını, elektrikli tırnak törpüsü, kimyasal avülsiyon (%40 üre) ve cerrahi olarak çıkarılmasını içerir.^{20, 65}

Pterijum, yaşlı hastalarda ve diyabetiklerde sıklıkla arteriyel yetmezlikle ilişkilendirilen eponişyum (arka tırnak duvarı veya kutikula) hipertrofisidir. Bölge keratotik hale geldiğinde yaşlı hastalarda ağrıya neden olabilir.⁶⁴ Vasküler yetersizlik, distal tırnak oluşunun kaybolmasına neden olabilir. Bu durumda, hipnoşyumun ve distal tırnak yatağının epitel tabakası, tırnak plağının alt yüzeyine yapışık kalır. Buna "pterijum inversum unguis" denir ve genellikle skleroderma gibi durumlarda gözlenir. Bu durum genellikle ağrılıdır ve dokuyu kesmeden tırnak kesmeyi zorlaştırır.⁶³ Tedavisinde %20 - %40 üre veya %12 amonyum laktat gibi topikal yumuşatıcılar kullanılabilir.⁶⁴

Tırnak çevresindeki periungual telanjiektaziler, diyabetik mikroanjyopatiye sekonder venöz kapil-

ler genişlemesi nedeniyle, hastaların %50 kadarında meydana gelir ve genellikle semptomsuzdur.⁵⁸ Tırnak kıvrımı kapillaroskopisi ile kıvrımlı, çaprazlaşan kapiller, avasküler bölgeler, hemoraji ve ektaziler de dahil olmak üzere karakteristik desenler gözlenebilir. Arteriyel emboliler, terminal dijital arterleri tıkayabilir ve etki alanlarından daha uzakta hemoraji ile sonuçlanabilir.⁶³ Tırnak yatağı arterlerinin etkilendiği durumlarda, splinter hemoraji olarak bilinen tırnak plağının altında görülebilen paralel uzunlamasına kanamalar oluşabilir. Diğer oluşum mekanizmaları ise kapiller duvarlara toksik hasar ve artmış kapiller fragilitedir.⁶⁶ Splinter hemoraji genellikle tekrarlayan mikrotravma ve sistemik hastalıklarla ilişkilidir. Birden fazla tırnakta lunula yakınında aniden ortaya çıkan lezyonlar, sistemik bir hastalığın işaretidir. Diyabetes mellitus, endokardit, vaskülit, glomerülonefrit, siroz, vitamim eksikliği, psöriyazis ile ilişkili olabilir.

Yaşlılarda sarı tırnaklar normal olarak oluşabileceği gibi sistemik hastalıklar ya da ilaçlara bağlı olarak da gelişebilir. Tırnaklarda sarı renk değişikliği diyabette sıklıkla görülen vasküler bozukuklar, biyokimyasal değişiklikler ve tırnak kalınlığının artmasıyla ilişkili olabilir.^{58, 63} Yavaş büyüyen bu tırnaklar, opak sarıdan sarı-yeşile doğru değişen bir renge sahiptir, kalınlaşmış ve yanlara doğru aşırı derecede kıvrılmışlardır; üzerlerinde belirgin yatay oluklar ve kabartılar bulunurken, kutikul genellikle yoktur.⁶³ Tırnaklar düşebilir, ancak benzer bir biçimde yeniden büyüyebilirler.

Lökonişi, tırnak plağında beyaz çizgiler veya alanlar şeklinde ortaya çıkabilen klinik bir bulgudur. Tırnak plağında beyaz alanların ortaya çıkması diyabette görülen damar hastalığıyla ilişkili olabilir.^{58,67} Yaşlılarda beyaz tırnaklar proksimal lunulanın bulunmadığı beyaz bant, merkezi pembe bant ve distal opak bant varlığı ile Napoliten dondurmasını andıran görünümde olabilir. Bu beyaz değişiklikler, tespit edilebilir protein, karaciğer veya böbrek anormallikleri olmadan meydana gelebilir.^{68, 69} Terry tırnakları, genellikle tüm parmak tırnaklarını etkileyen ve distal serbest kenardaki 1-2 mm'lik pembe ile kahverengimsi ince bir bant dışında tırnağın tamamında beyazlıkla kendini gösteren görünür lökonişi grubunda bir durumdur. Hepatik siroz, konjestif kalp yetmezliği, diyabetes mellitus ve malignitelerde görülebilir, ancak son zamanlarda normal yaşlanma sürecinde patolojik olmayan bir değişiklik olarak da gözlemlenmiştir.^{64, 70} Glisemik kontrol, Terry tırnaklarının normale dönmesini sağlayabilir; bu durum, tırnak kıvrımlarına kan akışının iyileşmesine bağlanmıştır.⁷¹

Nöropati

Diyabetteki nöropatik değişiklikler ağrı, sıcaklık, titreşim ve propriyoseptif duyu kayıplarına yol açar. Anestezik ayak donma tehlikesi, yanıklar ve travmaya karşı risk altındadır. Otonom nöropati, kuru cilt, egzama ve enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılıkla ilişkilendirilebilir. Tüm bu değişiklikler tırnakları olumsuz etkiler. Hissedilmeyen kronik travmalar ve diyabetik nöropati, onikşizi, onikogriroz ve artmış kırılabilirlik gibi durumların ortaya çıkmasına neden olabilir.^{58, 63} Nöropati kaynaklı anormal ayak duruşu ile tırnakların ayakkabıya sıkışması ve travma algısının azalması sonucunda tırnaklarda anormal büyüme ile onikşizi, onikogriroz, onikoliz, hasar, eğrilik ve subungual hematomlar meydana gelebilir. Onikogriroz, çoğunlukla büyük ayak tırnaklarını etkileyen, kalınlaşma, hipertrofi ve tırnak plağında kahverengi renk değişikliği olarak tanımlanır. Bu, özellikle düzenli tırnak bakımını sürdüremeyen yaşlı hastalarda sıkça görülen bir sorundur. Sıklıkla zayıf periferik dolaşım ile ilgilidir. Tırnak, genellikle travma, tırnak cerrahisi, ayak-ayakkabı uyumsuzluğu veya halluks valgus ile ilişkilendirilen enine çizgilerle birlikte "koç boynuzu" veya "istiridy" şeklinde görünür.^{57, 58}

Diğer

Batık ayak tırnakları (onikokriptozis), diyabet hastalarında özellikle belirgin bir sorun olabilir. Uzun süredir diyabeti olan yaşlı hastalar, hareket etme sorunları nedeniyle tırnaklarına bakmakta zorluk yaşayabilirler. Onikokriptozis; yaşlı hastalarda genellikle uygun olmayan kişisel bakım, yanlış tırnak kesimi, deformiteler, travma, içe kıvrılmış (pincer) tırnaklar veya ihmalin sonucu olarak ortaya çıkabilir ve basınç etkisiyle daha da artar. Bu durum, tırnak plağının bir kısmının lateral tırnak kıvrımını delmesi sonucu oluşur ve genellikle enflamasyon ile karakterizedir; granülasyon dokusuyla birlikte olabilir. Dinlenme sırasında hassasiyet ve yürürken veya parmağa basınç uygulanırken ağrı gibi belirtiler gözlenebilir.^{20, 58} ⁶⁴ Diyabet gibi ayak/ayak parmaklarında his kaybına neden olan komorbiditeleri bulunan yaşlı hastalarda, genellikle hafif düzeyde ağrı hissedilir. Bu durumda, enfeksiyon, osteomyelit veya kangren gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Onikokriptozisin konservatif tedavisi, tırnağın lateral kenarının yükseltilmesi ve topikal antibiyotik içerir. İlerlemiş durumlarda, içe batan tırnağın tam veya kısmi avülzyonu için cerrahi müdahaleler yapılabilir.²⁰

Onikomadezis, tırnak plağının tırnak yatağının proksimalinden veya matriks bölgesinden başlayıp serbest kenara doğru ilerleyen bir ayrılmasıdır. Matriks aktivitesinin durması tırnak büyümesinin durmasına neden olur ve tırnak yatağındaki bozukluk üstteki plağın ayrılmasına neden olur.⁶³ Onikomadezis, genellikle posterior tırnak kıvrımının akut inflamasyonu olan onişi ve paronişi ile ilişkilidir. Ayrıca, yüksek ateş, şiddetli travma, çeşitli dermatolojik hastalıklar, subungual hemoraji ve diyabet ile bağlantılı olabilir. Diyabetin metabolik bozuklukları bu duruma neden olabilir.⁶⁴

Tırnaktaki pitting (Rosenau çöküntüleri), tırnak plağının yüzeyindeki küçük, noktasal çöküntülerdir ve proksimal tırnak matriksindeki fokal kusurlu kornifikasyondan kaynaklanır.⁷² Pitting, psoriasis ve alopesi areata ile ilişkili en sık görülen tırnak anomalisidir. Daha nadir olarak ekzematöz dermatitler, papüloskuamöz hastalıklar, sifiliz, periferik damar hastalığı, romatolojik hastalıklar ve diyabetes mellitusta gözlenebilir. Diyabetli hastalarda çukurlar tipik olarak küçük ve krater şeklindedir.⁶⁶ Pitting yaşlılarda yapısal fizyolojik değişiklik olarak da görülebilir.⁵⁷

Kerpeten (pincer) tırnak, tırnağın uzunlamasına eksenini boyunca artan enine eğrilik ile karakterizedir ve tırnak plağının genişliğinin azalmasına ancak yüksekliğinin artmasına neden olur.⁷³ Yaşlılarda fizyolojik değişiklik olarak görülebilir.²⁶ Kerpeten tırnak sıklıkla uygun olmayan ayakkabılar, onikomikoz, psöriyazis gibi durumlar ile birlikte görülse de diyabetes mellitus, kronik renal yetmezlik, sistemik lupus eritematozus gibi sistemik hastalıklarla da nadiren ilişkilendirilmiştir.^{66, 74}

Sonuç

Diyabet en sık görülen endokrin bozukluklardan biridir; bazı saç ve tırnak bulguları diyabetle ilişkilidir. Yaşlı hastalarda saç dökülmesi ve tırnak bozuklukları sık karşılaşılan şikayetlerdir. Bu şikayetler diyabet gibi kronik hastalıklara bağlı olabilir veya diyabet gibi kronik hastalıklar ile komplike hale gelebilir. Aslında hiçbir saç ve tırnak değişikliği diyabet için gerçek anlamda patognomonik olmamasına rağmen, hastanın yaşam kalitesine büyük etkisinden dolayı, erken teşhis ve doğru yönetim temel öneme sahiptir. Diyabete bağlı saç ve tırnak bozukluklarının farkındalığı; doğru tanıya ulaşmak ve optimal tedaviyi sağlamak açısından önemlidir. İnsan nüfusu daha uzun yaşadığı için, yaşlı nüfusu giderek artmaktadır ve kronik hastalıklara bağlı saç ve tırnak bozuklukları da daha yaygın hale gelecektir.

Kaynaklar

- Lima AL, Illing T, Schliemann S, Elsner P. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus: A Review. *American journal of clinical dermatology*. Aug 2017;18(4):541-553. doi:10.1007/s40257-017-0275-z
- Jaacks LM, Siegel KR, Gujral UP, Narayan KM. Type 2 diabetes: A 21st century epidemic. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. Jun 2016;30(3):331-43. doi:10.1016/j.beem.2016.05.003
- Chentli F, Azzoug S, Mahgoun S. Diabetes mellitus in elderly. *Indian J Endocrinol Metab*. Nov-Dec 2015;19(6):744-52. doi:10.4103/2230-8210.167553
- Sloan FA, Bethel MA, Ruiz D, Jr., Shea AM, Feinglos MN. The growing burden of diabetes mellitus in the US elderly population. *Archives of internal medicine*. Jan 28 2008;168(2):192-9; discussion 199. doi:10.1001/archinternmed.2007.35
- Dawber RP. Aetiology and pathophysiology of hair loss. *Dermatologica*. 1987;175 Suppl 2:23-8. doi:10.1159/000248896
2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes care*. Jan 1 2024;47(Suppl 1):S20-s42. doi:10.2337/dc24-S002
- Miranda JJ, Taype-Rondan A, Tapia JC, Gastanadui-Gonzalez MG, Roman-Carpio R. Hair follicle characteristics as early marker of Type 2 Diabetes. *Medical hypotheses*. Oct 2016;95:39-44. doi:10.1016/j.mehy.2016.08.009
- Gauri LA, Fatima Q, Pansari AK, Saksena HC. A preliminary study of glycosylation of hair in diabetes mellitus. *Journal of the Indian Medical Association*. Sep 1994;92(9):293-5
- Nissimov J, Elchalal U, Bakala H, et al. Method for chronological recording of antigen appearance in human head-hair shafts and its use for monitoring glycation products in diabetes. *Journal of immunological methods*. Mar 30 2007;320(1-2):1-17. doi:10.1016/j.jim.2006.10.014
- Mogoş T, Bratu D, Pănuş C, Tănase I, Cheta D. Evaluation of the metabolic balance in type 2 diabetes by assay of the hair glucose. *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de médecine interne*. 2003;41(1):61-5
- Mogahed FF, Mohamed HA-R, Ahmed MH. Premature Hair Greying and Diabetes Mellitus. *Minia Journal of Medical Research*. 2023;34(3):6-10.
- Mahendiratta S, Sarma P, Kaur H, et al. Premature graying of hair: Risk factors, co-morbid conditions, pharmacotherapy and reversal—A systematic review and meta-analysis. *Dermatologic therapy*. 2020;33(6):e13990.
- Slominski A, Paus R. Melanogenesis is coupled to murine anagen: toward new concepts for the role of melanocytes and the regulation of melanogenesis in hair growth. *The Journal of investigative dermatology*. Jul 1993;101(1 Suppl):90s-97s. doi:10.1111/1523-1747.ep12362991
- Trüeb RM, Rezende HD, Dias M. A Comment on the Science of Hair Aging. *International journal of trichology*. Nov-Dec 2018;10(6):245-254. doi:10.4103/ijt.ijt_56_18
- Villani A, Ferrillo M, Fabbrocini G, Ocampo-Garza SS, Scalvenzi M, Ruggiero A. Hair Aging and Hair Disorders in Elderly Patients. *International journal of trichology*. Nov-Dec 2022;14(6):191-196. doi:10.4103/ijt.ijt_90_21
- Pandhi D, Khanna D. Premature graying of hair. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. Sep-Oct 2013;79(5):641-53. doi:10.4103/0378-6323.116733
- Kocaman SA, Çetin M, Durakoğlugil ME, et al. The degree of premature hair graying as an independent risk marker for coronary artery disease: a predictor of biological age rather than chronological age. *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology*. Sep 2012;12(6):457-63. doi:10.5152/akd.2012.150
- Van Neste D, Tobin DJ. Hair cycle and hair pigmentation: dynamic interactions and changes associated with aging. *Micron (Oxford, England : 1993)*. 2004;35(3):193-200. doi:10.1016/j.micron.2003.11.006
- Lee W-S. *Hair photoaging. Aging hair*. Springer; 2010:123-133
- Ramos-e-Silva M, Jacques CdMC, Carneiro SC. Nail and Hair disorders in the elderly. *Diagnosis of Aging Skin Diseases*. 2008:61-75.
- Zubair S, Mujtaba G. Hair-A mirror of diabetes. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2009;19(1):31-33.
- Aung TT, Shanon FFB. The Correlation between Diabetes Status and Hair Loss among Aged Women in Alor Setar Area. *SCOPUS IJPHRD CITATION SCORE*. 2019;10(7):459
- Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Marks R, Elsner P. EEMCO guidance for the assessment of hair shedding and alopecia. *Skin pharmacology and physiology*. Mar-Apr 2004;17(2):98-110. doi:10.1159/000076020
- Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A, et al. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. *The British journal of dermatology*. Jan 2011;164(1):5-15. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.10011.x
- Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. Oct 2011;9 Suppl 6:S1-57. doi:10.1111/j.1610-0379.2011.07802.x
- Maddy AJ, Tosti A. Hair and nail diseases in the mature patient. *Clinics in dermatology*. Mar-Apr 2018;36(2):159-166. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.10.007
- Olsen EA. Androgenetic alopecia. *Disorders of hair growth: diagnosis and treatment*. 1994:257-283.
- Olsen EA. Female pattern hair loss. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Sep 2001;45(3 Suppl):S70-80. doi:10.1067/mjd.2001.117426
- Matilainen V, Koskela P, Keinänen-Kiukaanniemi S. Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *Lancet (London, England)*. Sep 30 2000;356(9236):1165-6. doi:10.1016/s0140-6736(00)02763-x
- Klemp P, Peters K, Hansted B. Subcutaneous blood flow in early male pattern baldness. *The Journal of investigative dermatology*. May 1989;92(5):725-6. doi:10.1111/1523-1747.ep12721603
- Nabaie L, Kavand S, Robati RM, et al. Androgenic alopecia and insulin resistance: are they really related? *Clinical and experimental dermatology*. Aug 2009;34(6):694-7. doi:10.1111/j.1365-2230.2008.03118.x
- Goldman BE, Fisher DM, Ringle SL. Transcutaneous PO2 of the scalp in male pattern baldness: a new piece to the puzzle. *Plastic and reconstructive surgery*. May 1996;97(6):1109-16; discussion 1117. doi:10.1097/00006534-199605000-00003
- Hirsso P, Laakso M, Matilainen V, et al. Association of insulin resistance linked diseases and hair loss in elderly men. *Finnish population-based study*. *Central Eu-*

- ropean journal of public health. Jun 2006;14(2):78-81. doi:10.21101/cejph.b0045
34. Hirso P, Rajala U, Laakso M, Hiltunen L, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S. Health-related quality of life and physical well-being among a 63-year-old cohort of women with androgenetic alopecia; a Finnish population-based study. Health and quality of life outcomes. Aug 24 2005;3:49. doi:10.1186/1477-7525-3-49
 35. Matilainen V, Laakso M, Hirso P, Koskela P, Rajala U, Keinänen-Kiukaanniemi S. Hair loss, insulin resistance, and heredity in middle-aged women. A population-based study. Journal of cardiovascular risk. Jun 2003;10(3):227-31. doi:10.1097/01.hjr.0000070200.72977.c6
 36. Ekmekci TR, Ucak S, Basat O, Koslu A, Altuntas Y. The presence of insulin resistance and comparison of various insulin sensitivity indices in women with androgenetic alopecia. European journal of dermatology : EJD. Jan-Feb 2007;17(1):21-5. doi:10.1684/ejd.2007.0095
 37. Hordinsky M, Sawaya M, Roberts JL. Hair loss and hirsutism in the elderly. Clinics in geriatric medicine. Feb 2002;18(1):121-33. vii. doi:10.1016/s0749-0690(03)00038-7
 38. Hordinsky MK. Alopecia areata: pathophysiology and latest developments. Journal of cutaneous medicine and surgery. Nov 1999;3 Suppl 3:S28-30.
 39. Jabbari A, Petukhova L, Cabral RM, Clynes R, Christiano AM. Genetic basis of alopecia areata: a roadmap for translational research. Dermatologic clinics. Jan 2013;31(1):109-17. doi:10.1016/j.det.2012.08.014
 40. Shahidi-Dadras M, Bahraini N, Rajabi F, Younespour S. Patients with alopecia areata show signs of insulin resistance. Archives of dermatological research. 2019;311:529-533
 41. Chen W, Yang CC, Todorova A, et al. Hair loss in elderly women. European journal of dermatology : EJD. Mar-Apr 2010;20(2):145-51. doi:10.1684/ejd.2010.0828
 42. Salazar E, Asz-Sigall D, Vega D, Arenas R. Tinea capitis: unusual chronic presentation in an elderly woman. J Infect Dis Epidemiol. 2018;4(1):048.
 43. Aste N, Pau M, Biggio P. Tinea capitis in adults. Mycoses. Jul-Aug 1996;39(7-8):299-301. doi:10.1111/j.1439-0507.1996.tb00142.x
 44. Ouf SA, Moussa TA, Abd-Elmegeed AM, Eltahlawy SR. Dermatophytosis in special patient populations. Journal of Coastal Life Medicine. 2016;4(4):324-326
 45. Madushani T, Shafnas S, Kottahachchi J. Tinea capitis: A preliminary study in diabetic and non-diabetic patients attending the dermatology clinic in a tertiary care hospital, Sri Lanka. *Sri Lankan Journal of Infections Diseases*. 2023;13(2):E45:1-6
 46. White JM, Higgins EM, Fuller LC. Screening for asymptomatic carriage of Trichophyton tonsurans in household contacts of patients with tinea capitis: results of 209 patients from South London. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. Sep 2007;21(8):1061-4. doi:10.1111/j.1468-3083.2007.02173.x
 47. Virgili A, Zampino MR. Relapsing tinea capitis by *Microsporum canis* in an adult female renal transplant recipient. Nephron. Sep 1998;80(1):61-2. doi:10.1159/000045127
 48. Baswan S, Kasting GB, Li SK, et al. Understanding the formidable nail barrier: A review of the nail microstructure, composition and diseases. Mycoses. 2017;60(5):284-295
 49. Yaemsiri S, Hou N, Slining MM, He K. Growth rate of human fingernails and toenails in healthy American young adults. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. Apr 2010;24(4):420-3. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03426.x
 50. de Macedo GM, Nunes S, Barreto T. Skin disorders in diabetes mellitus: an epidemiology and physiopathology review. Diabetology & metabolic syndrome. 2016;8(1):63. doi:10.1186/s13098-016-0176-y
 51. Kishabongo AS, Katchunga P, Van Aken EH, et al. Glycation of nail proteins: from basic biochemical findings to a representative marker for diabetic glycation-associated target organ damage. PloS one. 2015;10(3):e0120112. doi:10.1371/journal.pone.0120112
 52. Abdullah L, Abbas O. Common nail changes and disorders in older people: Diagnosis and management. Canadian family physician Medecin de famille canadien. Feb 2011;57(2):173-81.
 53. Gupta AK, Venkataraman M, Talukder M. Onychomycosis in Older Adults: Prevalence, Diagnosis, and Management. Drugs & aging. Mar 2022;39(3):191-198. doi:10.1007/s40266-021-00917-8
 54. Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, Macdonald B, Cooper EA, Summerbell RC. Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: a multicenter canadian survey of 15,000 patients. Journal of the American Academy of Dermatology. Aug 2000;43(2 Pt 1):244-8. doi:10.1067/mjd.2000.104794
 55. Shivanna R. Management of dermatophytosis in elderly and with systemic comorbidities. Clinical Dermatology Review. 2017;1(Suppl 1):S38-S41.
 56. de Berker D. Clinical practice. Fungal nail disease. The New England journal of medicine. May 14 2009;360(20):2108-16. doi:10.1056/NEJMcip0804878
 57. Albuquer SJ, Conway J, Lipner SR. Nails in older adults. Annals of medicine. 2024;56(1):2336989.
 58. Yesudian PD, Nwabudike LC, de Berker D. Nail changes in diabetes. Clinical and experimental dermatology. 2022;47(1):9-15. doi:10.1111/ced.14859
 59. Agrawal S, Singal A, Grover C, Das S, Madhu SV. Clinico-Mycological Study of Onychomycosis in Indian Diabetic Patients. Indian dermatology online journal. Nov-Dec 2023;14(6):807-813. doi:10.4103/idoj.idoj_642_22
 60. Gupta AK, Ricci MJ. Diagnosing onychomycosis. Dermatologic clinics. Jul 2006;24(3):365-9. doi:10.1016/j.det.2006.03.008
 61. Al-Mutairi N, Eassa BI, Al-Rqobah DA. Clinical and mycologic characteristics of onychomycosis in diabetic patients. Acta dermatovenerologica Croatica : ADC. 2010;18(2):84-91
 62. Gupta AK, Humke S. The prevalence and management of onychomycosis in diabetic patients. European journal of dermatology : EJD. Jul-Aug 2000;10(5):379-84
 63. Greene RA, Scher RK. Nail changes associated with diabetes mellitus. Journal of the American Academy of Dermatology. May 1987;16(5 Pt 1):1015-21. doi:10.1016/s0190-9622(87)70131-5
 64. Helfand AE. Assessing onychial disorders in the older patient. Clinics in podiatric medicine and surgery. Jul 2003;20(3):431-42. viii. doi:10.1016/s0891-8422(03)00034-x
 65. Bartolomei FJ. Onychia. Surgical and nonsurgical treatment. Clinics in podiatric medicine and surgery. Apr 1995;12(2):215-20

66. Zaiac MN, Walker A. Nail abnormalities associated with systemic pathologies. *Clinics in dermatology*. Sep-Oct 2013;31(5):627-49. doi:10.1016/j.clindermatol.2013.06.018
67. Kessinger A, Lemon HM, Foley JF. The glucagonoma syndrome and its management. *Journal of surgical oncology*. 1977;9(5):419-24. doi:10.1002/jso.2930090502
68. Horan MA, Puxty JA, Fox RA. The white nails of old age (neapolitan nails). *Journal of the American Geriatrics Society*. Dec 1982;30(12):734-7. doi:10.1111/j.1532-5415.1982.tb03362.x
69. Baran R. The nail in the elderly. *Clinics in dermatology*. Jan-Feb 2011;29(1):54-60. doi:10.1016/j.clindermatol.2010.07.008
70. Saraya T, Ariga M, Kurai D, Takeshita N, Honda K, Goto H. Terry's nails as a part of aging. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2008;47(6):567-8. doi:10.2169/internalmedicine.47.0788
71. Masunaga M, Mizumoto J. Terry's Nails Due to Uncontrolled Diabetes Mellitus. *The American journal of medicine*. Jul 2021;134(7):e428. doi:10.1016/j.amjmed.2020.12.016
72. Adya KA, Inamadar AC, Palit A. "Pitted" lesions in dermatology. *International journal of dermatology*. Jan 2017;56(1):3-17. doi:10.1111/ijd.13358
73. Cornelius CE, 3rd, Shelley WB. Pincer nail syndrome. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. Feb 1968;96(2):321-2. doi:10.1001/archsurg.1968.01330200159034
74. Lee JI, Lee YB, Oh ST, Park HJ, Cho BK. A clinical study of 35 cases of pincer nails. *Annals of dermatology*. Nov 2011;23(4):417-23. doi:10.5021/ad.2011.23.4.417

Geriatrik Hastalarda Diyabetin Deri Bulguları

Filiz Cebeci Kahraman, Nurşad Çıfci

Yaşlı tanımı 65 yaş üstü bireyler için kullanılmaktadır. Geriatri bilimi bu bireylerin dahili hastalıkları, sosyal ve fonksiyonel yaşamları, yaşam kaliteleri, gibi konularla ilgilenmektedir. Yaşlanma ile, organ ve sistemlerde oluşan değişikliklerle, pek çok hastalığa yatkınlık artar ve bu hastalıkların seyri de gençlerden farklı olabilir.

Yaşlanma

Doğduğumuz an başlayan, zaman içerisinde yavaş ilerleyen, tüm organlarda ortaya çıkan geri döndürülemez fonksiyon kayıplarına yaşlanma denir. Yaşlanma süreci türe özeldir; intrinsik ve ekstrinsik faktörlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır. İntrensik yani içsel nedenlerle yaşlanma, spontan, doğal, fizyolojik ya da kronolojik yaşlanma olarak adlandırılabilir. Kronolojik yaşlanma her bireyde oluşan, değiştirilemez, durdurulamaz etkenlere bağlı olup bunlar; genetik, oksidatif mitokondriyal hasar, telomer kısalması gibi mutasyonlar, hormonlar, enflamasyon ve glikasyon gibi faktörlerdir. Ekstrinsik yaşlanma ise güneş maruziyeti, diyet, sigara, alkol, ilaçlar, fiziksel travmalar gibi dış faktörlere bağlıdır; her birey için maruz kalma oranı ve etkileri değişkenlik gösterir. Dış faktörler kişinin kendisini koruması ile etkileri azaltılabilen faktörlerdir. Dış faktörlerden kendisini koruyan birinin organlarındaki yaşlanma yavaşlar, korumayan bireyin ki hızlanabilir. Özetle; intrinsik yaşlanma durdurulamaz bir süreç olmasına

rağmen, ekstrinsik yaşlanma doğru yaşam tarzı ile yavaşlatılabilir ve hatta intrinsik yaşlanmayı bile geciktirebilir.

Deri Yaşlanması

Yaşlanma sürecinde tüm organlar zaman içerisinde aynı anda fonksiyon kaybına uğrar. Progressif olarak gerçekleşen yapısal ve moleküler bozulmaların neden olduğu yaşlanma, deride de fonksiyon kaybı ve görünüm değişikliklerine yol açar. Deri için kronolojik yaşlanma ve ekstrinsik yaşlanma nedenleri diğer organlardaki gibidir. Ancak ekstrinsik yaşlanmanın en sık nedeni güneş olduğu için fotoyaşlanma olarak da adlandırılmaktadır. Derideki hücrelerin her birinin yaşlanmaya cevabı farklıdır. Kronolojik yaşlanmanın ve fotoyaşlanmanın hücreler üzerindeki etkileri de farklıdır.

Kronolojik yaşlanma sonucu; deri kuru, ince, soluk ve kırışık hale gelir, epidermal hücre sayısı ve yenilenmesinin azalmasına bağlı olarak epidermis incelir, korneosit adezyonu, melanosit sayısı, dermiste tip 1 kollajen, damar yapıları, subkutan yağ dokusu ve deri ekleri azalır. Sonuçta; terleme azalır, terlemenin azalması termoregülasyonu bozar ve ısı toleransı azalır, sebase bezlerin daha az çalışmasıyla deri kuruluğu artmış olur. Ayrıca azalmış seks hormonları nedeniyle de endojen nemlenme azalmaktadır. Yaşlanma ile deride kırışıklıkların başlaması; dermal kollajen ve elastik liflerdeki azalmanın yanında, su-

bepidermal yağ hacminin ve su tutma kapasitesinin azalmasına da bağlıdır.

Fotoyaşlanma sonucu; deri kalın, kaba, lekeli hale gelir, melanositler düzensiz şekilde artar ve epidermal kalınlaşmalar meydana gelebilir, elastin fibriller parçalanır, damarlar genişler ve frajil hale gelir, sebase hiperplazi olabilir.

Yaşlanma ile deride yara iyileşmesi, immünolojik cevap, duyuşsal algılar ve D vitamini sentezi gibi fonksiyonlar da azalır. Epidermal diferansiasyonun bozulması, deri T hücrelerinin ve langerhans hücrelerinin sayısının ve sitokin yapımının azalmasıyla otoimmün hastalıklara eğilim artar. Yaş ilerledikçe oluşan immün yanıt düzensizlikleri enfeksiyon ve malignitelere eğilimi de artırmaktadır. İlaveten, langerhans hücre ve mast hücre sayısında azalma, antijen sunan T hücrelerinin uyarma kapasitesinde azalma, aşırı duyarlılık reaksiyonların da azalmaya da neden olur. Geriatrik yaş grubunda, öz bakımın bozulması, bağışıklığın azalması, ilaçlar, kronik sistemik hastalıklar ve deride yaşlılığa bağlı meydana gelen değışiklikler bir araya geldiğinde deri hastalıklarına olan eğilim de artmaktadır. Özellikle endokrin sistem hastalıklarının mukokutanöz pek çok hastalığa yatkınlığı artırdığı bilinmektedir. Bu bölümde en sık görülen endokrin hastalık olan diyabetin geriatrik yaş grubundaki deri bulgularından bahsedilecektir.

Diyabet ve Yaşlılık

Diabetes mellitus (DM), kronik hiperglisemi ile seyreden, zamanında tedavi edilmez ise tüm organ sistemlerini etkileyebilen, yaşam kalitesini azaltabilen, komplikasyonlarla seyredabilen ve en sık görülen endokrin sistem hastalığıdır. Tip 1 DM pankreastaki beta ada hücrelerinin otoimmün hasarına bağlı olarak ortaya çıkar. Pankreastan insülin üretilmediği için hastalar her gün kendilerine insülin enjeksiyonu yapmak zorunda kalırlar. Tip 2 DM'de ise insülin vardır ama hedef organlarda ona karşı direnç gelişmiştir. Ayrıca sürekli olarak insülin üretmeye çalışan pankreasın zamanla yetersiz kalmaya başlaması söz konusudur. Tip 2 DM da genetik faktörler, obezite, sedanter yaşam tarzı ve ileri yaş etiyolojide rol oynar. Geriatrik diyabetiklerin yaklaşık %90'ı tip 2 diyabetidir. Her iki tip DM hastalarında kan şekeri düzeyi yüksektir ve bu durum böbrekler, göz, kardiyovasküler sistem başta olmak üzere neredeyse bütün organlarda nöropatik ve vaskülopatik hasara neden olabilir.

Diabetes mellitus yaşlanma ile prevelansı artan bir hastalıktır. Ülkemizde 65 yaş üstü hastaların

%34.7, dünya da ise %20'si diyabetiktir. Geriatrik hastaların %20'sinde bozulmuş glukoz toleransı vardır. Ayrıca yaşlı popülasyonun %10'unda tanı konmamış diyabet olduğu düşünülmektedir. İleri yaş hasta grubunda, DM gelişimine sebep olan durumlar; özellikle genetik yatkınlığı olan hastalarda glukoz toleransının giderek bozulması, yaşlanmayla insülin salgısında azalma, insülin direnci gelişimi, yağ dokusunun artması, yaşlılarda sık görülen artrit, konjestif kalp yetmezliği ve periferik vasküler hastalıklar sonucu fiziksel aktivitenin azalması, ilaçlar, (diüretik, β bloker ve glukokortikoid) gibi birçok faktör ve bunların bir arada bulunması sayılabilir.

Geriatrik hastalarda sıkça bulunan bilişsel işlev bozukluğu, depresyon, işlevsel sakatlıklar, düşmeler ve kırıklar, çoklu ilaç kullanımı, kronik ağrı ve üriner inkontinans gibi komorbiditeler de DM komplikasyonlarının artmasına neden olur. Hastalığın ilerlemesiyle metabolik, vasküler, nöropatik ve immünolojik patolojiler nedeniyle; retinopati, nefropati, aterosklerotik damar hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Bunlar uzun dönem komplikasyonları olduğu için erken başlangıçlı ve uzun süredir var olan diyabetiklerde daha sık görülür. Yaşlı diyabetiklerde, majör alt ekstremitte amputasyonları, miyokard enfarktüsleri, görme bozuklukları, son dönem böbrek hastalığı, hiperglisemik krizlerden ölüm ve hipoglisemi nedeniyle acil servise müracaat oranları daha yüksektir. Yaşlı diyabetik hastalarda hastaneye yatış oranı ve erken ölüm riski diyabetik olmayan yaşlılara göre 5 kat daha fazladır. Bu hastalarda çoklu organ tutulumu yanında deri, saç ve tırnak bulguları da görülebilmektedir.

Diyabete Deri Bulguları

Diyabetli hastaların yaklaşık %30-70'inde deri bulguları görülür. Kronik süreçte hiperglisemiye bağlı olarak tüm dokularda olduğu gibi deride de kollajende, düzenleyici ve yapısal proteinlerde bozulmalar meydana gelir; insülin eksikliğine bağlı olarak epidermal yenilenme ve diferansiasyon bozulur. Bunların yanında diyabete bağlı olarak ortaya çıkan nöropati ve vaskülopati nedeniyle de deri bulguları oluşabilmektedir. Tip 1 DM hastalarında otoimmün mekanizmalara bağlı deri bulguları daha sık görülürken, tip 2 DM hastalarında daha çok enfeksiyöz deri bulguları ortaya çıkmaktadır. Diyabete bağlı gelişen deri bulgularının net bir sınıflaması yoktur. Bu bölümde diyabet hastalarında görülen deri hastalıkları; enfeksiyonlar, akut metabolik düzensizliklerle ilişkili

olanlar, kronik dejeneratif komplikasyonlarla ilgili olanlar, tedavi komplikasyonları ile ilgili olanlar ve bunların dışında olup DM'da sık görülen deri bulguları olmak üzere 5 grupta incelenmiştir (tablo 1).

Enfeksiyonlar

Diyabetik hasalarda hiperglisemiye bağlı metabolik ve immünolojik bozukluklar nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık artar. Bu yatkınlığı arttıran faktörler arasında, mikrosirkülasyonun bozulması, hipohidrozis, deri pH'ında yükeme ve hücresele immünitenin baskılanması yer almaktadır. Diyabete bağlı olarak oluşan hiperglisemi ve ketoasidoz nedeniyle beyaz küre hücrelerinin kemotaksisi, fagositoz ve bakterisidal etkinlikleri azalır, hücresele immünite baskılanır. Ayrıca periferik vaskülopati ve mikrosirkülasyonun bozulması da enfeksiyonlara karşı direnç azalmasına neden olur. Bu nedenlerle, diyabetik hastalarda özellikle tip 2 DM hastalarında fungal ve bakteriyel deri enfeksiyonları %20-50 gibi yüksek bir oranda görülür. Diyabette sık görülen deri enfeksiyonları 3 grupta incelenebilir.

Kandida enfeksiyonları: Kronik, tekrarlayan mukokutanöz kandidal enfeksiyonlar DM'un ilk bulgusu olarak tanı koydurucu olabilmektedir. Obezlerde ve kadınlarda kandidiazis gelişimi daha sıktır. Kandidal paronişi, erozyo interdigitale blastomiçetika, kandidal intertrigo, kandidal keilitis, balanitis ve fimozis sıklıkla diyabetin erken bulguları olarak ortaya çıkar. Serum glikoz düzeylerinin normal sınırlarda tutulması ve topikal antifungal tedavi sıklıkla yeterli olmakla birlikte, nadiren sistemik antifungal tedavi gerekebilir.

Dermatofit enfeksiyonları: Dermatofit enfeksiyonları deri ve tırnağı etkileyerek, tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris ve onikomikoz kliniğine sebep olabilir. Bu klinik tablolar özellikle diyabetik hastalarda bakteriyel enfeksiyonlar için giriş kapısı oluşturarak selülit gibi komplikasyonlara yol açabilirler. Diyabetli hastalarda; tedavisiz bırakılan onikomikozlu tırnaklar, zamanla kalınlaşıp deride bası ve irritasyona neden olabilirler.

Bakteriyel enfeksiyonlar: İmpetigo, folikülit, karbonkül, fronkül, ektima, erizipel ve selülit gibi A, B grubu streptokokkal ve stafilokoksik deri enfeksiyonları diyabetik hastalarda daha sık ve şiddetli olarak görülür. Şiddetli yumuşak doku enfeksiyonu

olan nekrotizan fasitis olgularının %10-60'ında diyabet vardır. Ayrıca, psedomanas aeruginosa'nın neden olduğu eksternal otit tablosuna da diyabette sık rastlanır. Bu enfeksiyonun selülit gibi başlayıp sonrasında kondrit, oseomyelit ve enfeksiyöz serebrite sebep olarak; özellikle diyabetiklerde fatal seyredebileceği unutulmamalıdır.

Akut Metabolik Düzensizliklere Bağlı Deri Bulguları

Erüptif Ksantomatozis: Diyabetik hastaların %0,1'inden azında, diyabet kontrolü kötü ve şilomikronemisi (trigliserit düzeyi >2000 mg/dL) olan, ailesel hipertrigliseridemi ve insülin bağımlı diyabetli hastalarda daha sık görülür. Patogenezinde insülin varlığıyla çalışan lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması ve buna bağlı olarak lipoproteinlerin metabolize olamayarak birikmesi rol oynar. Biriken lipoproteinler makrofajlar tarafından fagosite edilerek lipid yüklü büyük yapılar olarak derimde toplanır ve erüptif ksantomlara yol açarlar. Klinik olarak 1-2 mm çapında, eritemli bir halo ile çevrili, asemptomatik veya kaşıntılı, aniden ortaya çıkan, genellikle ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde gözlenen, köbner pozitif, çok sayıda sarı papüller ile karakterizedir. Hiperlipidemi ve hipergliseminin kontrolü ile düzelebilir.

Deride sarı renk değişikliği (karotenozis): Diyabetik hastaların %2-10'unda, özellikle yaşlılarda görülmektedir. Patogenezi tartışmalıdır, yüksek serum karoten seviyesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Avuç içi, ayak tabanları ve nazolabial katlantıda karoten depolanmasına bağlı olarak diffüz, portakal sarısı renk değişikliği izlenebilir. Sklera sarılığı olmadığı için hiperbilüribinemiye bağlı sarılıktan kolay ayırt edilir.

3. Diyabetin Kronik Dejeneratif Komplikasyonlarına Bağlı Deri Bulguları

Diyabetin kronik dejeneratif komplikasyonları mikroanjyopati ve nöropati olup, deri bulgularının büyük kısmı mikroanjyopatiye bağlı olarak gelişmektedir; bu deri bulguları aşağıda tartışılmıştır.

Diyabetik dermopati: Diabetes mellitusun en sık görülen deri bulgusudur. Pretibial noktalanma (shin spots) olarak ta adlandırılmaktadır. Diyabetik

hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Bacaklarda, pretibial alanda, bilateral, simetrik olmayan, oval, kırmızı-kahverengi papüller halinde başlayıp, ortası atrofik pigmente plaklar haline gelen, asemptomatik lekeler şeklinde ortaya çıkarlar. Dört ya da daha fazla tipik lezyonun varlığı diyabet için karakteristik kabul edilir. Tekrar edicidir, kendiliğinden iyileşir, bazen ülserleşerek, skar bırakırlar. 50 yaşın üstünde ve uzun süredir diyabeti bulunan erkek hastalarda daha sık görülür. Etiyopatogenezi aydınlatılmamıştır; çoğunlukla mikroanjyopati ile beraberdir, travma veya enfeksiyonlar ile tetiklendiği düşünülmektedir. Lezyonlar diyabete spesifik değildir. Diyabetik dermatosisi olan hastalarda; retinopati, nefropati, nöropati gibi diyabetin organ komplikasyonlarının görülme sıklığının da yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayırıcı tanıda nörotik ekskoriyasyon, papülonekrotik tüberkülid, purpurik dermatozlar ve staz dermatiti akıld tutulmalıdır. Travma ve sekonder enfeksiyonlardan korunma dışında spesifik bir tedavisi yoktur.

Büllozis Diyabetikorum: Büllöz lezyonlar diyabetik hastaların yaklaşık %0,5-2'inde görülür. Diyabetin en özgün bulgularındandır. Patogenezi bilinmemekle birlikte immünolojik mekanizmaların ve periferik nöropatinin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Büller intra veya subepidermal ayrışma sonucu olur. Genellikle tibial bölge ve ayak dorsal ve lateral kenarlarında steril sıvı içeren, spontan oluşan, ağrısız gergin büller ile karakterizedir. Boyutları birkaç mm ile cm arasında değişebilir. Büller, travma ya da enfeksiyon kaynaklı değildir. Kolay açılır ve erode olurlar skar bırakmadan 1-2 haftada iyileşir, nadiren atrofik skar bırakabilirler. Diyabetik büllerin etrafı sıklıkla inflame görünümde değildir. Tedavide sekonder enfeksiyonlardan korunmak için topikal antibiyotikler kullanılabilir ve rahatsızlık veren lezyonlar aspire edilebilir.

Diyabetik Kalın Deri: Deri kalınlaşması DM hastalarında sıklıkla görülen ve yaşla artabilen bir durumdur. Non enzimatik glukolizasyon nedeniyle oluşan ileri glukasyon son ürünleri, mikroanjyopati ve nöropati kalın deri etiyoagenezinde rol oynayabilir. Diyabetik kalın deri, bazen yalnızca ultrason ölçümüyle tespit edilebilecek kadar hafif seyirli ve asemptomatik olabilirken, bazen gözle görülebilecek kadar şiddetli klinik tablolara yol açabilmektedir. Diyabetik hastalarda subklinik jeneralize cilt kalınlaşması, en sık görülen cilt kalınlaşması türüdür ve tanısı ultrason ölçümü ile konulabilir. Ayrıca eller

ve ayaklarda mumsu ve ödemli görünüm ile karakterize, asemptomatik olan veya duyu kaybının eşlik ettiği deri kalınlaşmaları da karşımıza çıkabilir. Deri kalınlaşması nedeniyle diyabette görebileceğimiz diğer tipik klinik tablolar ise şunlardır;

a) *Diyabetik el sendromu:* Diyabetik hastalarda üst ekstremitelerde ellerin etkilendiği bir tablodur, hastalarda %8-50 arasında değişen oranlarda görülür. Deri ile birlikte kas-iskelet sistemi de etkilenir. Ellerde, vasküler yapıda, kaslarda, eklem kapsülünde, subkutan dokuda ve deride meydana gelen multifaktöriyel değişiklikler rol oynar. Klinik olarak akrall bölgelerde simetrik olarak başlayan, deride yavaş yavaş gelişen, ağrısız sertleşme, kalınlaşma ve mumsu görünüm vardır. Ellerde, özellikle parmakların dorsumu, proksimal interfalangeal ve metakarpofalangeal eklemlerin etkilenmesi sonucu sklerodaktili ve skleroderma benzeri bulgular ortaya çıkar. Tipik olarak beşinci parmakta başlayan eklem tutulumu daha sonra diğer parmaklara da yayılır. Şiddetli durumlarda ellerden kollara kadar yayılabilir. İleri olgularda her iki el palmar yüzünün birbirine sıkıca bastırılmasına rağmen el ayasında ve eklem aralarında boşluklar kalır ki bu durum 'du' (prayer) işareti olarak adlandırılır. Skleroderma benzeri cilt değişikliklerinin, özellikle tip 1 diyabeti olan hastalarda nefropati ve retinopati gelişme riskinin bir habercisi olabileceği bildirilmektedir.

b) *Sklerödem diyabetikorum (skleroma adultorum Buschke):* Hızlı başlangıçlı, kronik ve ilerleyici bir cilt kalınlaşmasıdır. Uzun süreli diyabeti olan hastalarda daha sıktır ve diyabetik hastaların %2,5-14'ünde izlenir. Ancak sklerödem olan hastaların %50'sinden fazlasında diyabet olduğu tespit edilmiştir. Diyabetin tipinin ve hastanın yaşının görülme oranını etkileyip etkilemediği konusu net değildir; kadınlarda daha sıktır. Kollajenin enzimatik olmayan glikozilasyonu, artmış fibroblast ve kollajen üretimi veya kollajen yıkımındaki azalmanın etiyoagenezde rol alabileceği bildirilmektedir. Nitekim histopatolojik incelemelerde ödem veya skleroz olmaksızın, kollajende artış, kollajen yapısında bozulma, retiküler dermiste kalınlaşma ve müsinoz infiltrasyon görülmektedir. Klinik olarak, sırtta, boyunda, omuzlarda, gövde üst kısmında, bazen kollarda ve ellerde, simetrik ve yaygın olan, giderek artan deri kalınlaşması, skleroz, eritem, basmak-

la çukurlaşmayan ödem, indurasyon, portakal kabağı görünümü, artmış hassasiyet izlenebilir. Yüz, göğüs, karın, kalça ve uyluk da etkilenebilir, ancak distal ekstremiteler klasik olarak korunur. Etkilenen alanlar bazen asemptomatiktir ancak ağır durumlarda duyu kaybı ve eklem mobilite kısıtlılığı gözlenebilir. Skleroderma, skleromik-södem, selülit ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Bu tablo özellikle vasküler komplikasyonların bulunduğu, obez diyabetiklerde daha sık görülmektedir. Diyabetin süresi arttıkça ve mikroanjyopati komplikasyonu eklendikçe bu bulgunun oluşma riski de artar. Kesin bir tedavisi yoktur, diyabete eşlik eden sklerödem diyabetikorum kalıcı ve ilerleyicidir. İyi glisemik kontrolle oluşumun önlenileceği konusu tartışmalıdır. PUVA, intravenöz immünoğlobulin, pulse siklofosfamid, sistemik steroid, siklosporin, elektron ışın tedavileri ve hareket kısıtlılıkları için fizik tedavi gibi yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılmaktadır.

- c) *Dupuytren kontraktürü*: Palmar fasyada fibroproliferatif bir bozukluğa bağlı gelişen, kalıcı ve progressif kalınlaşma ve sertleşmedir. Diyabetik hastalarda glikasyon son ürünlerinin birikimiyle ilgili olabileceği düşünülmekte birlikte nörovasküler hasara bağlı olabileceği de bildirilmektedir. Palmar cildin çukurlaşması ve kalınlaşması en erken belirtidir. Sonrasında cilt veya fasyaya lokalize ağrısız sert bir nodül oluşur. Nodül zaman içerisinde korda dönüşür, ve kasılarak metakarpofalangeal (MKF) eklem ve proksimal interfalangeal (PİP) eklemden ilerleyici fleksiyon kontraktürüne yol açar. En sık yüzük ve küçük parmaklar etkilendir. Başlangıçta fizik tedavi ve intralezyonel kortikosteroidler faydalı olabilirken, ilerlemiş olgularda tek etkili tedavi cerrahidir.

Rubeozis Fasiei Diyabetikorum (RFD): Diyabetin sebep olduğu vasküler hasara bağlı olarak ortaya çıkar. Diyabetik hastalarda yüzdeki mikrosirkülasyonun bozulması sonucu, yüzeysel damarlarda genişleme meydana gelir ve yüzde diffüz, kalıcı eritem şeklinde karşımıza çıkar. Özellikle açık tenli kişilerde dikkat çekici olup tanıda yardımcı olabilir. Diyabetik hastaların yaklaşık %3-59'unda görülmektedir. Kötü glisemik kontrole bağlıdır, retinopati gibi diğer organlardaki diyabetik mikroanjyopatik komplikasyonların habercisi olabilen bir tablodur. Klinik tablo kan glukoz düzeyinin regülasyonu ile düzelmektedir. Vazodilatasyon yapan alkol ve kafeinden kaçınılmalı

ve güneşten koruyucular kullanılmalıdır. Rubeozis ayrıca boyun ve üst ekstremitelerde de görülebilir, diyet ile kontrol altında tutulabilir.

Pigmente Purpurik Dermatoz (PPD): Yaşlı diyabetiklerde, mikroanjyopatili, nefropatili, retinopatili hastalarda daha sık görülür ve diyabetik dermopatiye eşlik eder. Bacakların pretibial bölgelerinde, ayak sırtında, basmakla solmayan kahverengi-bakır-bronz renkli lekeler şeklinde görülür. Lezyonlar genellikle asemptomatiktir, bazen kaşıntı eşlik edebilir.

Diyabetik Ayak Ülserleri: Hastalarda morbidite, mortalite ve hastaneye yatış oranını artıran ve yaşam kalitesini azaltan bir klinik tablodur. Tip 1 DM hastalarında biraz daha yaygındır. Diyabetik hastaların %15-25'inde gözlenen ayak ülserleri, ağrısız derin enfeksiyonlar ve amputasyona neden olabileceğinden oldukça önemlidir. Patogenezinde otonom, motor, duyuşal nöropati, mikro ve makroanjyopati, retinopati, bozulmuş yara iyileşmesi ve enfeksiyonlar rol oynamaktadır. Duyuşal nöropati nedeniyle deriye zarar veren durumların algılanması bozulur; yaralanma, yanık, enfeksiyon gibi durumlar ilerleyene kadar fark edilmeyebilir. Motor nöropatiye bağlı olarak gelişen basma ve yürüyüş bozuklukları nedeniyle yeni basınç noktaları oluşur, ayak deformiteleri gelişir, nasırlar ve "mal perforans" denilen ağrısız ülserler gelişir. Ayrıca otonom sinir liflerinin hasar görmesi terlemenin azalmasına neden olur, bu da derinin kurummasına, çatlaklara ve ikincil enfeksiyonlara zemin oluşturur. Nöropatinin yanı sıra, periferik damarlarda mikroanjyopati ve arteriyel ateroskleroz nedeniyle periferik iskemi ve ülser gelişimi kolaylaşır. Anjiyopatinin alt ekstremitelerdeki diğer bulguları deride soğukluk, kıl kaybı, parlaklık, atrofi ve gece ağrısıdır. Bunlara ilaveten; hiperglisemiye bağlı olarak artmış inflamatuvar yanıt nedeniyle ülserlerin iyileşmesi yavaşlar. Retinopatiye bağlı görme bozulduğundan kaynaklanan mikrotravmalar ve oluşan lezyonların farkındalığının azalması da ayak ülserlerinin gelişimine katkıda bulunur. Kontrol edilmeyen hiperglisemi, dengesiz beslenme, kötü hijyen ve yetersiz ayak bakımı da klinik seyri olumsuz etkiler. Sekonder enfeksiyonlar nedeniyle, gangren, osteomyelit ve alt ekstremitte amputasyonları gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir.

Ayak ülserlerinin oluşumunu önlemek için, sıkı hijyen önlemleri, plantar basıncı azaltan yumuşak ortopedik ayakkabı kullanımı ve günlük ayak muayenesi önemlidir. Tedavi için debridman, pansuman-

lar, enfeksiyon kontrolü, dolaşımın düzenlenmesi, hidrojel, hiperbarik oksijen, topikal büyüme faktörleri, deri greftleri faydalı olabilmektedir.

Erizipel benzeri eritem/akral eritem: Küçük damarların okluziv hastalığına bağlı gelişen, el ve ayakta erizipel benzeri eritemdir. Eritromelalji olarak da adlandırılabilir. Alt ekstremitelerde, çoğunlukla da ayaklarda kızarıklık, sıcaklık ve yanıcı ağrıya kendini gösterir. Eritromelalji hastalarında egzersiz veya ısıya maruz kalma ile semptomlar kötüleşebilir ve soğutma ile düzelebilir.

Akral kuru gangren: Büyük damar vaskülopatisi ile ilgilidir ve özellikle ayak parmak uçlarında nekroz ile karakterizedir. Kuru gangren genellikle zayıf doku perfüzyonuna bağlı görülürken yaş gangren ülserlerin enfeksiyonu sonucu oluşmaktadır ve acil cerrahi müdahale gerektirir.

Kalsiflaksi: Küçük ve orta boy damar vaskülit, kalsifikasyon ve trombozla ilişkili ilerleyici kutanöz nekroza bağlı ülserlerdir. Diyabetik nefropati gelişen diyaliz hastalarında görülebilir. Alt ekstremitelerde, karın, kalça, genital bölgede, endüre, ağrılı, nekrotik ülserler şeklinde karşımıza çıkabilir.

Diyabette Sık Görülen Diğer Deri Hastalıkları

Nekrobiyozis Lipoidika Diyabetikorum (NLD): Diyabetik hastalarda %0,3-1,6'sında görülen, diyabet için son derece spesifik olan kronik granümatöz bir deri hastalığıdır. NLD olan hastaların yaklaşık %25'inde diyabet bulunmaktadır. Tip 1 diyabet bulunan hastalarda 3. dekada tip 2 diyabet hastalarında ise 4. ve 5. dekadlarda ortaya çıkar ve kadınlarda 3 kat daha sık görülür. Hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, sigara kullanımı, tiroid fonksiyon bozukluğu, böbrek hastalığı gibi durumlarda oluşum riski artar. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, mikroanjyopati, dermal kollajende ve subkutan yağ dokusunda dejenerasyon ve nötrofil kemotaksisi, dermiste granümatöz reaksiyon sonucu oluştuğu bildirilmektedir. Diyabetin şiddetiyle ilişkili değildir. Karakteristik lezyonlar pretibial bölgede ve daha az sıklıkla da ön kollarda, kafa derisinde, yüz veya karın bölgesinde görülürler. Lezyonlar eritemli papüller şeklinde başlar ve zamanla bunlar birleşerek ve genişleyerek, ortası atrofik, sarı-kahverengi çevresi morumsu-kırmızı olan ve üzerinde telenjektaziler bulunan geniş plaklara dönüşürler. Genellikle

asemptomatiktirler; bazen kaşıntı, hipoestezi veya ülserasyon meydana geldiğinde ağrı olabilir. Travma sonrası lezyonlarda ülserasyon, kanama ve enfeksiyon görülmesi nedeniyle travmadan korunma önem taşır. Üzerinde ülser geliştiğinde skuamöz hücreli karsinom gelişme ihtimali de akla gelmelidir. Tedavi genellikle konservatiftir. Topikal, intralezyonel ve sistemik steroidler, kalsinörin inhibitörleri, TNF-alfa inhibitörleri, pentoksifilin, sentetik antimalaryaller, PUVA, aspirin, dipiridamol, pentoksifilin ve deri greftlerinin etkili olduğu bilinmektedir. Ülsere lezyonlar için lokal yara bakımı önemlidir. Olguların yaklaşık %15'inde lezyonlar 6-12 yıl içinde spontan gerileyebilirler.

Dissemine Granüloma Annülar (DGA): Granüloma anülarinin çeşitli formları vardır; dissemine olan tipinin diyabete eşlik ettiği bilinmektedir. Özellikle erkeklerde ve tip 1 diyabette ve ileri yaş grubunda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Diyabete spesifik bir bulgu olmamakla birlikte DGA hastalarının yaklaşık %10-15'inde Diyabet tespit edilmiştir. Etiyopatogeneze geç tip hipersensitivitenin neden olduğu granümatöz reaksiyon sorumlu tutulmaktadır. Klinik olarak, ekstremitelerde ve gövdede, simetrik yerleşimli, deri renginde veya eritemli, 1-2 mm çapında, asemptomatik veya hafif kaşıntılı, kubbe şeklindeki papüllerle başlar. Lezyonlar zamanla ortadan iyileşip periferde doğru genişleyerek çevresi eritemli-mor, kabarık, ortası normal deri şeklinde anüler plaklara dönüşürler. Aylar içerisinde çapta büyüme devam edebilir ve hastalık süresi değişkenlik gösterir. Bazı lezyonlar kendiliğinden skatris bırakmadan iyileşirken diğerleri uzun yıllar tekrar edebilir. Bazen postinflamatuar hipo-hiperpigmentasyon bırakabilirler. Histolojik olarak nekrotik kollajen ve musini çevreleyen dermal granümatöz inflamasyon vardır. Nekrobiyozis lipoidikadan ayırt edici bulguları, epidermal atrofi olmaması, plazma hücresi olmaması ve musin varlığıdır. Tedavide topikal, intralezyonel veya sistemik kortikosteroidler, antimalaryeller, retinoidler (isotretinoin), dapson, siklosporin, PUVA, kalsinörin inhibitörleri ve kriyoterapinin etkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır.

Akantozis Nigrikans (AN): Diyabetin klasik dermatolojik bulgusudur. Özellikle tip 2 diyabete eşlik etmektedir. Her yaş grubunda ve her iki cinsiyette benzer oranlarda görülmektedir. Hastalığın patogenezinde, insülin direncine bağlı olarak dolaşımda artmış olan insülinin, insülin benzeri büyüme faktör

reseptörlerine bağlanarak keratinositler ve dermal fibroblastların çoğalmasını stimüle etmesi rol oynamaktadır. Hiperpigmentasyonun nedeni melanin değil hiperkeratozdur ama koyu ten rengi olan hastalarda daha sık görülmektedir. Klasik olarak kıvrım bölgelerinde, simetrik yerleşimli lezyonlarla karakterizedir. Aksilla, boyun, kasık, umbilical bölge, areola, göğüs altı, eller, popliteal ve antekubital fossadaki deri kıvrımlarında, asemptomatik, diffüz, hiperpigmente ve kadifemsi plaklarla karakterize bir dermatozdur. Selim seyirli tedaviye iyi yanıt veren bir bulgudur. Egzersiz, kilo verme, diyabetin kontrolü, oral antidiyabetikler ile insülin direncinin azaltılması yararlı olabilir. Topikal retinoik asit ve salisilik asit etkili olabilir. Sistemik retinoidler akantozis nigrikans lezyonlarında düzelme sağlayabilir ancak ilacın kesilmesiyle nüks sıkıdır.

Edinsel Perforan Dermatozlar (EPD): Genellikle nefropati nedeniyle kronik böbrek yetmezliği gelişmiş tip 1 ya da tip 2 DM hastalarında görülür. Uzun süreli diyabetin bir komplikasyonudur ve prurigo nodularis'in bir alt tipi olarak kabul edilir. EPD hastalarının yaklaşık %15'inde diyabet olduğu bildirilmektedir. Patogeneizde kronik kaşınmaya bağlı tekrarlayan yüzeysel travma sonucu, dermal bağ dokunun (kollajen ve elastin) transepidermal kaybı söz konusudur. Sıklıkla bacaklarda, ekstremitelerin ekstansör yüzünde, bazen yüz ve gövdede yerleşen 2-10 mm çapında ortasında keratotik tıkaç bulunan kaşıntılı papüller ve bunların birleşmesiyle oluşan plaklar şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Köbner pozitif bir dermatoz olduğundan kaşındıkça artmaktadır. Lezyonlar kroniktir ancak travma ve kaşımadan sakınma ile aylar içerisinde gerileyebilir. Tedavide esas olan diyabetin kontrol altında tutulması ve kaşıntının semptomatik tedavisidir.

Vitiligo: Otoimmün melanosit yıkımı sonucu oluşan bir hastalıktır. Diyabetik hastaların %1-7'sinde görülmektedir. Otoimmün bir hastalık olan vitiligo özellikle, tip 1 DM'de sık görülmektedir. Tüm vücutta olabilen depigmente makül ve yamalar şeklinde görülebilir.

Akrokordon: Yumuşak, saplı, benign, pseudotümör oluşturmalarıdır; sıklıkla bozulmuş glukoz metabolizması ile ilgilidir, insülin aşırı uyarımın bağlı keratinosit proliferasyonu nedeniyle oluşur. Akrokordon bulunan hastaların %75'inde diyabet olduğu bildirilmektedir. Deri rengindedirler, aksilla, boyun

gibi kıvrım bölgelerinde, değişik boyutlarda tek tek veya gruplar halinde çok sayıda olabilirler. Bazen AN lezyonları üzerinde de gelişirler. Sadece kozmetik bir sorun oluştururlar.

Generalize pruritus: Diyabetik hastalarda oldukça sıkıdır. Diyabete sekonder sempatik sinir disfonksiyonu ve terlemede azalma sonucu oluşan hipohidros ve kserosis kaşıntının nedeni olabilir. Ayrıca duyuşal C fibrillerinde ortaya çıkan diyabetik polinöropati nedeniyle de kaşıntı oluşabilir. Bunların dışında başta deri enfeksiyonları olmak üzere diyabete sekonder gelişen diğer deri hastalıkları da kaşıntı belirtisiyle karşımıza çıkabilir. Yaş, hastalık süresi, diyabetik periferik nöropati, diyabetik retinopati, diyabetik kronik böbrek hastalığı ve kötü glisemik kontrol ile artan bir bulgudur. Kafa derisi, ayak bilekleri, ayaklar ve gövdede sıklıkla görülebilir. Klinik olarak, ekso-rasyon, eritemli papül ve nodüllerin izlendiği prurigo lezyonları görülebilir.

Anogenital pruritus: Kandida ve dermatofit enfeksiyonlarına sekonder, duyuşal nöropati ve bazı antidiyabetik ilaçlar nedeniyle oluşabilir. Tedavide topikal antifungaller ve topikal antipruritik ajanlar kullanılabilir.

Kserozis (kuru deri): Diabette sık görülen deri bulguları arasındadır; hastalarının yaklaşık %40'ında görülmektedir. Kserozun etiopatogenezi multifaktoriyeldir. Diyabetik deride, bozulmuş insülin sinyali nedeniyle yağ bezlerinden sebum ve trigliserit üretiminde azalma ve korneosit adhezyonu nedeniyle epidermal hidrasyonda bozulma kserosis nedeni olabilir. Bunlarla birlikte otonomik nöropatiye bağlı hipohidrozinin, mikroanjyopatinin ve nefropatinin patogeneizde rol oynayabileceği bildirilmektedir. Deride pullanma, çatlama ve pürüzlü görünüm vardır. Kaşıntıya neden olabilir, deri enfeksiyonlarına eğilimi artırabilir. Tedavide nemlendirme ve deri hijyeni çok önemlidir.

Lichen Planus (LP): Kronik, otoimmün, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalarının yaklaşık %25 inde diyabet olduğu bildirilmiştir. Klinik olarak, özellikle el ve ayak bileği yerleşimli, eritemli, poligonal, kaşıntılı papüllerle karakterizedir. Papüllerin üzerinde beyaz parlak çizgiler (Wickham striae) tipiktir.

Hidradenitis Suppurativa (HS): Koltuk altı veya kasık gibi kıvrım bölgelerinde yerleşen iltihaplı no-

düller ve apseler, sinüs ağzları, skarlarla karakterize kronik, relapslarla seyreden inflamatuvar bir durumdur. Bu lezyonlar sıklıkla ağrılı ve kötü kokuludur. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında HS hastalarında diyabet üç kat daha sık görülür. Bu nedenle HS hastalarının diyabet açısından taranması önerilir.

Diyabet Tedavisine Sekonder Gelişen Deri Hastalıkları

İnsülin enjeksiyonuna bağlı gelişen deri lezyonları

- a) *Lipohipertrofi*: İnsülinin en sık görülen lokal yan etkisidir. İnsülinin adipositleri aktive etmesi nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Sürekli aynı bölgeye uygulanan ve tekrarlanan insülin enjeksiyonlarına bağlı olarak subkutan yağ dokusunda lokalize adiposit hipertrofisi oluşur. Klinik olarak lipom benzeri yumuşak nodüller şeklinde görülmürler. Bu alanlardan insülin absorpsiyonu azalır ve kan şekeri kontrolünde sorunlara yol açar. Erkek hastalarda daha sıktır.
- b) *Lipoatrofi*: İnsüline bağlı lipoatrofi enjeksiyon alanında yağ dokusu kaybıyla karakterize kozmetik sorun oluşturan bir deri bulgusudur. Patogenezinde immünolojik reaksiyonlar sorumlu tutulmaktadır. Kadın hastalarda daha sıktır. Modern saflaştırılmış insülin formları geliştirildikten sonra görülme sıklığı azalmıştır.
- c) *İnsülin enjeksiyon bölgesinde ürtiker*: Enjeksiyon yerinde eritem, kaşıntılı papüller, ürtikeryal plaklar şeklindedir.
- d) *İnsülin enjeksiyona bağlı lokal kalsifikasyon*: Nadir bir komplikasyondur. Lipodistrofi ve tekrarlayan apseler nedeniyle oluşabilir. Klinik olarak enjeksiyon bölgesinde, fikse, üzerinde skar bulunan, düzensiz şekilli sert kitle görülür.
- e) *Lokalize akantozis nigrikans*: Enjeksiyon bölgesinde kahverngi kadifemsi plak olarak karşımıza çıkar. AN gelişimine epidermal keratinositlerde büyümeyi uyaran insülin benzeri büyüme faktörü 1'in aktivasyonu neden olur. Genellikle kıvrım bölgelerinde de AN lezyonları olan hastalarda görülür.
- f) *İnsüline bağlı sistemik allerjik reaksiyonlar*: Subkutan insüline karşı allerjik reaksiyonlar nadirdir; sistemik allerjik reaksiyonlar hastaların yalnızca %0,01'inde meydana gelir. İnsülin enjeksiyonuna karşı allerjik reaksiyonlar ani (bir saat içinde) veya gecikmiş (bir gün içinde) olabilir ve lokalize veya sistemik semptomlarla ortaya çıkabilir. Bu

reaksiyonlar insüline veya İnsülin içeren ilaçların yapısında bulunan diğer katkı maddelerine karşı birinci tip aşırı duyarlılık reaksiyonundan kaynaklanabilir. Sistemik ürtiker ve serum hastalığı benzeri reaksiyonlara neden olabilmektedir.

- g) *Diğer*: lokalize pruritus, indurasyon, eritem, ke-loid, apse, noduler amilodiz bildirilmiştir.

Oral antidiyabetiklere bağlı reaksiyonlar

Oral antidiyabetik ilaçlar dört gruptur; insülin salgılatıcılar, insüline duyarlılığı artırıcılar, glikozun emilimini yavaşlatanlar ve insülin sekresyonunu stimüle eden yeni jenerasyon inkretinler.

Oral antidiyabetik ajanlara bağlı olarak çok çeşitli ilaç reaksiyonları bildirilmiştir. Birinci jenerasyon sulfanilüre grubu antidiyabetikler (tolazamid, tolbutamide, chlorpropamide) tedavinin ilk aylarında makulopapüler döküntü, generalize eritem, ürtiker ve fotosensitivite yapabilir. Bu yan etki zamanla kaybolabilir. İkinci jenerasyon sulfanilüre grubu ilaçların (glibenklamid, glipizid, glimepirid, gliklazid) yan etkileri daha azdır.

Pruritus, ürtiker, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, nadiren büllöz pemfigoid/pemfigus vulgaris, eritema nodosum, anjiyoödem, morbiliform döküntü, lökositoklastik vaskülit, likenoid erüpsiyon, klorpropamid alkol flush'i, generalize ekzantamatöz püstülöz, büllöz pemfigoid, psoriasis lezyonlarında artış, genital fungal enfeksiyonlar ve Fournier's gangreni oral antidiyabetikler bağlı gelişebilecek diğer deri reaksiyonlarıdır.

Yaşlı Diyabetik Hastalardaki Deri Bulgularının Önemi

Geriatrik yaş grubunda diyabete bağlı mikrovasküler-makrovasküler komplikasyonlar, nöropati ve retinopati gelişme riski daha yüksektir. Hipovolemi, glomerüler filtrasyonunda azalma, prerenal azotemi, bozulmuş lökosit fonksiyonları gibi yaşlılığa bağlı fizyolojik değişiklikler ve hiperglisemiye bağlı komplikasyonlar bir araya geldiğinde yaşlılarda, diyabetin yönetimi zorlaşır. Geriatrik hastalarda sıkça bulunan bilişsel işlev bozukluğu, depresyon, işlevsel sakatlıklar, düşmeler ve kırıklar, çoklu ilaç kullanımı, kronik ağrı ve üriner inkontinans gibi komorbiditeler de diyabet komplikasyonlarının gelişimine neden olur.

Metabolik deri bulgusu olan sarı renk değişikliğinin daha çok yaşlı diyabetiklerde görüldüğü bildirilmektedir. Yaş ilerledikçe artış gösteren deri bul-

guları; diyabetik dermopati, büllöz diyabetikorum, pigmente purpurik dermatoz, sklerödem, diyabetik ayak ülserleri, dissemine granuloza annularedir. Yaşlı DM hastalarında sık karşılaşılan diğer deri bulguları ise; generalize pruritus ve prurigo, kserosis, egzema ve ilaç reaksiyonlarıdır. Ayrıca geriatrik hasta grubunda deri bakımının, epidermal yenilenmenin ve immünolojik fonksiyonların azalması nedeniyle bakteriyel ve fungal deri enfeksiyonlarında artış olabileceği de unutulmamalıdır. Yaşlı hastalarda diyabetin deri bulguları, sistemik tutulumların erken habercisi olabilir.

Kaynaklar

1. Kerns ML, Chien AL, Kang S. Skin Aging. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS. eds. Fitzpatrick's Dermatology, 9e. McGraw-Hill Education; 2019.
2. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S, Voorhees JJ. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol.* 2002;138:1462-70.
3. Norman RA. Geriatric Dermatology. *Dermatol Ther* 2003; 16(3), 260-268.
4. Schneider JB, Norman RA. Cutaneous manifestations of endocrine-metabolic disease and nutritional deficiency in the elderly. *Dermatol Clin.* 2004; 22: 23-31
5. Schachtel A, Kalus A. Diabetes and Other Endocrine Diseases. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS. eds. Fitzpatrick's Dermatology, 9e. McGraw-Hill Education; 2019.
6. Gkogkolou P, Böhm M. advanced glycation end products: Key players in skin aging? *Dermato Endocrinol.* 2012;4:259-70.
7. Nair PA, Vora R. Association of systemic diseases with cutaneous dermatosis in elderly population: preliminary observation at a rural tertiary care centre. *J Family Med Prim Care.* 2015; 4: 74-8.
8. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincceg N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013; 28(2):169-80.
9. Văță D, Stanciu DE, Temelie-Olinici D, Porumb-Andrese E, Tarcău BM, Grecu VB, Gheucă-Solovăstru L. Cutaneous Manifestations Associated with Diabetes Mellitus-A Retrospective Study. *Diseases.* 2023; 18;11(3):106
10. Buyukaydin et al. Geriatrik Diabetes Mellitus Olgularında Kan Şekerini Regülasyon Durumu ve Tedavi Yaklaşımları. *Journal of Geriatric Science.* 2018; 1: 96-103.
11. Labib A, Rosen J, Yosipovitch G. Skin Manifestations of Diabetes Mellitus. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hoffland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trence DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. 2022
12. Tseng HW, Ger LP, Liang CK, Liou HH, Lam HC. High prevalence of cutaneous manifestations in the elderly with diabetes mellitus: an institution-based cross-sectional study in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29(8):1631-5
13. Stingeni L, Tramontana M, Cordera L, Castello M, Parodi A; Italian Diabetix Group; Xerosis in Patients with Type 2 Diabetes: An Italian Multicentre Study. *Acta Derm Venereol.* 2021; 101: adv00577.
14. Hattem SV, Bootsma AH, Thio HB. Skin manifestations of diabetes. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine.* 2008; 75: 772-787.
15. David P, Singh S, Ankar R. A Comprehensive Overview of Skin Complications in Diabetes and Their Prevention. *Cureus.* 2023;15(5):e38961.
16. Otero Rey, E.M, Yáñez-Busto A et al. Lichen planus and diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2019; 25: 1253-1264.
17. Bui, T, Silva-Hirschberg, C, Torres, J, Armstrong, A.W. Hidradenitis suppurativa and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78: 395-402.
18. Ramdas S, Ramdas A, Ambroise M. Insulin injection site dystrophic calcification with fat necrosis: a case report of an uncommon adverse effect. *J Family Med Prim Care.* 2014; 3: 269-71.
19. Huang Y, Hessami-Booshehri M. Acanthosis nigricans at sites of insulin injection in a man with diabetes. *CMAJ.* 2018; 190: E1390.
20. Sawatkar GU, Dogra S, Bhadada SK, Kanwar AJ. Insulin injection: cutaneous adverse effects. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015; 19: 533-4.
21. Kalthheuner L, Kalthheuner M, Heinemann L. Lipohypertrophic Skin Changes in Patients With Diabetes: Visualization by Infrared Images. *J Diabetes Sci Technol.* 2018;12(6):1152-1158.

Melanom Dışı Deri Kanserleri: Geriatrik Hastalarda Yönetim ve Tedavi

Berna Solak

Giriş

Melanom dışı deri kanserler (MDDK), özellikle bazal hücreli karsinom (BHK) ve skuamöz hücreli karsinom (SHK) olmak üzere, dünyada en sık görülen deri kanseri türleridir. Melanomdan farklı olarak, MDDK gelişiminde kronik güneş maruziyeti daha önemli bir rol oynar ve bu da en önemli modifiye edilebilir risk faktörüdür. İleri yaşta daha sık görülen bu tümörlerin insidansında global nüfusun yaşlanmasıyla birlikte, belirgin bir artış gözlenmiştir. Yaşlılarda daha sık olmasında, yaşam boyu biriken ultraviyole maruziyeti, genetik yatkınlık, yaşlanmayla birlikte melanosit sayısının azalması ve bağışıklık sisteminin zayıflaması (immüno-senescens) gibi nedenlerin rol oynadığı düşünülmektedir.¹

Geriatrik popülasyonda MDDK yönetimi, komorbiditeler, polifarmasi ve azalmış cilt iyileşme kapasitesi gibi yaşlılığa özgü zorluklar nedeniyle özelleştirilmiş bir yaklaşım gerektirir. Tedavi stratejileri, etkinlik ile hastanın genel sağlık durumu, yaşam beklentisi ve yaşam kalitesi arasında bir denge kurmayı amaçlamalıdır. Cerrahi müdahaleler etkili olmakla birlikte, yaşlı bireylerde komplikasyon riski daha yüksektir, bu da minimal invaziv tedavi yöntemlerine olan ilgiyi artırmaktadır. Bu bölümde, geriatrik popülasyondaki Melanom Dışı Deri Kanseri yönelik yaklaşım ve takip süreçleri ele alınmıştır.

Etiyoloji ve Risk Faktörleri

İmmüno-senesans, yaşlanma sürecinde immün sistemde meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri ifade eden bir terimdir ve yaşlı bireylerde MDDK gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu süreçte B lenfositlerinin antikör üretme kapasitesi azalır, doğal öldürücü hücrelerin (NK) etkinliği düşer ve T hücreleri ile B hücreleri arasındaki etkileşimde bozulmalar görülür. NK hücrelerinin bu yeteneklerindeki azalma, tümör hücrelerinin tanınmasında ve yok edilmesinde yetersizliğe yol açar.²

MDDK'nin en önemli risk faktörleri, yaş, genetik yatkınlık ve güneşin ultraviyole (UV) ışınlarına uzun süreli maruziyettir. Yaşlı bireylerde uzun süreli güneş maruz kalma, yaşa bağlı immün sistem değişiklikleri (immüno-senesans) ve diğer çevresel etkenler önemli risk faktörleri olarak ön plana çıkmaktadır.^{2,3} BHK, genellikle aralıklı ve çocukluk döneminde güneş ışığına maruz kalma ile ilişkilendirilirken, SHK kronik UV maruziyeti ile ilişkilidir. Genetik mutasyonlar da NMSC gelişiminde önemli bir rol oynar. BCC patogeneğinde PTCH geninin kaybı veya SMO'nun kontrolsüz ifadesi gibi mutasyonlar hücre proliferasyonuna yol açar. SCC ise genellikle aktinik keratoz (AK) gibi prekanseröz lezyonlardan gelişir ve p53 sinyalizasyonundaki hatalar bu süreçte rol oynar. Ayrıca, immüno-supresyon, İnsan papilloma virüsü

(HPV) ve yaşam tarzına bağlı etkenler de non-melanom deri kanserleri için bildirilmiş risk faktörleri arasındadır.²⁻⁵

Klinik Özellikler

Bazal Hücreli Karsinom (BHK): Basal hücreli kanser, MDDK vakalarının yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır.^{6,7} Genellikle güneşe maruz kalan bölgelerde ortaya çıkar ve en sık burun, yanaklar, alın ve boyun gibi yüzeylerde görülür. Klinik olarak, BHK, parlak, inci görünümüne papüller veya nodüller olarak ortaya çıkar ve zamanla ülserasyon veya erozyon gelişebilir. Yüzeysel (süperfisiyel), nodüler, morfeiform/infiltratif ve bazoskuamöz (metatipik) olmak üzere alt tipleri bulunur.^{7,8} Yüzeysel BHK genellikle gövdede görülür ve Bowen hastalığı, sedef hastalığı veya egzama ile karıştırılabilir. Nodüler BHK, en sık rastlanan alt tip olup, yüzeysel telanjiektazinin eşlik edebildiği, ülserleşebilen, kabarık kenarlı pembe nodüller olarak ortaya çıkar. Morfeiform BHK ise daha agresif bir ilerleme gösterir ve cerrahi sınırlarının belirlenmesi zor olabilir.⁸ Yavaş büyüyen, lokal olarak invaziv bir epidermal tümör olan BHK'in metastaz oranı %0.1'den azdır.⁶ Yaşlı bireylerde BHK genellikle daha agresif ve geniş olma eğilimindedir.^{8,9}

Skuamöz Hücreli Karsinom (SHK): Kutanöz skuamöz hücreli kanser ikinci en yaygın deri kanseri olup, klinik olarak sert, kabuklu plaklar veya nodüller şeklinde kendini gösterir (6). Lezyonlarda ülserasyon veya ağrı gelişebilir. Skuamöz hücreli karsinom, aktinik keratoz gibi prekanseröz lezyonlardan kaynaklanabilir ve BHK'ye göre daha hızlı büyür ve daha yüksek nüks ve metastaz oranına sahiptir.^{3,10} SCC, özellikle kulak, dudak ve eller gibi güneşe maruz kalan bölgelerde yaygındır. Lokalize hastalıkta genellikle iyi prognozludur için, bu nedenle erken tanı ve tedavi, morbidite ve mortalite oranlarını düşürmek için kritik öneme sahiptir. Perinöral veya derin doku invazyonu ve kötü diferansiyasyon gibi özelliklere sahip olması durumunda yüksek riskli SHK olarak kabul edilir ve ölümcül olabilir.⁸ Cerrahi eksizyon, tedavinin temel taşı oluştururken, Mohs mikrocerrahi, yüksek riskli ve kozmetik açıdan hassas bölgelerde tercih edilen bir yöntemdir. Cerrahiye uygun olmayan hastalar için radyoterapi, topikal tedaviler ve kriyoterapi gibi non-invaziv seçenekler mevcuttur; ancak bu tedaviler genellikle daha yüksek nüks oranlarıyla ilişkilidir.^{6,8}

Merkel Hücreli Karsinom (MCC): Merkel hücreli karsinom, nadir görülen ancak oldukça agresif, hızlı büyüyen bir tümördür. İleri yaşta daha sık görülür. Hızlı büyüyen, kırmızı veya mor renkte nodüller olarak izlenir ve genellikle baş, boyun ve ekstremitelerde ortaya çıkar. Bu tümör, yüksek metastaz potansiyeline sahip olup, lenf nodları ve uzak organlara hızla yayılabilir. MCC'nin prognozu özellikle yaşlı bireylerde daha kötüdür, bu nedenle erken tanı ve hızlı tedavi hayati önem taşır. Tedavi seçenekleri arasında cerrahi eksizyon, radyoterapi ve kemoterapi (diğer tedavilere yanıt alınmadığında) yer alır.¹¹ Ancak, yaşlı hastaların genel sağlık durumu ve komorbiditeleri tedavi planını şekillendirirken dikkate alınmalıdır.

Sebaseöz Karsinom (SK): Sebaseöz karsinom, nadir görülen ve agresif seyir gösteren bir malignitedir. İleri yaşta, daha sık görülür. Sebaseöz bezlerden kaynaklanan bu tümörler, en sık baş ve boynu, özellikle de üst göz kapağını etkiler.¹² Sıklıkla blefarit, chalazion veya konjonktivit gibi daha yaygın ve benign durumları taklit edebilmesi nedeniyle özellikle yaşlı hastalarda tanısında gecikme olabilir. Bu da hastalığın daha ileri evrelere tanı almasına yol açabilir. Primer tedavisi geniş cerrahi eksizyondur. Bunun yanında, cerrahiye uygun olmayan yaşlı hastalar radyoterapiye ve diğer adjuvan tedaviler düşünülebilir.^{12,13}

Kaposi Sarkomu (KS): Kaposi Sarkomu'nun klasik, epidemik (AIDS-ilişkili), endemik (Afrika) ve iatrojenik (transplant-ilişkili) olmak üzere dört varyantı vardır ve hepsinin etiolojisinde Kaposi Sarkomu ile ilişkili herpesvirüs (KSHV/HHV-8) enfeksiyonunun rol oynadığı düşünülmektedir.¹⁴ Yaşlılarda en sık görülen KS tipleri klasik KS ve transplant-ilişkili KS dur. Klasik KS, özellikle Akdeniz kökenli yaşlı erkeklerde yaygındır, iatrojenik KS ise organ nakli sonrası immünosupresif tedavi gören yaşlı hastalarda ortaya çıkabilir. En sık alt ekstremitelerde görülür. Lezyonlar kırmızı-mor renkte, yavaş yavaş genişleyen plaklar, nodüller veya maküller şeklinde ortaya çıkar. Genellikle ağrısızdır ve uzun süreler boyunca yavaş ilerler. Histopatolojik olarak, Kaposi Sarkomu lezyonları karakteristik olarak iğsi (spindle) hücrelerden oluşur. Deri dışında mukozalar, lenf nodları ve bazen de iç organlarda yeni lezyonlar şeklinde yayılır. Bu yayılım, klasik anlamda metastazdan ziyade, hastalığın farklı bölgelerde eş zamanlı olarak ortaya çıkması olarak değerlendirilir.^{14,15} Tedavide ilk basamak HIV pozitif hastalarda antiretroviral tedavi (ART), organ

nakli sonrası hastalarda immüno-supresif tedavi dozlarının gözden geçirilmesidir. Lokalize durumda, küçük ve sınırlı lezyonlar için cerrahi eksizyon uygulanabilir. Imiquimod gibi topikal tedaviler ve kriyoterapi, sınırlı cilt lezyonları için etkili seçeneklerdir. Yaygın olduğunda, liposomal doksorubisin veya paklitaksel gibi kemoterapi ajanları, yanı sıra VEGF inhibitörleri (bevacizumab) ve mTOR inhibitörleri (sirolimus) gibi hedeflenmiş tedaviler kullanılabilir. Tedavi sonrası düzenli izlem ve yan etkilerin yönetimi önemlidir. Dermatoloji, onkoloji, enfeksiyon hastalıkları ve geriatriyi içeren multidisipliner bir yaklaşım, tedavi başarısını artırabilir.^{14,15}

Dermatofibrosarkoma Protuberans (DFSP): Dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) nadir görülen, orta derecede malignite gösteren bir deri ve yumuşak doku sarkomudur. Genellikle genç ve orta yaşlı yetişkinlerde daha sık görülür, ancak fibrosarkomatoz varyantı (fibrosarkomatoz dönüşüm) yaşlılarda daha sık ortaya çıkabilir. Fibrosarkomatoz dönüşümlü DFSP daha agresif seyreden, lokal nüks oranı yüksek ve metastatik potansiyeli fazla olan nadir bir varyanttır.¹⁶ Bu nedenle DFSP tanısı alan yaşlı hastalarda, tümörün agresif davranışına dikkat edilmelidir.

Kutanöz anjiosarkom: Kutanöz anjiosarkom, vasküler endotelten kaynaklanan, nadir ama oldukça agresif bir malignitedir. Geriatrik yaş grubunda görülen tipi idiyopatik tiptir ve kafa derisi ve yüz gibi güneşe maruz kalan bölgelerde yaygındır. Klinik olarak, benign görünümlü lezyonlardan mantar benzeri kitlelere kadar geniş bir yelpazede belirtiler gösterebilir. Tanı konduğunda hastaların %36.3'ünde metastaz tespit edilmiştir ve 5 yıllık sağkalım oranı oldukça düşüktür.¹⁷ Tedavisinde birinci basamak tedavi genellikle cerrahi olup, geniş lokal eksizyon en yaygın uygulanan yöntemdir. Özellikle yaşlı hastalarda cerrahi sonrası komplikasyon riski daha yüksek olabilir ve cerrahi sınırların geniş tutulması zor olabilir. Cerrahi tedaviye ek olarak, postoperatif radyoterapi de uygulanabilir.¹⁷

MDDK'nin Klinik Yönetimi ve Tedavi

Melanom dışı deri kanserlerinin evrelemesi, TNM (Tümör, Nod, Metastaz) sistemi ile yapılmakta olup, erken evre bazal hücreli karsinom (BHK) ve skuamöz hücreli karsinom (SHK) vakalarında prognoz genellikle mükemmeldir. Geriatrik popülasyonda MDDK tedavisi, tümörün risk derecesi, hastanın genel sağlık

durumu, eşlik eden hastalıkları, yaşam beklentisi ve tercihlerine göre planlanmalıdır. Yüksek riskli tümörler genellikle daha agresif tedavi gerektirir. Cerrahi eksizyon çoğu MDDK vakasında altın standart olarak kabul edilir.¹⁸ Ancak, yaşlı bireylerde cerrahiye bağlı komplikasyon riskinin daha yüksek olması nedeniyle, cerrahi dışı tedavi seçenekleri de önemli bir alternatif olarak değerlendirilmelidir.

Cerrahi Yöntemler

Standart Eksizyon: Melanom dışı deri kanserlerinin tedavisinde en yaygın kullanılan cerrahi yöntemdir. Özellikle gövde veya ekstremitelerde 2 cm'den küçük olan tümörler için birincil tedavi yöntemidir.^{6,18} Standart eksizyon, tümörün klinik sınırlarının ötesinde belirli bir sağlıklı doku marjı bırakılarak çıkarılması işlemidir ve genellikle lokal anestezi altında gerçekleştirilir. Standart eksizyonda, BCC için 4-5 mm, SCC için ise 6 mm genişlikte eksizyon marjınları önerilmektedir.^{6,7} Bu, tümörün tam olarak çıkarılmasını ve nüks riskinin minimize edilmesini sağlar. Standart eksizyon ile BCC için 5 yıllık kür oranı %95-98, SCC için ise %90'lara varan oranlarda rapor edilmiştir.^{6,8} Ancak, özellikle yaşlı hastalarda cerrahi sonrası iyileşme süresi daha uzun olabilir ve enfeksiyon, yara açılması (dehissens) ve hematoma gibi post-operatif komplikasyonlar daha sık görülmektedir.¹⁰ Yüksek riskli SCC hastalarının tedavisinde cerrahi eksizyonun yanı sıra, lenf nodu biyopsisi ve radyoterapi gibi ek tedavi işlemleri de uygulanabilir.^{7, 8, 10}

Mohs Mikrografik Cerrahisi:

Mohs Mikrografik Cerrahisi, non-melanoma deri kanserlerinde, özellikle yüz ve boyun gibi kozmetik açıdan hassas bölgelerde tercih edilen ve en yüksek başarı oranını sunan yöntemlerden biridir. MMS, tümörün cerrahi sınırlarının intraoperatif olarak tamamen değerlendirilebilmesine olanak tanıyarak, %98-99 gibi yüksek bir 5 yıllık kür oranı sunar.⁶ Bu yöntem, özellikle yüksek riskli bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom vakalarında altın standart olarak kabul edilmektedir.^{8,9}

Bu yöntemin en büyük avantajı, nüks riskini minimize etmek ve iyi kozmetik sonuç sağlamaktır. Ancak, oldukça zaman alıcı, maliyetli ve her üniteye uygulanamayan bir yöntem olması, tedaviye erişimde zorluklar yaratmaktadır. Ayrıca, bu yöntem yaşlı hastalar arasında sınırlı yaşam beklentisi olanlar için uygun olmayabilir.

Cerrahi Olmayan Yöntemler

Topikal Tedaviler

Topikal tedaviler, MDDK'nin tedavisinde özellikle yüzeysel bazal hücreli karsinom ve in situ skuamöz hücreli karsinom vakalarında yaygın olarak kullanılan yöntemler arasında yer alır. Bu tedaviler arasında en sık kullanılan ajanlar 5-Fluorourasil (5-FU) ve İmikuimod'dur ve yüzeysel BHK için FDA onayları vardır.⁸ Her iki ajan da minimal invaziv olmaları ve evde uygulanabilmeleri nedeniyle yaşlı hastalar için uygun seçenekler sunar.

Topikal tedaviler arasında DNA sentezini inhibe eden bir antimetabolit olan 5-Fluorourasil (5-FU) ve immünomodülatör İmikuimod gibi ajanlar yer alır. Bu ajanlar, BCC ve in situ SCC gibi yüzeysel lezyonların tedavisinde kullanılır ve %90'a varan başarı oranları bildirilmiştir.^{6,18} Ancak, bu tedaviler, hastaların düzenli uygulama yapmasını gerektirir ve local irritasyona bağlı ağrı, eritem ve pullanma gibi yan etkiler gözlemlenir. Yaşlı hastalarda bu yan etkiler daha belirgin olabilir ve tedaviye uyumu zorlaştırabilir.^{8,18}

Fotodinamik Terapi (PDT): Fotodinamik terapi, lezyonların fotosensitizan bir ajanın uygulanmasını takiben ışık kaynağı ile tedavi edilmesi sürecini içerir. Bazal hücreli kanser ve skuamöz hücreli kanser için %70-90 arasında değişen başarı oranları sunar.^{6,18} Bu yöntem, tümör hücrelerinin seçici olarak yok edilmesini sağlarken, çevredeki sağlıklı dokulara minimal hasar verir, bu da mükemmel kozmetik sonuçlar sunar ve özellikle yüz, boyun gibi görünür bölgelerde yaşlı hastalar için cazip bir seçenek haline getirir. Tedavi sürecinin ağırlı olabilmemesi ve tekrarlayan uygulama gerektirebilmesi önemli dezavantajlarıdır. Bu, özellikle mobilite sorunu yaşayan veya ulaşım zorluğu çeken yaşlı hastalar için bir engel oluşturabilir. Ayrıca, PDT'nin etkinliği yüzeysel lezyonlarla sınırlıdır ve daha derin veya yüksek riskli nodüler BCC vakalarında sınırlı başarı sağlayabilir.

Kriyoterapi: Kriyoterapi, doku hücrelerinin sıvı nitrojen ile dondurularak yok edilmesi prensibine dayanan bir tedavi yöntemidir. Kriyoterapi, özellikle küçük, yüzeysel ve düşük riskli melanom dışı deri kanserlerinde yaygın olarak kullanılır.^{6,10} Ancak, invaziv SCC vakalarında genellikle önerilmez. Kriyoterapi, yaşlı hastalar için minimal invaziv ve düşük maliyetli bir seçenek olup, yüzeysel lezyonlarda iyi kozmetik sonuçlar sunar. Ancak, derin lezyonlarda sınırlı etkinlik, nüks riski ve yan etkiler gibi dezavantajları bulunur.

Radyoterapi

Melanom dışı deri kanserleri, radyoterapiye oldukça duyarlı olup, bu yöntem bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom tedavisinde %90-92 arasında değişen yüksek başarı oranları sunar.⁶ Radyoterapi, cerrahi müdahale yapılmayan veya cerrahi komplikasyon risklerinin yüksek olduğu yaşlı hastalar için etkili bir alternatif tedavi yöntemi olarak değerlendirilir. Tedavi minimal yan etkilere sahip olup, genellikle tatmin edici kozmetik sonuçlar sağlar. Ancak, radyoterapi süreci oldukça zaman alıcıdır ve birden fazla uygulama gerektirir. Ayrıca, uzun vadeli yan etkiler arasında ciltte atrofi, nekroz ve yorgunluk gibi semptomlar yer alabilir, bu nedenle bu etkiler dikkatle izlenmelidir.

Alternatif Tedavi Yöntemleri

Elektrodiseksiyon ve Küretaj: Elektrodiseksiyon ve küretaj tedavisinde, önce lezyon küretle kazınır, ardından kalan hücreler elektrik akımıyla tahrip edilerek kanama durdurulur. Özellikle küçük ve düşük riskli melanom dışı deri kanserleri için uygulanabilir ve hastaların iyi tolere edebileceği bir yöntemdir.^{8,19} Hızlı ve düşük maliyetli bir tedavi yöntemi olup, kozmetik açıdan hassas olmayan bölgelerde iyi sonuçlar verir.⁶ Ancak, bu yöntem sadece küçük ve yüzeysel lezyonlar için uygundur, nüks riski taşıyabilir. Ayrıca, özellikle yüz gibi önemli bölgelerde skar oluşumu yapabilir.

Elektronik Brakiterapi: Bu yöntem, radyasyon kaynağının doğrudan tümör bölgesine yerleştirilmesini içerir; ancak geleneksel brakiterapiden farklı olarak, radyoaktif izotoplar yerine düşük enerjili X-ışınları kullanılır. Özellikle yüzeysel tümörlerde uygulanabilir ve minimal invaziv bir tedavi seçeneği sunar. Bu yöntem, klasik radyoterapiye göre, hastalar için daha az yan etki ve daha hızlı iyileşme süreci sağlayabilir.^{19,20}

Sistemik retinoidler: Çoklu veya tekrarlayan keratinize tümörleri olan hastalarda sistemik retinoidlerin (asitretin, izotretinoin gibi), özellikle yüksek güneş maruziyeti veya immünosupresif tedavi alanlarda yeni lezyonların gelişimini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.^{6,21}

Nikotinamid: Nikotinamid (B3 vitamini)'nin günde iki kez 500 mg kullanımının MDDK insidansını %23 oranında azaltabileceğini gösteren bir çalışma, cer-

rahiye uygun olmayan hastalarda kemoprevensiyon amacıyla kullanılmasını önermektedir.²²

İmmünoterapi: ileri evre kutanöz skuamöz hücreli karsinom ve bazal hücreli karsinom gibi melanoma dışı deri kanserlerinde umut verici bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmıştır. Metastatik ve inoperabl vakalarda, Cemiplimab ve pembrolizumab gibi PD-1 inhibitörlerinin yüksek yanıt oranları gösterdiği bildirilmiştir. Yaşlı hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, immünoterapinin bu hasta grubunda da genç hastalarla benzer etkinlik gösterdiğini, hatta bazı vakalarda daha iyi sonuçlar sağladığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, immünoterapinin MDDK tedavisinde, özellikle yaşlı hastalar için etkili ve gelecek vaat eden bir seçenek olduğunu göstermektedir.^{10,23}

Hedgehog sinyal yolu inhibitörleri: Sonic hedgehog (SHH) sinyal yolunun BHK karsinogenezinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Hedgehog sinyal yolu inhibitörleri olan Vismodegib ve Sonidegib, metastatik lokal ileri evre BCC hastaları için FDA onayı almıştır.¹⁰ Vismodegib ve Sonidegib'in yan etkileri arasında en sık görülenler kas spazmları, saç dökülmesi, tat alma bozuklukları, yorgunluk, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi etkiler yer alır.^{10,24} Yaşlı hastalarda böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına, ilaç etkileşimlerine, ile hastanın düşme riski ve beslenme durumuna dikkat edilmelidir.

Aktif İzlem: Yaşam beklentisi sınırlı olan veya ciddi komorbiditeleri bulunan yaşlı hastalar için aktif izlem uygun bir seçenek olabilir. Aktif izlem, düşük riskli tümörlerde biyopsi sonrası düzenli izlenmesini ve hemen müdahale edilmemesini içerir. Bu yaklaşım, hastanın genel sağlık durumu, komorbiditeleri ve yaşam beklentisi dikkate alınarak tercih edilir ve yavaş büyüyen tümörlerin hastanın yaşam kalitesi üzerinde belirgin bir etkisi olmaması durumunda uygundur.^{10,18}

Genel Yaklaşım

Yaşlı hastalarda MDDK tedavisinde, hasta ve doktor arasında paylaşılmış karar verme süreci büyük önem taşır. Tedavi seçenekleri değerlendirilirken, hastanın tümör prognozu, komorbiditeleri, genel sağlık durumu, yaşam beklentisi ve kişisel tercihleri göz önünde bulundurulmalıdır.^{7,10} Özellikle cerrahi komplikasyon risklerinin yüksek olabileceği yaşlı hastalarda, cerrahi dışı tedavi yöntemleri, örneğin fotodinamik

terapi, radyoterapi ve topikal tedaviler, etkili alternatifler olarak değerlendirilmelidir. Mohs cerrahisi ise uygun hastalarda kozmetik ve fonksiyonel sonuçların korunması amacıyla tercih edilebilir.¹

Tedavi sürecinde multidisipliner bir yaklaşım benimsenmeli ve dermatologlar, onkologlar, geriatristler gibi uzmanlar arasında işbirliği sağlanmalıdır. Yaşlı hastalarda sıklıkla karşılaşılan polifarmasi durumu dikkate alınarak ilaç etkileşimleri ve yan etkiler dikkatle yönetilmelidir. Ayrıca, hastanın bilişsel durumu, tedaviye uyum yeteneği ve sosyal desteği de tedavi planına dahil edilmelidir. Güneşten korunma ve erken müdahale, tedavi sürecinin kritik unsurlarıdır.

Takip

Yaşlı popülasyonda MDDK daha agresif seyretmesi nedeniyle erken tanı, tedavi ve düzenli takip protokollerinin uygulanması hastalık morbiditesini azaltmada kritik öneme sahiptir. Tedavi sonrası takip, özellikle yüksek riskli skuamöz hücreli karsinom gibi kanserlerde büyük önem taşır. Nüks ve metastaz riski yüksek olan bu hastalarda takip süreci, hastanın genel durumu ve komorbiditeleri dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir.¹ Organ nakli alıcıları gibi uzun süreli immünosupresyon altında olan hastalar, daha yüksek tümör nüks riski taşır ve bu hastalarda düşük dozda asitretin kullanımı faydalı olabilir. Ayrıca, immünosupresyon mümkün olan en düşük etkili dozda tutulmalıdır.²⁵

Sonuç

Sonuç olarak, MDDK yönetiminde her hasta için bireyselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturulmalı ve cerrahi tedavinin her zaman en uygun seçenek olmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. son cümle bu şekilde olacak: "Minimal invaziv tedavilere öncelik verilerek, hasta ile birlikte karar verme süreci teşvik edilmeli ve bireyselleştirilmiş bakım planlarıyla bu hasta popülasyonunun etkili bir şekilde yönetilmesi sağlanmalıdır."

Kaynaklar

1. Rembielak A, Yau T, Akagunduz B, Aspeslagh S, Colloca G, Conway A, et al. Recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on skin cancer management in older patients. *J Geriatr Oncol.* 2023;14(4):101502.
2. Perrotta RE, Giordano M, Malaguarnera M. Non-melanoma skin cancers in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;80(3):474-80.
3. Nikolakis G, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin mirrors

- human aging. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2013;16(1):13-28.
4. Lee T, Oka T, Demehri S. High-Risk Non-Melanoma Skin Cancers: Biological and Therapeutic Advances. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2024.
 5. Attal ZG, Shalata W, Soklakova A, Tourkey L, Shalata S, Abu Saleh O, et al. Advanced and Metastatic Non-Melanoma Skin Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Features, and Treatment Options. *Biomedicines.* 2024;12(7).
 6. Samarasinghe V, Madan V. Nonmelanoma skin cancer. *J Cutan Aesthet Surg.* 2012;5(1):3-10.
 7. Garcovich S, Colloca G, Sollena P, Andrea B, Balducci L, Cho WC, et al. Skin Cancer Epidemiology in the Elderly as An Emerging Issue in Geriatric Oncology. *Aging Dis.* 2017;8(5):643-61.
 8. Council ML, Sheinbein DM. Common Skin Cancers in Older Adults Approach to Diagnosis and Management. *Clin Geriatr Med.* 2024;40(1):25-36.
 9. Linos E, Parvataneni R, Stuart SE, Boscardin WJ, Landefeld CS, Chren MM. Treatment of nonfatal conditions at the end of life: nonmelanoma skin cancer. *JAMA Intern Med.* 2013;173(11):1006-12.
 10. Albert A, Knoll MA, Conti JA, Zbar RIS. Non-Melanoma Skin Cancers in the Older Patient. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(9):79.
 11. Pedersen EA, Verhaegen ME, Joseph MK, Harms KL, Harms PW. Merkel cell carcinoma: updates in tumor biology, emerging therapies, and preclinical models. *Front Oncol.* 2024;14:1413793.
 12. Dowell-Esquivel C, Lee R, DiCaprio RC, 3rd, Nouri K. Sebaceous carcinoma: an updated review of pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Arch Dermatol Res.* 2023;316(1):55.
 13. Trotier DC, Huang L, van Landingham SW, Burr AR, Ma VT. Review of recent advances in managing periocular skin malignancies. *Front Oncol.* 2024;14:1275930.
 14. Requena C, Alsina M, Morgado-Carrasco D, Cruz J, Sanmartin O, Serra-Guillen C, et al. Kaposi Sarcoma and Cutaneous Angiosarcoma: Guidelines for Diagnosis and Treatment. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2018;109(10):878-87.
 15. Schneider JW, Dittmer DP. Diagnosis and Treatment of Kaposi Sarcoma. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(4):529-39.
 16. Reifs CM, Salido-Vallejo R. Dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous transformation. *An Bras Dermatol.* 2016;91(5):700-1.
 17. Kwapnoski Z, Clarey D, Ma J, Schmidt CM, Wysong A. Cutaneous Angiosarcoma Subtypes: A Quantitative Systematic Review of Demographics, Treatments, and Outcomes Within Published Patient-Level Cases. *Dermatol Surg.* 2024;50(7):620-6.
 18. Zeitany A, Adamson A. Treatment of Non-melanoma Skin Cancer in the Elderly. *Current Geriatrics Reports.* 2018;7(4):216-21.
 19. Lee WW, Ashley W, Cotliar J, Jung J. Management of elderly patients with skin cancer. *J Geriatr Oncol.* 2016;7(1):7-9.
 20. Chichel A, Chyrek AJ, Kluska A, Burchardt WM. Advanced non-melanoma skin cancer in elderly patients: When surgery says NO, interventional radiotherapy (brachytherapy) says YES. *J Contemp Brachytherapy.* 2023;15(4):235-44.
 21. Chen K, Craig JC, Shumack S. Oral retinoids for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2005;152(3):518-23.
 22. Chen AC, Martin AJ, Choy B, Fernandez-Penas P, Dalziel RA, McKenzie CA, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1618-26.
 23. Ascierto PA, Schadendorf D. Immunotherapy in non-melanoma skin cancer: updates and new perspectives. *Drugs Context.* 2019;8:212583.
 24. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2171-9.
 25. Granata S, Tessari G, Stallone G, Zaza G. Skin cancer in solid organ transplant recipients: still an open problem. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1189680.

Melanom: Geriatrik Hastalarda Yönetim ve Tedavi

Berna Solak

Giriş

Melanom, özellikle yaşlı popülasyonda, yıllar içerisinde hem insidans hem de mortalite oranlarında artış göstermektedir.¹ Bu artış, daha uzun yaşam süresi, artan UV radyasyonu maruziyeti ve yaşa bağlı immünolojik değişikliklerle ilişkilidir.² Yaşlı bireylerde melanom genellikle daha kalın, invaziv ve hızlı yayılma eğilimindedir.³ İlerlemiş melanomun morbidite ve mortalitesi oldukça yüksektir. Bu nedenle, hastalığın erken evrede tanınması ve tedavi stratejilerinin buna göre şekillendirilmesi önemlidir. Geriatrik popülasyonda, komorbiditelerin yüksek oranı, yaşa bağlı immün sistem zayıflamaları (immünoyenesence) ve beklenen yaşam süresi, tedavi yönetiminde dikkate alınması gereken kritik faktörlerdir.⁴ Bu bölümde, geriatrik popülasyondaki melanom hastalarını ya yönelik yaklaşım ve takip süreçleri ele alınmıştır.

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Dünya genelinde melanom insidansının her yıl %2.6 oranında artış gösterdiği ve bu artış özellikle geriatrik popülasyonda daha belirgin olduğu bildirilmektedir. Erkeklerde bu artış daha belirgindir Yaşa göre standardize edilmiş insidans oranları kadınlarda 100.000'de 3, erkeklerde ise 3.8 olarak rapor edilmiştir.^{4,5} Melanomdan kaynaklanan ölümler de, yaş ilerledikçe artış göstermektedir. Yaşlı hastalar genellikle daha kalın ve agresif tümörlere sahip olma eğiliminde olduğundan, yaş önemli bir prognostik

faktördür.³⁻⁶ Melanom risk faktörleri arasında başlıca kişisel melanoma öyküsü, ultraviyole radyasyona maruz kalma açık ten rengi ve ailede melanom öyküsü bulunmaktadır.⁷

Geriatrik grupta, yıllar boyunca birikimli ve aralıklı güneş maruziyeti ve immün sistemin yaşa bağlı zayıflaması, melanom riskini artıran başlıca faktörlerdir

Yaşlı bireylerde immün sistemin zayıflaması (immünoyenesence) nedeniyle melanoma karşı doğal bağışıklık tepkileri azalmaktadır. Hücre büyümesi ve farklılaşmasında etkili olan Wnt sinyalinin, yaşlanma sürecinde mikroçevre değişiklikleri yoluyla melanomun ilerlemesini ve tedavi direncini etkileyen önemli bir mekanizma olarak rol oynadığı düşünülmektedir.⁸

Klinik Özellikler ve Tanı

Melanom tanısı, genellikle ABCDE kriterleri (Asimetri, Sınır düzensizliği, Renk değişimi, Çap >6 mm, Gelişim/Evolüsyon) kullanılarak klinik muayene sırasında değerlendirilir. Bu kriterler, melanomun karakteristik özelliklerini tanımlamaya yardımcı olur. Dermoskopik inceleme özellikle erken evrelerde tanı koymayı kolaylaştırmada önemli bir rol oynar. Ancak, kesin tanı için histopatolojik inceleme gereklidir.^{5,7}

Yaşlı hastalarda melanom tanısı, ihmal ve farkındalığın azalmış olması gibi çeşitli nedenlerle, genellikle daha ileri evrelerde konulmakta olup, bu durum prognozu olumsuz yönde etkileyen bir faktör

olarak öne çıkmaktadır. Bu hastalarda melanomlar genellikle daha kalın, ülserasyon gösteren ve hızlı büyüme eğiliminde olan lezyonlar şeklinde kendini gösterir.⁹ Ayrıca amelanotik melanomların yaşlılarda daha sık görülebilmesi nedeniyle pigmente olmayan son zamanlarda büyüyen her lezyonda dikkatli olunması gerekmektedir.¹⁰ Erken evrede teşhis edilen melanomlar, yüksek kür şansına sahiptir. Bu nedenle, geriatrik hastaların kendi muayeneleri konusunda bilinçlendirilmesi ve gereğinde hekime başvuruda teşvik edilmesi önemlidir.⁷ Ayrıca, yaşlı popülasyonda melanomların baş-boyun bölgesinde gelişme riski daha yüksektir, bu da tedavi ve yönetim açısından ek zorluklar yaratabilir.⁸ Bir çalışmada yaşlı (≥ 70 yaş) melanom hastalarının daha kalın tümör ve yüksek mitotik oran ile başvurdukları, ancak daha az sentinel lenf nodu (SLN) metastazı görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca, Melanomanın yaşlılarda özellikle baş ve boyun bölgesinde yerleşen tümörlerde lokal ve transit metastazların insidansının daha yüksek ve beş yıllık hastalığa mortalite oranlarının daha kötü olduğu gözlenmiştir.³

Melanomun başlıca dört histopatolojik tipi vardır: yüzeysel yayılan, nodüler, lentigo malign melanom ve akral lentiginöz melanom. En yaygın olanı yüzeysel yayılan melanomdur. Nodüler melanom, daha invaziv olup daha derin bir nodüler komponent içerir. Yaşlı hastalarda, melanomun nodüler ve lentigo maligna melanom alt tipleri daha sık görülmektedir.^{4,5,7}

Tedavi ve Yönetim

Melanom tedavisi, hastalığın evresi, tümörün Breslow kalınlığı, ülserasyonun varlığı gibi önemli prognostik faktörlere bağlı olarak planlanır. Melanom evrelemesi, TNM sistemi kullanılarak yapılmaktadır. Bu sistemde, tümörün (T) kalınlığı, lenf nodu (N) tutulumu ve metastaz (M) varlığı değerlendirilir. Evre I hastalarda %99'un üzerinde beş yıllık sağkalım oranı bildirilmişken, uzak metastaz varlığında bu oran %30'lardadır.⁷ Tedavi algoritması aşağıdaki adımları içermektedir:

1. Erken Evre (Evre 0-II) Melanom

- **Cerrahi Eksizyon:** Primer tedavi yöntemi olarak geniş lokal eksizyon önerilmektedir. In situ melanomlarda, 5-10 mm genişliğinde bir cerrahi sınır bırakılması yeterli görülmektedir. İnvaziv melanomlarda ise, tümörün Breslow kalınlığına

bağlı olarak 1-2 cm genişliğinde cerrahi sınır bırakılması önerilir.^{5,7}

- **Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi:** T1b ve üzeri evre melanomlarda, sentinel lenf nodu biyopsisi önerilmektedir. Bu biyopsi, tümörün lenfatik sistem üzerinden yayılıp yayılmadığını değerlendirmek amacıyla yapılır. Sentinel lenf nodu tutulma oranının, yaş arttıkça azaldığı gösterilmiştir. Ancak, yaşlı hastalarda lenfatik yayılma oranının azalması, daha iyi bir sağkalım ile ilişkili değildir. Çünkü, melanomun yaşlılarda farklı bir biyolojiye sahip olabileceği veya lenfatik sistemin fonksiyonunun yaşla birlikte zayıfladığı, bu durumun hem lenf sıvısının akışını hem de radyokolloidin sentinel lenf noduna ulaşmasını azalttığı ve böylece yaşlı hastalarda metastaz paternlerini değiştirdiği düşünülmektedir. Dermis, lenfatikler ve lenf nodlarındaki yaşlanmaya bağlı değişiklikler tümör hücrelerinin in-transit yayılımının artmasına neden olabilir. Yaşlılık, melanomun biyolojisini değiştirerek invaziv tümörlerin daha çok hematogen yayılmasına neden olabilir. Bu nedenlerden dolayı, yaşlı hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanması tartışmalıdır.^{7,11}

2. İleri Evre (Evre III-IV) Melanom

İleri evre melanomun (Evre III-IV) tedavisinde, cerrahi ve sistemik yaklaşımlar bir arada kullanılmaktadır. Bu aşamadaki tedavi planları genellikle şu şekildedir:

Cerrahi Tedavi: İleri evre melanomlarda, primer tümörün geniş lokal eksizyonu ve metastatik lenf nodlarının diseksiyonu temel cerrahi yaklaşımdır.⁷ Ancak, yukarıda bahsedildiği gibi, yaşa bağlı lenfatik sistemdeki değişiklikler nedeniyle yaşlı hastalarda, lenf nodu diseksiyonu sınırlı bir terapötik değer taşıyabilir.¹¹ Buna bağlı olarak, yüksek komplikasyon riski nedeniyle, lenf nodu diseksiyonu geriatric popülasyonda her hasta için bireysel değerlendirilmelidir. Yaşlı hastalarda melanom cerrahisi genellikle lokal anestezi altında yapılabilir. Geniş lezyonların eksizyonu sırasında cerrahi sınırların belirlenmesi yaşlı hastalarda derinin yapısından dolayı zor olabilir. Bu durum, yaşlı hastalarda yetersiz eksizyonlara neden olabilmektedir.^{4,7} Bir çalışmada, yaş ilerledikçe, cerrahi müdahalenin kapsamı ne olursa olsun, hastaların melanom dışındaki nedenlerle ölme ola-

sılığı daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁹ Bu nedenle, özellikle çok ileri yaş hastalarda, cerrahi kararının hastanın genel durumuna göre verilmesi daha uygun olur.

Adjuvan Tedavi: Evre IIB-IV melanomda cerrahi rezeksiyon sonrası yüksek nüks riski taşıyan hastalar için adjuvan tedavi önerilir. Adjuvan tedavi, ameliyat sonrası mikrometastazların ortadan kaldırılması ve rekürrens riskinin azaltılması için önemlidir.^{7,12} Adjuvan tedavide kullanılan başlıca ajanlar arasında interferon-alfa ve immün kontrol noktası inhibitörleri yer alır.¹¹ Interferon-alfa tedavisi, hastaliksız sağkalımı uzatmada etkili olmasına rağmen genel sağkalımı uzatmada sınırlı fayda sağlar.¹³ İnterferon-alfa'nın yan etkileri arasında başlıca grip benzeri semptomlar, yorgunluk, depresyon, hematolojik anormallikler, karaciğer enzimlerinde yükselme ve nörotoksisite bulunmaktadır.^{7,11} Bu yan etkiler özellikle yüksek dozlarda daha belirgindir. Yaşlı bireylerde genellikle azalmış metabolizma ve değişen farmakodinamik özellikler nedeniyle ilaçlara karşı tolerans daha düşük olabilir. Yaşla birlikte karaciğer ve böbrek fonksiyonları genellikle azalır, bu da ilacın vücuttan atılımını yavaşlatabilir ve ilacın yan etkilerini artırabilir. Ayrıca, yaşlı hastalarda depresyon ve yorgunluk gibi yan etkiler de daha ciddi seyredebilir.

İmmünoterapinin, özellikle kontrol noktası inhibitörlerinin (PD-1 inhibitörleri: pembrolizumab, nivolumab; CTLA-4 inhibitörü: ipilimumab), ileri evre melanomlarda FDA onayı mevcuttur. İmmün kontrol noktası inhibitörleri, bağışıklık hücrelerinin tümör hücrelerini tanımasını ve yok etmesini engelleyen bazı proteinleri hedef alarak süreci tersine çevirmeye çalışır.¹² PD-1 inhibitörleri, CD8+ T hücrelerini yeniden aktive ederek bu hücrelerin sayısını ve etkinliğini artırarak etki eder. Ayrıca, BRAF mutasyonu taşıyan hastalarda BRAF inhibitörleri (vemurafenib, dabrafenib) ve MEK inhibitörleri (trametinib, cobimetinib) kombinasyonu tercih edilir. Bu tedavi seçeneklerinin ileri evre melanom hastalarında FDA onayı mevcuttur ve sağkalım süresini önemli ölçüde uzattığını gösterilmiştir.^{5,7,14} İmmünoterapilerin yaygın yan etkileri arasında ciddi otoimmün ve inflamatuvar reaksiyonlar, deri döküntüleri, kuruluk, kaşıntı ve gastrointestinal yan etkiler bulunmaktadır.^{11,14} Bu yan etki sıklık ve şiddetinin yaşlılarda artmadığı bildirilmiştir, ancak komorbiditeler ve geriatrik problemler tedavi sırasında dikkate alınmalıdır.¹⁵ Bu

nedenle tedaviye başlamadan önce hastalar riskler ve faydalar açısından titizlikle değerlendirilmelidir.

3. Metastatik Melanom

- **Radyoterapi:** Lokal olarak kontrol altına alınmayan veya inoperabl lezyonlarda radyoterapi bir seçenek olabilir.^{7,11} Radyoterapi, özellikle metastatik hastalıkta palyatif tedavi olarak kullanılabilir. Yaşlı hastalarda, özellikle cerrahi veya immünoterapiye uygun olmayan hastalarda, radyoterapi dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır
- **Sistemik Tedavi:** İleri evre melanomda, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler standart tedavi seçenekleri arasındadır. PD-1 inhibitörleri (nivolumab, pembrolizumab) ve CTLA-4 inhibitörleri (ipilimumab) ileri evre ve metastatik melanom tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.^{4,5} BRAF mutasyonu pozitif hastalarda BRAF inhibitörleri (vemurafenib, dabrafenib) ve MEK inhibitörleri (trametinib) kombinasyon tedavisi kullanılabilir.^{4,11} Özellikle yaşlı hastalarda immünoterapi, iyi tolere edilebilen bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır.¹⁶

Hasta Takibi ve İzlem

Melanom tedavisi sonrasında izlem, özellikle kendini muayene etmede zorluk yaşayabilecek ve ihmal edilme riski yüksek olan geriatrik hastalarda, nüks ve metastaz riskini en aza indirmek açısından kritik bir öneme sahiptir. Takip, hastalığın evresine göre düzenlenmelidir. Erken evre melanomlarda (Evre IIA ve altı), genellikle ilk 2-3 yıl boyunca her 6-12 ayda bir kontrol önerilir. İleri evre melanomlarda (Evre IIB ve üzeri) ise ilk 2-5 yıl boyunca her 3-6 ayda bir kontrol ve görüntüleme yapılması tavsiye edilir. Beşinci yıldan sonra, izlem genellikle yılda bir kez olarak devam eder.¹⁷ Takiplerde tüm vücut deri muayenesi, lenf nodu değerlendirmesi ve gerektiğinde ileri görüntüleme yöntemleri uygulanmalıdır. Görüntüleme yöntemleri arasında bölgesel lenf nodu ultrasonu, PET-CT ve beyin MR yer alır, ve özellikle ileri evre hastalar için önerilir.^{4,17} Hastaların izleminde, tedaviye bağlı gelişebilecek yan etkiler ve diğer komorbiditeler de göz önünde bulundurulmalıdır.¹⁸ Bu nedenle izlem, klinik bulgular ve hastanın genel durumu dikkate alınarak kişiselleştirilmelidir. Ayrıca, kendini muayene etme ve güneşten korunma ön-

lemleri gibi konularda hasta eğitimi, izlem sürecinin vazgeçilmez bir parçası olmalıdır.

Beslenme Durumu ve Sarkopeni

İleri yaş melanom hastalarında beslenme durumu ve sarkopeni, tedavi sonuçları üzerinde önemli bir etki yapabilir. Sarkopeni, yaşa bağlı kas kütlesi ve fonksiyon kaybı olarak tanımlanır ve ileri yaşla birlikte kanser hastalarında sıkça görülür. Sarkopeni, kemoterapi, immünoterapi veya cerrahi müdahaleler sırasında komplikasyon riskini arttırabileceği gibi tedaviye yanıtı da zayıflatabilmektedir.¹⁹ Artmış komplikasyonlar tedaviye devam etmeyi zorlaştırarak prognozu olumsuz etkileyebilir. Ayrıca, sarkopeni ile ilişkili zayıflamış kas fonksiyonu ve düşük kas kütlesi, genel yaşam kalitesini de düşürebilir. Bu nedenle, yaşlı melanom hastalarının beslenme durumu dikkatlice izlenmeli ve tedavi sürecinde gerekli beslenme desteği sağlanmalıdır.¹¹

Palyatif Bakım

İleri evre geriatrik melanom hastalarında palyatif bakım çok daha fazla kritik bir rol üstlenir. Palyatif bakım, ağrı yönetimi ve semptom kontrolüne odaklanarak hem hastanın hem de ailesinin yaşam kalitesini artırmayı amaçlar. Yaşlı hastalarda, palyatif bakım hizmetleri erken dönemde başlatılmalı ve agresif tedavilerin yerine geçebilecek bir seçenek olarak değerlendirilmelidir.¹¹ Yaşlı melanoma hastalarında psikososyal destek, tedavi sürecinin önemli bir parçasıdır. Bu destek, anksiyete ve depresyon riskini azaltarak tedaviye uyumu ve yaşam kalitesini iyileştirir.

Sonuç

Sonuç olarak, yaşlı hastalarda melanom tedavisi ve yönetimi, kişiye özgü tedavi planlaması ve izlem sürecinin titizlikle yürütülmesini gerektiren karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte, erken tanı ve tedavi, prognoz üzerinde belirleyici bir rol oynarken, tedaviye yanıtı takı yaşa bağlı farklılıklar, komorbiditelerin varlığı ve hastanın genel durumu da dikkate alınmalıdır. Bu unsurların dikkatlice ele alınması, prognozu iyileştirme açısından büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Bolick NL, Geller AC. Epidemiology and Screening for Melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2024.
2. Garbe C, Keim U, Eigentler TK, Amaral T, Katalinic A, Hollecek B, et al. Time trends in incidence and mortality

of cutaneous melanoma in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(7):1272-80.

3. Macdonald JB, Dueck AC, Gray RJ, Wasif N, Swanson DL, Sekulic A, et al. Malignant melanoma in the elderly: different regional disease and poorer prognosis. *J Cancer.* 2011;2:538-43.
4. Iglesias-Pena N, Parabela S, Tejera-Vaquerizo A, Boada A, Fonseca E. Cutaneous Melanoma in the Elderly: Review of a Growing Problem. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition).* 2019;110(6):434-47.
5. Caraban BM, Aschie M, Deacu M, Cozaru GC, Pundiche MB, Orasanu CI, et al. A Narrative Review of Current Knowledge on Cutaneous Melanoma. *Clin Pract.* 2024;14(1):214-41.
6. Balch CM, Soong S-J, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic Factors Analysis of 17,600 Melanoma Patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *Journal of Clinical Oncology.* 2001;19(16):3622-34.
7. Council ML, Sheinbein DM. Common Skin Cancers in Older Adults Approach to Diagnosis and Management. *Clin Geriatr Med.* 2024;40(1):25-36.
8. Kaur A, Webster MR, Weeraratna AT. In the Wnt-er of life: Wnt signalling in melanoma and ageing. *Br J Cancer.* 2016;115(11):1273-9.
9. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Coit DG, Atkins MB, et al. Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(12):3961-8.
10. Liu W, Dowling JP, Murray WK, McArthur GA, Thompson JF, Wolfe R, et al. Rate of Growth in Melanomas: Characteristics and Associations of Rapidly Growing Melanomas. *Archives of Dermatology.* 2006;142(12):1551-8.
11. Garcovich S, Colloca G, Sollena P, Andrea B, Balducci L, Cho WC, et al. Skin Cancer Epidemics in the Elderly as An Emerging Issue in Geriatric Oncology. *Aging Dis.* 2017;8(5):643-61.
12. Eljilany I, Castellano E, Tarhini AA. Adjuvant Therapy for High-Risk Melanoma: An In-Depth Examination of the State of the Field. *Cancers (Basel).* 2023;15(16).
13. Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM, Kirkwood J, Lorigan P, Markovic SN, et al. Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017;82:171-83.
14. Carlino MS, Larkin J, Long GV. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Lancet.* 2021;398(10304):1002-14.
15. Iacono D, Vitale MG, Basile D, Pelizzari G, Cinausero M, Poletto E, et al. Immunotherapy for older patients with melanoma: From darkness to light? *Pigment Cell Melanoma Res.* 2021;34(3):550-63.
16. Elias R, Morales J, Rehman Y, Khurshid H. Immune Checkpoint Inhibitors in Older Adults. *Curr Oncol Rep.* 2016;18(8):47.
17. Johnston L, Starkey S, Mukovozov I, Robertson L, Petrella T, Alhusayen R. Surveillance After a Previous Cutaneous Melanoma Diagnosis: A Scoping Review of Melanoma Follow-Up Guidelines. *J Cutan Med Surg.* 2023;27(5):516-25.
18. Babbush KM, Damanpour S. Melanoma Diagnosis and Treatment in the Elderly. *Current Geriatrics Reports.* 2020;9(4):199-205.
19. Sabel MS, Lee J, Cai S, Englesbe MJ, Holcombe S, Wang S. Sarcopenia as a prognostic factor among patients with stage III melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(13):3579-85.

Kutanöz T Hücreli Lenfomalar: Geriatrik Hastalarda Yönetim ve Tedavi

Berna Solak

Kutanöz T hücreli lenfomalar (KTHL), primer olarak deriyi etkileyen, ancak zamanla diğer organlara yayılabilen, T hücre kaynaklı nadir bir lenfoma türüdür. Hem klinik hem de patolojik özellikleri bakımından oldukça heterojen bir grubu temsil eder. Son yıllarda yapılan sınıflamalar, bu lenfomaların çeşitli alt tiplerini daha iyi tanımlamak amacıyla güncellenmiştir. Bu sınıflamalar, lenfomaların klinik, histolojik, fenotipik ve moleküler özelliklerine dayanarak yapılmıştır ve doğru tanı ve yönetim için önemlidir. En yaygın alt tip olan Mikozis Fungoides (MF), epidermotropizm ve küçük-orta boyutlu atipik T hücrelerinin varlığı ile karakterizedir. Sézary Sendromu (SS) ise eritroderma ile seyreden ve kan tutulumu gösteren bir alt tiptir. Diğer önemli KTHL alt tipleri arasında Primer Kutanöz CD30+ lenfoproliferatif bozukluklar (örneğin, Primer Kutanöz Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma ve Lenfomatoid Papüloz), Subkutanöz Pannikülit Benzeri T Hücreli Lenfoma (SPTCL), Primer Kutanöz Gama/Delta T Hücreli Lenfoma (PKGDTL) ve Primer Kutanöz CD8+ Agresif Epidermotropik Sitotoksik T Hücreli Lenfoma (CD8+ AECTHL) bulunmaktadır.^{1,2}

Geriatrik popülasyonda KTHL, daha düşük farkındalık, hekime ulaşmada zorluk gibi nedenlerle, genellikle daha ileri yaşlarda teşhis edilebilmektedir. İmmün sistemin zayıflaması, geriatrik hastalarda hastalığın daha agresif ve hızlı bir seyir izlemesine neden olabilir. Ayrıca, bu hastalarda yaygın olan komorbiditeler, tedavi seçeneklerini sınırlayabilir ve

hastaların tedaviye yanıtını zayıflatabilir. Bu bölümde Geriatrik popülasyonda Kutanöz T Hücreli Lenfoma yönetimi ele alınmıştır.

Giriş: Kutanöz T hücreli lenfoma, T lenfositlerinin ciltte birikmesiyle karakterize edilen bir grup lenfoproliferatif hastalığı kapsar. KTHL'nin en yaygın alt tipi olan mikozis fungoides (MF), genellikle yama veya plak şeklinde başlar ve zamanla tümörlere ve ekstrakutanöz tutulumla ilerleyebilir. KTHL'nin yıllık insidansının, 1970'lerden bu yana sürekli bir artış gösterdiği; ancak son yıllarda bu artışın sabitlendiği gözlemlenmiştir.³

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Kutanöz T hücreli lenfomalar, dünya genelinde oldukça nadir görülen bir lenfoma türüdür. Yapılan bir çalışmada, 1973-2009 yılları arasında CTCL'nin yıllık yaşa göre düzeltilmiş insidansı milyon kişi başına 7,5 olarak belirlenmiştir ve bu insidansın yaşla birlikte artış gösterdiği, en yüksek oranın 70-84 yaş grubunda gözlemlendiği rapor edilmiştir.³ Daha yeni bir çalışmada ise, 2000-2018 yılları arasında ABD'de KTHL insidansının milyon kişi başına 8,55'e yükseldiği ve bu artışın özellikle ileri yaş gruplarında daha belirgin olduğu bildirilmiştir.⁴ Geriatrik popülasyondaki artmış insidansın, yaşlı nüfusun artması ve yaşlı bireylerde artmış immüno-supresyon, kronik inflamasyon ve kimyasal maruziyeti gibi faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, KTHL insidansı

erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksektir. Cinsiyetler arasındaki bu fark yıllar içinde azalmış olsa da, erkeklerdeki insidans oranı hala daha yüksektir.³⁻⁵

Kutanöz T hücreli lenfomaların risk faktörleri arasında yaş, genetik yatkınlık, immün sistem bozuklukları, bazı viral enfeksiyonlar ve uzun süreli UV ışınları ve çevresel faktörlere (örneğin, kimyasal maruziyeti) maruz kalma sayılabilmektedir. Ayrıca, KTHL insidansı, sosyoekonomik durumla da ilişkili bulunmuş olup, daha yüksek gelir düzeyine sahip bireylerde daha sık rastlanılmaktadır.^{3,4} Bu yüksek insidansın, sağlık hizmetlerine daha kolay erişim sayesinde tanılarının artmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Klinik Özellikler

Kutanöz T hücreli lenfomalar, klinik olarak oldukça geniş bir spektrumda kendini gösteren bir lenfoma türüdür ve dünya genelinde nadir olarak görülmektedir. Erken evrelerde, hastalık genellikle ciltte kaşıntılı yama veya plak şeklinde lezyonlarla ortaya çıkar, bu lezyonlar zamanla kalınlaşarak tümörlere dönüşebilir. Geriatrik hastalarda, deri incilmesi ve elastikiyet kaybı gibi yaşa bağlı değişiklikler, CTCL'nin klinik seyirini karmaşık hale getirerek, özellikle erken evrelerde, tanıyı daha da zorlaştırabilir. Mikozis fungoides (MF), KTHL'nin en yaygın alt tipi olup, genellikle yavaş ilerleyen bir seyir izler.^{2,6} Ancak geriatrik hastalarda, KTHL'nin genellikle daha ileri evrelerde teşhis edilmesi nedeniyle, daha yaygın ve hızlı seyirli deri lezyonları, ve lenf nodu tutulumu ve ekstrakutanöz yayılımla karşılaşılması olasıdır. Bu hastalarda kaşıntı ve cilt bariyerinin zayıflaması enfeksiyon riskini arttırabilmektedir.

Histopatolojik Bulgular: Kutanöz T hücreli lenfomaların tanısının histopatolojik olarak doğrulanması gerekmele beraber, erken evrelerde histopatolojik bulgular sili olabileceği için klinikopatolojik korelasyon ile tanı koyulabilmektedir.

En yaygın alt tipi olan MF, epidermotropizm gösteren ve serebriform nükleuslu küçük-orta boyutlu T lenfositlerin varlığı ile karakterizedir. MF'nin erken evrelerinde epidermis ve üst dermiste bant benzeri infiltratlar ve bazen Pautrier mikroabsesleri görülür. İlerlemiş evrelerde dermal infiltratlar daha diffüz hale gelir ve epidermotropizm kaybolabilir. Primer Kutanöz CD30+ Lenfoproliferatif Bozukluklar (LPD) grubu, büyük anaplastik, pleomorfik veya immünoblastik CD30+ lenfositlerin varlığı ile tanımlanır.

Bu grupta yer alan Kutanöz Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma (C-ALCL), genellikle epidermotropizm göstermeyen, diffüz infiltratlar ve geniş anaplastik hücrelerle karakterizedir. Subkutanöz Pannikülit Benzeri T Hücreli Lenfoma (SPTHL), subkutan dokularda lobüler infiltratlar ve CD8+ T hücreleri ile tanımlanır. Dermis ve epidermis genellikle tutulmaz ve adipositlerin çevresinde hücresele rimming görülebilir. Primer Kutanöz Agresif Epidermotropik CD8+ T Hücreli Lenfoma (PCAE), belirgin epidermotropizm ve CD8+ sitotoksik T hücrelerinin varlığı ile tanınır. Histopatolojik olarak, bu lenfomada yoğun epidermotropizm ve subepidermal ödem izlenir. Primer Kutanöz Gama/Delta T Hücreli Lenfoma (PKGD-THL), epidermotropik, dermal ve subkutanöz infiltratların bir arada bulunduğu nadir bir lenfoma alt tipidir. Bu hastalık, genellikle orta-büyük boyutlu hücrelerle karakterizedir ve sıklıkla mukozal ve diğer ektranodal yayılım gösterir.^{2,7}

Kutanöz T hücreli lenfomalarda (CTCL), CD4+ T hücrelerinin baskın olduğu bir immünohistokimyasal profil görülür. Mycosis Fungoides (MF) ve Sézary Sendromu (SS) gibi alt tiplerde CD4/CD8 oranının artışı, CD26 ve CD7 kaybı ve TOX ekspresyonu tanı açısından önemlidir. Ayrıca, PD-1, Ki-67 ve CCR4 gibi markerlar, bu hastalıkların tanı ve evrelemede kritik rol oynar.²

Mikozis fungoides ve Sézary sendromu olan yaşlı hastalarda yapılmış bir çalışmada, büyük hücre transformasyonu (BHT) gelişimi, yaşlı hastalar (65 yaş ve üstü) arasında kötü bir prognozla ilişkilendirilmiştir. Çalışma, BHT'nin histopatolojik bulgular arasında yer aldığına, bu hastalarda sağkalım oranlarının olumsuz etkilendiğini göstermektedir. Bununla birlikte, erken evre hastalığı olan ve <10% cilt yüzeyi tutulumuna sahip yaşlı hastalarda, prognozun daha iyi olduğu belirtilmiştir.⁸

Hasta Yönetimi ve Tedavi: KTHL'nin yönetimi, hastalığın alt tipine, evresine, hastanın genel sağlık durumuna ve semptomlara bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Hastalığın yükünü azaltmak, ilerlemeyi yavaşlatmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek ana tedavi hedefleridir. Tedavi, genellikle multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir ve dermatologlar, hematologlar, radyoterapistler, onkologlar ve geriatristler arasında koordinasyon sağlanmalıdır. Komorbiditelerin daha sık olması ve buna ve ileri yaş nedeniyle değişen farmakodinami ve diğer nedenlere bağlı olarak yan etki gelişme riskinin yüksek olması ve polifarmasinin ilaç etkileşimleri açısından önemli

sorun teşkil etmesi geriatrik hastalardaki KTHL tedavi yönetimindeki en önemli sorunlardır. Geriatrik hastalar için tedavi stratejileri, bu faktörler ve genel tedavi toleransı göz önünde bulundurularak dikkatlice seçilmelidir. İleri yaş hastalarda, yaş nedeniyle zaten beklenen deri kuruluğu, hastalık veya tedavilere bağlı olarak artmıştır ve buna eşlik eden şiddetli kaşıntı çok rahatsız edicidir. Destekleyici önlemler ve nemlendiricilerin önerilmesi hastanın yaşam kalitesi açısından oldukça önemlidir.

Erken Evre Kutanöz T-Hücreli Lenfomalar

Deriye yönelik Tedaviler:

Erken evrede KTHL (evre IA, IB) genellikle yavaş ilerler ve deriye sınırlıdır, bu nedenle başlıca deriye yönelik tedavilerle yönetimi önerilmektedir.⁹ Bu tedaviler şunları içerir:

Topikal Tedaviler:

1. Topikal Kortikosteroidler: Erken evre KTHL tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve etkili ajanlardır. İmmünomodülasyon ve anti-inflamatuvar etkileriyle, lezyonların küçülmesine yardımcı olur ayrıca kaşıntıyı hafifletir.¹⁰ Ancak yaşlı hastalarda zaten deri incelmış ve transepidermal bariyer bozulmuş olduğundan özellikle potent topikal kortikosteroidleri kullanırken dikkatli olmak gerekir. Hastalar deride atrofi, purpura ve stria oluşumu açısından da takip edilmelidir.¹¹

2. Topikal Retinoidler: Topikal Beksarotene, retinoid X reseptör agonisti olarak işlev gören bir retinoid türevidir ve topikal formda KTHL tedavisinde kullanılmaktadır. Bexarotene, T-hücre farklılaşmasını, apoptozunu ve proliferasyonunu düzenleyen gen ekspresyonunu modüle eder.¹⁰ Yaşlı hastalarda, deride irritasyon, kuruluk ve kaşıntı gibi yan etkilerin daha sık görülebileceği mutlaka anlatılmalıdır. Yan etkilerini azaltmak amacıyla iyi bir nemlendirme ve bazı durumlarda kullanım sıklığını azaltmak veya topikal kortikosteroidlerle kombinasyon tedavisi de önerilmektedir.^{9,11}

3. Topikal Kemoterapötikler

Topikal Mekloreタミン (Nitrojen Mustard), alkilleyici bir ajan olarak DNA'ya kovalent bağlanarak hücre döngüsünde duraklamaya ve sonrasında hücre ölümüne neden olur. Klinik çalışmalarda, topi-

kal mekloreタミンin özellikle düşük riskli, plak tipi KTHL hastalarında yüksek yanıt oranları gösterdiği bildirilmiştir. Genellikle iyi tolere edilir, bununla birlikte, tedavi bölgesinde iritan dermatit, hiperpigmentasyon ve nadiren büllöz reaksiyonlar gibi lokal yan etkiler görülebilir.^{11,12} Bu yan etkilerin yönetimi genellikle tedavi dozunun veya uygulama sıklığının ayarlanması ile sağlanabilmekle beraber yaşlı hastalarda ince ve atrofik deriden dolayı biraz daha zor olabilmektedir. Ayrıca, topikal kortikosteroidlerle kombinasyon tedavisi de önerilmektedir

Topikal BCNU (Karmustin), bir diğer alkilleyici ajan olup, KTHL tedavisinde topikal formda uygulanabilir. DNA alkillemesi yoluyla hücre döngüsünü bozar ve hücre apoptozunu teşvik eder.¹⁰ Deride uzun süreli kullanım sonrası karsinojenik potansiyel taşıması ve lokal toksisite yapabilmemesi nedeniyle, genellikle diğer topikalere yanıtızlık durumunda denenebilir.¹¹⁻¹³

4. Topikal İmiquimod: İmiquimod, bir immünomodülatör ajan olup, Toll-like reseptör 7 (TLR7) üzerinden interferon-α (IFN-α) ve diğer pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını indükleyerek çalışır.¹⁰ İmiquimod, daha çok genital siğiller ve bazal hücreli karsinom gibi diğer dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmakla birlikte, sınırlı sayıda çalışma erken evre KTHL'de de etkili olabileceğini göstermiştir. Ancak, imiquimodun kullanımında da lokal irritasyon, eritem ve vezikül oluşumu gibi yan etkiler görülebilir.^{9,14}

Fototerapi:

Fototerapi, KTHL tedavisinde etkili bir yöntemdir ve özellikle erken evre hastalıkta tercih edilir. Geriatrik hastalarda fototerapi, diğer tedavi seçeneklerine göre daha az invaziv olması ve yan etki profilinin daha hafif olması nedeniyle önemli bir tedavi alternatifi olarak öne çıkar.

1. PUVA (Psoralen ve Ultraviyole A): PUVA, psoralen adı verilen bir ilacın ardından UVA ışınları ile tedavi uygulanmasını içerir. Psoralen, ışığa duyarlılığı artırarak tedavi etkinliğini yükseltir. PUVA'nın özellikle erken evre KTHL'de etkinliği gösterilmiştir.¹⁵ Geriatrik hastalarda PUVA tedavisi sırasında özellikle dikkat edilmesi gereken hususlardan biri, UV ışınlarının uzun vadeli etkileri ve fotoyaşlanma riskidir. Yaşlı hastalarda cilt kanseri gelişme riski

daha yüksek olduğundan, PUVA tedavisinin süresi ve dozu dikkatlice ayarlanmalıdır.^{9,16}

2. Dar Bant UVB: Geriatrik hastalarda UVB fototerapisi, genellikle daha iyi tolere edilir ve ciltte daha az uzun vadeli hasar riski taşır. Ancak, tedavi süresince cildin hassasiyeti ve kuruluk gibi sorunlar göz önünde bulundurulmalıdır.¹⁵ Daha derin lezyonlar üzerinde sınırlı etkinlik bildirilmiş olmakla beraber, UVB fototerapisi, minimal sistemik yan etki profili nedeniyle yaşlı hastalarda güvenli bir seçenek olabilir. Bununla birlikte, geriatrik popülasyonda immün yanıtın yaşa bağlı zayıflaması, tedaviye yanıt süresini ve kalıcılığını etkileyebilir.¹⁶

Fotodinamik Terapi (PDT): Fotodinamik terapi, fotosensitizan bir ajan ve ışık kaynağı kullanılarak yapılan bir tedavi yöntemidir. Hypericin gibi fotosensitizan bir ajan, kanser hücrelerinde birikir ve ışık kaynağıyla aktive edilerek reaktif oksijen türleri oluşturur, bu da hücre ölümüne yol açar.¹⁷ Genellikle lokalize erken evre CTCL tedavisinde kullanılır. KTHL için spesifik bir FDA onayına sahip değildir.¹⁸ Ciltte yanma, kızarıklık ve fototoksiste yaşlı hastalarda daha belirgin olabilir.

Lokal ve Total Cilt Elektron Radyoterapisi (TSEB): TSEB, yaygın cilt tutulumunun olduğu durumlarda kullanılır ve genellikle hızlı bir yanıt sağlar.¹⁹ Ancak, uygulama zorluğu ve yan etkileri nedeniyle dikkatle planlanmalıdır. Yan etkiler: Deride pigmentasyon değişiklikleri, atrofi, yanma, ödem, alopesi, tırnak kaybı. Deri kuruluğu, kızarıklık, yorgunluk gibi yan etkiler yaşlılarda daha belirgin olabilir.^{10,11} Ayrıca, radyoterapi sonrası deri iyileşmesi yaşlı hastalarda daha yavaş olabileceği akılda tutulmalıdır.

Deriye yönelik tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda erken evrelerde öncelikle deriye yönelik tedavi seçeneğinin değiştirilmesi ve kombine edilmesi, bunun da yetersiz kalması durumunda sistemik tedaviler önerilmektedir.

İleri Evre Kutanöz T-Hücreli Lenfomalar

İleri evre KTHL (evre III, IV) yönetimlerinde, daha agresif seyir göstermeleri nedeniyle, genellikle sistemik tedaviler kullanılmaktadır. Mevcut tedaviler hastalığı kontrol etmede etkilidir, ancak genellikle yaşam süresi üzerine etkileri yoktur.

Sistemik Tedaviler:

1. İnterferon-alfa: KTHLde immünomodülatör bir tedavi olarak kullanılır. Tümör hücrelerinin büyümesini baskılayan ve immün cevabı artıran interferon-alfa, hücrelerinin apoptozunu teşvik eder. Erken evre CTCLde tek başına veya fototerapi gibi diğer tedavilerle kombine olarak kullanılır. İleri evrelerde adjuvan tedavi olarak kullanılabilir.¹¹ Grip benzeri semptomlar, depresyon ve hematolojik yan etkiler yaşlılarda daha belirgin olabilir; doz ayarlaması gerekebilir.²⁰

2. Metotreksat: Metotreksat, folik asit antagonistidir ve hücre bölünmesini engelleyerek etkisini gösterir. FDA onayı bulunmamaktadır. Daha çok ileri evre tedavi seçeneği olmakla beraber, erken evrelerde düşük dozda önerilebilmektedir. Yaşlılarda, hepatotoksiste ve böbrek fonksiyonlarında bozulma riski nedeniyle doz ayarlaması ve sıkı izlem gereklidir.^{11,19}

3. Histon Deasetilaz İnhibitörleri (HDACi): Romidepsin ve vorinostat gibi HDAC inhibitörleri, Histon deasetilazı inhibe ederek, tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu artırır ve lenfoma hücrelerinin apoptozunu indükler. 2006 yılında KTHL (evre IIB-IV) için FDA onayı almıştır. Yan etkiler arasında trombositopeni, gastrointestinal semptomlar ve yorgunluk bulunur. Yaşlılarda bu yan etkiler daha belirgin olabilir. Romidepsine bağlı kardiyak yan etkiler ve elektrolit dengesizlikleri görülebileceğinden, yaşlı hastalarda EKG takibi ve elektrolit izlenmesi açısından dikkatli olunmalıdır.¹⁹

4. Oral Retinoidler: Bexarotene gibi retinoidler, A vitamini türevleridir ve hücre farklılaşmasını ve proliferasyonunu düzenler. Erken ve ileri evre KTHLde kullanılabilir. Genellikle diğer tedavi yöntemleri ile kombine edilir. Bexarotene, KTHL için FDA onayı almıştır.⁹ Santral hipotiroidi, hiperlipidemi ve karaciğer fonksiyon bozuklukları yaşlılarda daha sık görülebilir. Bu nedenle, sıkı laboratuvar takibi önemlidir. Ayrıca dudaklarda ve deride kuruluk hakkında hastalar bilgilendirilmelidir.^{11,20}

5. Alemtuzumab: Alemtuzumab, anti-CD52 monoklonal antikordur. Tüm CD52 pozitif hücrelere bağlanarak, bu hücrelerin bağışıklık sistemi tarafından yok edilmesini sağlar. İleri evre KTHLde, özellikle refrakter vakalarda bir seçenek olabilir.^{11,20}

Alemtuzumab, KTHL için spesifik FDA onayına sahip değildir. Fırsatçı enfeksiyon riskinin yaşlılarda daha yüksek olabileceğine dikkat edilmelidir.

6. Denileukin Diftitoks: Denileukin diftitoks, IL-2 reseptörüne bağlanan ve difteri toksini içeren bir füzyon proteindir. CD25 pozitif KTHL alt tiplerinde, özellikle Sézary sendromu gibi ileri evrelerde kullanılır. KTHL tedavisi için FDA onayı almıştır. Enfeksiyon riski ve ciddi hipersensitivite reaksiyonları yaşlı hastalarda daha fazla olabilir.¹⁹

7. Brentuximab Vedotin: Bir anti-CD30 antikordur, CD30 ekspresyonu olan lenfoma hücrelerine bağlanarak hücre içi toksinleri serbest bırakır ve bu hücrelerin ölümüne yol açar. CD30 pozitif CTCL alt tiplerinde (örneğin anaplastik büyük hücreli lenfoma) kullanılır. Relaps veya refrakter CD30 pozitif lenfomalar için FDA onayı almıştır.⁹ Periferik nöropati riski yaşlılarda daha yüksek olabilir, bu nedenle nörolojik izlem önemlidir.²¹

8. Mogamulizumab: Mogamulizumab CCR4'e (C-C motif kemokin reseptörü 4) karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Relaps veya refrakter KTHL için FDA onayı almıştır.⁹ Deri döküntüleri, infüzyon reaksiyonları ve immün ilişkili yan etkiler yaşlılarda daha sık ve şiddetli olabilir.^{19,21}

Ekstrakorporal Fotoferez: Ekstrakorporal fotoferez, hastanın kanının dışarıda UV ışığına maruz bırakılarak tedavi edildiği bir immünomodülatör tedavi yöntemidir. Hastadan alınan mononükleer hücreler 8-metoksipsoralen ve UVA ışığı ile tedavi edilir ve daha sonra tekrar hastaya verilir. Bu işlem, T hücrelerinin apoptozunu ve immün sistemin düzenlenmesini sağlar. Evre III MF ve Sézary sendromu için birinci basamak tedavi seçeneklerindedir. KTHL için spesifik FDA onayına sahiptir. Yan etkiler: Hipotansiyon, anemi. Genel olarak iyi tolere edilir, ancak işlem süresince uzun süre hareketsizlik yaşlı hastalarda dikkat edilmesi gereken bir durumdur.^{20,22}

Polikemoterapi (CHOP ve benzerleri): İleri evre hastalarda ikinci basamak tedavi olarak uygulanır. Polikemoterapi, genellikle radyoterapi, fototerapi veya immünoterapilerle kombine edilebilir. Kombinasyon tedavileri, hem tümör yükünü azaltmak hem de hastalığın kontrolünü sağlamak için daha etkili olabilir.¹⁹ Yaşlı hastalarda polikemoterapi kullanımı, artan yan etki riski, mevcut komorbiditeler

ve azalmış fizyolojik rezerv nedeniyle zorluklar içermektedir. Bu hastalarda tedavi, yan etkilerin dikkatli yönetimi ve multidisipliner bir yaklaşımla bireyselleştirilmiş olmalıdır.⁹

Hematopoetik Kök Hücre Nakli: Allojenik kemik iliği transplantasyonu, hastalıklı kemik iliği hücrelerinin sağlıklı donör hücreleriyle değiştirilmesi yöntemidir.^{9,19} Yüksek mortalite ve morbidite riskine bağlı olarak yaşlı hastalarda genellikle tercih edilmez, ancak, uygun adaylarda düşük yoğunluklu rejimler kullanılabilir.

MF ve Sézary sendromu Dışı Tiplere Göre Tedavi Seçenekleri: (23)

Lenfomatoid Papülozis:

- Topikal Steroidler: Sınırlı ya da asemptomatik hastalık durumunda kullanılır.
- Fototerapi (PUVA veya dar bant UVB): Semptomatik, ilerleyici veya yaygın vakalarda önerilir.
- Metotreksat (MTX): Yaygın veya semptomatik hastalık için düşük dozlarda (#25 mg/hafta) etkili bir tedavi seçeneğidir.
- Brentuksimab Vedotin (BV): CD30'u hedefleyen ve dirençli vakalarda kullanılabilir.

Primer Kutanöz Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma (PC-ALCL):

- Cerrahi Eksizyon ve Radyoterapi (RT): Tek bir odak ya da lokalize hastalık için temel tedavi yöntemleridir.
- Metotreksat (MTX): Multifokal lezyonları olan vakalarda kullanılır.
- Brentuksimab Vedotin (BV): Dirençli ya da tekrarlayan vakalarda umut verici sonuçlar göstermektedir.

Primer Kutanöz CD41 Küçük-Orta Boyutlu T-Hücreli Lenfoproliferatif Bozukluk (PCSM-TC-LPD) ve Primer Kutanöz Akral CD81 T-Hücre Lenfoması (ATCL):

- Deriye Yönelik Tedaviler: Eksizyon, topikal/intralezyoner kortikosteroidler ve radyoterapi, lokalize hastalık için önerilen tedavilerdir.

Subkutan Pannikülit Benzeri T-Hücre Lenfoması (SPTCL):

- Oral Kortikosteroidler ve/veya İmmünosüpresif Ajanlar (örneğin, Siklosporin A, Düşük Doz MTX): Uzun süreli remisyon sağlamak için yaygın olarak kullanılır.

- Kombinasyon Kemoterapisi: Dirençli vakalar veya hemofagositik sendrom (HPS) ile komplike olan durumlar için ayrılmıştır.

Primer Kutanöz Gamma-Delta T-Hücre Lenfoması (PCGD-TCL) ve Primer Kutanöz CD81 Agresif Epidermotropik Sitotoksik T-Hücre Lenfoması (PC-AECTCL):

- Çoklu Ajan Kemoterapisi ve Hematopoetik Kök Hücre Nakli: Bu agresif alt tipler için genellikle kullanılan tedavi yöntemleridir.

Destekleyici Bakım ve Yaşam Kalitesi: Kutanöz T hücreli lenfomalar, hastalığın kronik seyri, düzenli kontroller, tetkikler ve tedavilerin sürekliliği gibi gereksinimlerin yanı sıra, özellikle ileri evrelerde ciddi fiziksel ve psikolojik etkileri nedeniyle zorlayıcı bir hastalık grubudur. Yaşlı hastalar için palyatif bakım ve yaşam kalitesini koruma, KTHL yönetiminde kritik bir öneme sahiptir. Bu hastalıkların tedavi edilemez doğası, hastalarda şiddetli ağrı, cilt deformasyonları ve yoğun duygusal stres yaratarak yaşam kalitesini düşürür. Özellikle yaşlı hastalar, ek zorluklar nedeniyle multidisipliner palyatif bakıma ihtiyaç duyar. Palyatif bakım, ağrı ve diğer semptomların yönetimi, beslenme desteği ve psikososyal destek sağlayarak yaşam kalitesini artırmayı hedefler. Bireyselleştirilmiş bakım planları, hasta ve ailelerinin ihtiyaçlarını karşılayarak, hem fiziksel hem de duygusal iyilik halini destekler.²⁴

Sonuç: Yaşlı hastalarda Kutanöz T-hücreli lenfoma (KTHL) yönetiminde, hastaların spesifik ihtiyaçlarına göre özelleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulması büyük önem taşır. Tedavi seçenekleri, hastalığın alt tipi, yaygınlığı ve sistemik tutulum gibi faktörlere dayanırken, geriatrik hastaların genel sağlık durumu, mevcut ek hastalıkları ve olası ilaç etkileşimleri de dikkatle değerlendirilmelidir. Bu hasta grubunda, minimal invaziv yöntemler, topikal tedaviler ve düşük doz radyoterapi gibi yaklaşımlar tercih edilmelidir. Aynı zamanda, palyatif bakım ve semptom yönetimi, yaşam kalitesini artırmak amacıyla ön planda tutulmalıdır. Tedavi sürecinde hastaların düzenli izlenmesi ve yan etkilerin etkin yönetimi kritik bir rol oynar. Sonuç olarak, geriatrik hastalarda optimal tedavi sonuçlarına ulaşmak için multidisipliner ve bireyselleştirilmiş yaklaşımlar şarttır.

Kaynaklar

1. Stoll JR, Willner J, Oh Y, Pulitzer M, Moskowitz A, Horwitz S, et al. Primary cutaneous T-cell lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome. Part I: Clinical and histologic features and diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(5):1073-90.
2. Kempf W, Mitteldorf C, Cerroni L, Willemze R, Berti E, Guenova E, et al. Classifications of cutaneous lymphomas and lymphoproliferative disorders: An update from the EORTC cutaneous lymphoma histopathology group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(8):1491-503.
3. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol.* 2013;149(11):1295-9.
4. Cai ZR, Chen ML, Weinstock MA, Kim YH, Novoa RA, Linos E. Incidence Trends of Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma in the US From 2000 to 2018: A SEER Population Data Analysis. *JAMA Oncol.* 2022;8(11):1690-2.
5. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol.* 2007;143(7):854-9.
6. Bagherani N, Smoller BR. An overview of cutaneous T cell lymphomas. *F1000Res.* 2016;5.
7. Sidiropoulos KG, Martinez-Escala ME, Yelamos O, Guittart J, Sidiropoulos M. Primary cutaneous T-cell lymphomas: a review. *J Clin Pathol.* 2015;68(12):1003-10.
8. Lebowitz E, Geller S, Flores E, Pulitzer M, Horwitz S, Moskowitz A, et al. Survival, disease progression and prognostic factors in elderly patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a retrospective analysis of 174 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(1):108-14.
9. Hristov AC, Tejasvi T, R AW. Cutaneous T-cell lymphomas: 2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2021;96(10):1313-28.
10. Tarabdar ES, Shinohara MM. Skin Directed Therapy in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Oncol.* 2019;9:260.
11. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer.* 2017;77:57-74.
12. Denis D, Beneton N, Laribi K, Maillard H. Management of mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphoma (MF-CTCL): focus on chlormethine gel. *Cancer Manag Res.* 2019;11:2241-51.
13. MacArthur KM, Jariwala N, Kim EJ, Rook AH. Topical Carmustine as Monotherapy or as Multimodality Therapy for Folliculotropic Mycosis Fungoides. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(3):373-4.
14. Sivanand A, Surmanowicz P, Alhusayen R, Hull P, Litvinov IV, Zhou Y, et al. Immunotherapy for Cutaneous T-Cell Lymphoma: Current Landscape and Future Developments. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(5):537-44.
15. Olsen EA, Hodak E, Anderson T, Carter JB, Henderson M, Cooper K, et al. Guidelines for phototherapy of mycosis fungoides and Sezary syndrome: A consensus statement of the United States Cutaneous Lymphoma Consortium. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(1):27-58.

16. Marka A, Carter JB. Phototherapy for Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatol Clin.* 2020;38(1):127-35.
17. Caccavale S, Tancredi V, Vitiello P, Sica A, Ronchi A, Franco R, et al. Photodynamic Therapy as an Effective Treatment for Cutaneous Lymphomas. *Pharmaceutics.* 2022;15(1).
18. Liu WT, Wang HT, Yeh YH, Wong TW. An Update on Recent Advances of Photodynamic Therapy for Primary Cutaneous Lymphomas. *Pharmaceutics.* 2023;15(5).
19. Vitiello P, Sagnelli C, Ronchi A, Franco R, Caccavale S, Mottola M, et al. Multidisciplinary Approach to the Diagnosis and Therapy of Mycosis Fungoides. *Healthcare (Basel).* 2023;11(4).
20. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):223 e1-17; quiz 40-2.
21. Van-de-Velde V, Zhou Y. Existing and Emerging Therapies for Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(3):319-27.
22. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther.* 2003;16(4):337-46.
23. Oh Y, Stoll JR, Moskowitz A, Pulitzer M, Horwitz S, Myskowski P, et al. Primary cutaneous T-cell lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome. Part II: Prognosis and management. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(5):1093-106.
24. Salant JA, Khan N, Nelson JE, Norton-Westbrook M, Desai AV. Top Ten Tips Palliative Care Clinicians Should Know About Caring for Patients with Cutaneous T Cell Lymphoma. *J Palliat Med.* 2022;25(6):958-63.

Premalign ve Benign deri tümörleri: Geriatrik Hastalarda Yönetim ve Tedavi

Berna Solak

Premalign Deri Tümörleri: Geriatrik Hastalarda Yönetim ve Tedavi”

Premalign deri tümörleri, deri kanserine dönüşme potansiyeline sahip olan lezyonlar olarak tanımlanır. Geriatrik popülasyonda bu tür lezyonlar oldukça yaygındır ve uzun süreli güneş maruziyeti, yaşa bağlı immün sistem zayıflamaları gibi faktörlerle ilişkili olarak daha sık görülür. Bu lezyonların erken tanısı ve uygun yönetimi, malign dönüşüm riskini azaltmak için kritik öneme sahiptir. Bu tür lezyonların yönetimi, geriatrik popülasyonun özel ihtiyaçlarına uygun şekilde düzenlenmelidir. Geriatrik hastalarda bu tür lezyonların yönetimi, yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler, komorbiditeler, immün sistemin zayıflaması, beklenen yaş ve hasta uyumu gibi faktörler göz önünde bulundurularak düzenlenmelidir. Bu bölümde, premalign ve benign deri tümörlerinin geriatrik popülasyonda nasıl farklılıklar gösterdiği ve lezyonların yönetimi ele alınmıştır.

Aktinik Keratoz (AK)

Giriş

Aktinik keratoz, UVB ışınlarına maruz kalan deri bölgelerinde gelişen ve atipik keratinositlerden oluşan, epidermise sınırlı en yaygın premalign lezyondur. Aktinik keratozlar, zamanla skuamöz hücreli karsinomaya (SCC) dönüşme potansiyeline sahiptir. Özellikle yaşlı popülasyonda yaygın olarak görülür. Bir meta-analiz çalışmasına göre, aktinik keratozun

global prevalans oranı %14 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, AK'nın dünya genelindeki hastalık yükünü önemli ölçüde gösterirken, 100.000 kişi-yıl başına 1928 insidans oranı ile AK'nın halk sağlığı açısından artan bir endişe kaynağı olduğunu vurgulamaktadır.¹ Geriatrik hastalarda cilt yaşlanması ve bağışıklık sistemindeki zayıflamalar, aktinik keratoz gelişme riskini artıran faktörler arasında yer alır.²

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Aktinik keratoz, özellikle açık tenli bireylerde (Fitzpatrick deri tipi I-II), yaşlı popülasyonda ve erkeklerde daha yaygın olarak görülmektedir. Yaşam boyunca maruz kalınan kümülatif UV ışınlarının, bu lezyonların oluşumunda temel bir rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca, organ nakli gibi immün sistem baskılanması durumunda da aktinik keratoz gelişme riski daha yüksek olarak bildirilmiştir.³⁻⁵

Klinik Özellikler

Aktinik keratozlar genellikle yüz, kulaklar, el ve kolların dorsal yüzleri ve saçlı deri gibi güneşe maruz kalan bölgelerde ortaya çıkar. Bu lezyonlar, sert, pullu, kırmızımımsı veya kahverengi renklerde olup genellikle küçük, çok sayıda ve dokunulduğunda zımpara kağıdı gibi his verebilir.⁶ Dudakta yerleştiğinde aktinik keilit olarak adlandırılır. Tedavi edilmediği durumda, aktinik keratozların 10 yıllık dönemde skuamöz hücreli karsinomaya (SCC) dönüşme riski %20

'ye varabilmektedir.⁷ Geriatrik hastalarda bu lezyonlar genellikle daha kalın ve hiperkeratotik olabilir, bu da malign transformasyon riskini artırır.⁶⁻⁷ Aktinik keratoz tanısı genellikle klinik muayene ile konulur. Şüpheli lezyonların tanısı biyopsi ile doğrulanmalıdır. Biyopsi, özellikle malign transformasyon şüphesi taşıyan veya standart tedaviye yanıt vermeyen lezyonlar için önerilir.

Bowen Hastalığı

Bowen hastalığı, in situ skuamöz hücreli karsinom (SHK) olarak sınıflandırılan bir prekanseröz deri hastalığıdır. Tedavi edilmediğinde invaziv SHK'a dönüşebilir, bu nedenle erken tanı ve tedavi önemlidir.^{7,8}

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Bowen hastalığı sıklıkla ileri yaşta görülür. UV ışınlarına maruz kalma, immünosupresyon ve HPV enfeksiyonu en önemli risk faktörleri arasındadır.⁸ Geriatrik popülasyonda, ciltteki yaşa bağlı değişiklikler bu hastalığın daha agresif seyretmesine neden olabilir

Klinik Özellikler

Bowen hastalığı genellikle iyi sınırlı, kırmızı, kabuklu plaklar olarak kendini gösterir. Lezyonlar, genellikle 1-3 cm çaplarında, cilt yüzeyinde hafif kabarık ve skuamli olabilir, nadiren ülserasyon gösterebilir. Tek bir lezyon olabileceği gibi, birden fazla lezyon da bulunabilir. En sık görüldüğü bölgeler güneşe maruz kalan alanlar, özellikle yüz, boyun, eller ve ayaklardır. Ancak genital bölgede de görülebilir, bu durumda "Eritroplazi of Queyrat" olarak adlandırılır.⁸ Geriatrik hastalarda, lezyonlar daha büyük ve daha kalın olabilir, bu da tedavi sürecini zorlaştırabilir. Lezyonların görünümü karakteristiktir, ancak diğer deri hastalıklarıyla karışabileceği için kesin tanı biyopsi ile doğrulanır. Histopatolojik incelemede, epidermiste tam kalınlıkta atipi ve mitotik aktivite gözlenir.⁸

Aktinik Keratoz ve Bowen Hastalığı Tedavisi:

- **Kriyoterapi:** Sıvı nitrojen ile lezyonların dondurulması, küçük ve izole lezyonlar için en yaygın tedavi yöntemidir. Geriatrik hastalarda, bu yöntem minimal invaziv olduğu için genellikle tercih edilir. El tipi bir cihazdan püskürtme ucu aracılığıyla uygulanır.^{8,9}

- **Küretaj / Shave (tırış) eksizyon:** Hiperkeratotik aktinik keratozlar için küret veya bıçakla lezyon çıkarma kullanılabilir. Küretaj veya shave eksizyon, histopatolojik değerlendirme için örnek alınmasına da olanak tanımaktadır. Hemostazda yardımcı olmak için küretajdan sonra elektrodessikasyon uygulanabilir.⁶
- **Topikal 5-Fluorourasil (5-FU):** 5-FU, geniş alanlarda yayılmış AK lezyonları için kullanılan bir kemoterapötik ajandır. Geriatrik hastalarda, bu tedaviye bağlı inflamatuvar reaksiyonlar sık görülebilir ve tedavi süresi boyunca dikkatli izlem gerektirir.^{7,8}
- **Topikal imiquimod:** Toll-like reseptör 7 (TLR7) agonistidir. Imiquimod, hızlı bölünen hücreleri hedef alarak DNA sentezini inhibe eder. Aktinik keratozun tedavisinde oldukça etkilidir ve sıklıkla kullanılan bir tedavi seçeneğidir.^{8,10} Geriatrik hastalarda, bu tedavi yöntemi minimal invaziv olduğu için sıklıkla tercih edilir.⁷ Ayrıca, hastaneye gitmede zorluk yaşayan bir hastalar için, hastanın kendisinin krem formunda uygulayabilmesi en önemli avantajdır.
- **Topikal Diklofenak sodyum:** Aktinik keratoz tedavisinde, COX enzimini inhibisyonu ile inflamasyonu azaltarak ve keratinosit hücre ölümünü sağlayarak etki eden, bir nonsteroidal anti-inflamatuvar ajandır.¹¹ Diklofenak sodyum'un %3'lük jel formu, günde iki kez AK lezyonlarına uygulanır ve tedavi genellikle 60-90 gün sürer. Yaygın yan etkiler arasında kızarıklık, kaşıntı, kuruluk ve cilt tahrişi bulunur.¹¹
- **Soyucu tedaci (peeling):** Glikolik asit gibi yüzeysel peelingler ve triklorasetik asit ile Jessner solüsyonu gibi orta derinlikte peelingler, yaygın aktinik hasarın tedavisinde etkili olup, aynı zamanda lentiginler ve ince kırışıklıklar gibi fotohasarın diğer belirtilerini de iyileştirme avantajına sahiptir.^{9,10}
- **Fotodinamik Terapi (PDT):** AK'lerin tedavisinde, özellikle yüz gibi hassas bölgelerde etkili bir yöntemdir. PDT, minimal iyileşme süresi avantajı sunmasıyla geriatrik hastalarda iyi tolere edilir, ancak işlem sonrası fotosensitiviteye dikkat edilmelidir. Son zamanlarda aktinik keratoz tedavisinde fotodinamik terapinin "gün ışığı" versiyonu giderek daha fazla kullanılmaktadır.¹⁰
- **Topikal İnjenol mebutat (%0.05 jel),** Hızlı hücre ölümü ve inflamatuvar yanıtı tetikleyerek aktinik keratoz tedavisinde etkili ve iyi tolere edilen bir topikal ajandır. En yaygın yan etkiler arasında eritem, ödem, deskuamasyon, pruritus ve lokal

erozyon yer alır. Yan etkiler genellikle hafif olup, tedavi sonrasında kendiliğinden düzelir.¹²

- **Lazer:** Karbon dioksit ve erbium:ytrium-aluminum-garnet gibi ablatif lazerler kullanılabilir. Aktinik keilit için de iyi bir tedavi seçeneğidir.⁹
- **Cerrahi Eksizyon:** Büyük veya malign dönüşümden şüphelenilen infiltrate görünümli lezyonlar için, patolojik tanı da verebilmesi nedeniyle, cerrahi eksizyon daha uygun bir seçenektir.¹⁰
- **Sistemik retinoidler:** Bu tedavi seçeneklerine ek olarak, özellikle yüksek güneş maruziyeti veya immünosupresif ajan kullanımı olan aktinik keratozlu hastalarda sistemik retinoidlerin kullanımının faydalı olduğu gösterilmiştir.¹³ Hiperkolesterolemi ve karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi yan etkilere dikkat edilmelidir.

Aktinik keratoz ve Bowen Hastalığının tedavi yaklaşımı, lezyonların sayısı, boyutu ve yerleşimine ve hastanın genel durumuna göre belirlenir. Az sayıda ve küçük lezyon varlığında, kriyoterapi veya küretaj gibi hedefe yönelik tedavi yöntemleri tercih edilir. Ancak, lezyonların sayısının fazla olması veya geniş bir alanda güneş hasarının bulunması durumunda, 5-florourasil, diklofenak, imiquimod %5, ingenol mebutat veya fotodinamik tedavi gibi alan tedavileri ön planda düşünülmelidir.^{6, 8-10}

Lentigo Maligna (LM)

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Lentigo maligna, melanomun nadir görülen bir varyantı olup, özellikle ileri yaşlı bireylerde UV hasarına uğramış deride gelişir ve tüm melanomların yaklaşık %5-10'unu oluşturur.^{14, 15} Diğer melanom türlerinden farklı olarak, lentigo maligna genellikle yüz gibi kronik güneş maruziyetine açık bölgelerde ortaya çıkar. Lentigo malignanın gelişiminde nevi sayısının belirgin bir rol oynamadığı, aksine non-melanom cilt kanserleri (NMSC) öyküsü olan bireylerde daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu farklılıklar, lentigo malignanın genetik yatkınlık ve kronik güneş hasarı arasındaki karmaşık ilişkiyi yansıtmaktadır.¹⁶ Bir çalışmada, lentigo maligna'nın lentigo maligna melanomaya yıllık ilerleme riskinin yaklaşık %3,5 olduğunu ve bu dönüşümün ortalama 28,3 yılda gerçekleştiği gösterilmiştir.¹⁷

Klinik Özellikler

Lentigo maligna başlıca yüz gibi güneşe maruz kalan

bölgelerde görülen, yavaş büyüyen, düzensiz kenarlı, kahverengi veya siyah renkli, yassı nodüller şeklinde izlenir.^{14,15} İnvaziv melanomaya dönüşme riskinin %5 ila %50 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu oran, tedavi edilmeyen lezyonların ne kadar süreyle mevcut olduğuna, hastanın yaşına, güneş maruziyetine ve diğer risk faktörlerine bağlı olarak değişebilir.¹⁸

Histopatolojik Bulgular

Lentigo malignanın tanısı genellikle klinik ve dermoskopik bulgulara dayanır, histopatolojik incelemeler ile doğrulanır. Histopatolojik olarak, lentigo maligna, epidermiste atipik melanositlerin yaygınlığı ile karakterizedir.¹⁵ Yaşlı hastalarda histopatolojik incelemelerde atipik lentiginöz melanositik proliferasyonların benign ve malign ayrımını yapmak zor olabilir. Geriatrik hastalarda bu lezyonların in situ formdan invaziv melanomaya dönüşme riski daha yüksektir.¹⁴

Lentigo maligna tedavisinde cerrahi müdahale, özellikle Mohs mikrocerrahisi ve aşamalı eksizyon gibi yöntemler, düşük nüks oranları ve tam çıkarım sağladıkları için altın standart olarak kabul edilir. Bununla birlikte, bazı hastalarda cerrahiye alternatif olarak radyoterapi, kriyoterapi ve topikal imiquimod gibi cerrahi olmayan tedavi seçenekleri de kullanılabilir.¹⁴ Ancak, halen bu yöntemlerin etkinliği ve güvenliği konusunda daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır.

Tedavi ve Yönetim

Lentigo malignanın tedavisinde temel amaç, malign transformasyonu önlemektir. Tedavi seçenekleri şunlardır:

- **Cerrahi Eksizyon:** Cerrahi müdahale, özellikle Mohs mikrocerrahisi ve aşamalı eksizyon gibi yöntemler, düşük nüks oranları ve tam çıkarım sağladıkları için altın standart olarak kabul edilir. Ancak geriatrik hastalarda, cerrahi riskler göz önüne alındığında, daha konservatif yaklaşımlar da tercih edilebilir.^{14,15}
- **Topikal Tedaviler ve Radyoterapi:** Cerrahi tedavi altın standart olmakla birlikte, kılavuzlar tarafından önerilen 5 mm sınırlı eksizyon, özellikle yüz, baş ve boyun gibi kozmetik ve işlevsel açıdan önemli bölgelerde rahatsız edici izler bırakabilir. Bu nedenle bazı yazarlar ileri yaş hastalarda cerrahi dışı seçenekleri önermektedirler.¹⁹ Cerrahiye uygun olmayan hastalarda radyoterapi, kriyoterapi ve topikal imiquimod gibi cerrahi olmayan tedavi seçenekleri de kullanılabilir.^{14,15}

Bu yöntemlerin etkinliği ve güvenliği konusunda daha fazla kanıtı ihtiyacı vardır.

Sonuç

Premalign deri tümörleri, geriatrik hastalarda sık görülür ve malign dönüşüm riski taşır. Bu lezyonların erken tanısı ve uygun tedavisi, malignite gelişimini önlemek için önemlidir. Geriatrik hastalarda tedavi, hastanın genel sağlık durumu ve yaşam beklentisine göre bireyselleştirilmelidir. Minimal invaziv yöntemler genellikle tercih edilirken, cerrahi müdahaleler düşük nüks oranları nedeniyle bazı durumlarda öncelikli olabilir. Tedavi planı, hastaya özgü bir yaklaşımla yapılmalıdır.

Benign Deri Tümörleri: Geriatrik Hastalarda Yönetim ve Tedavi

Yaşlanma süreci, ciltte hem yapısal hem de işlevsel değişikliklere yol açarak, benign ve malign tümörlerin gelişimini tetikleyebilir. Geriatrik popülasyonda benign deri tümörleri oldukça yaygındır ve bu lezyonlar genellikle uzun süreli UV maruziyeti, çevresel faktörler ve genetik yatkınlıklarla ilişkilidir. Bu tür lezyonlar genellikle zararsız olmasına rağmen, estetik kaygılar, kaşıntı veya başka semptomlar nedeniyle tedavi gerektirebilir. Yaşlanmanın etkileri ve buna bağlı olarak artan deri tümörü insidansı, sağlık profesyonellerini, bu lezyonların doğru tanısını koyma ve yönetme konusunda dikkatli olmaya zorlamaktadır. Geriatrik hastalarda bu lezyonların yönetimi, yaşla birlikte artan komorbiditeler ve tedaviye yanıt farklılıkları nedeniyle daha karmaşık hale gelebilir. Bu nedenle, benign deri tümörlerinin tanınması ve uygun yönetimi, yaşlı hastaların yaşam kalitesini korumak ve gereksiz müdahaleleri önlemek adına büyük önem taşır.

Seboreik Keratoz

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Seboreik keratoz, geriatrik popülasyonda en sık görülen benign deri tümörlerinden biridir. Hem erkekler hem de kadınlar eşit oranda etkilenir ve lezyonların sıklığı ile sayısı yaşla birlikte artma eğilimindedir.²⁰ Güneşe uzun süre maruz kalma, genetik yatkınlık, kronik sürtünme ve bazı hormonal değişikliklerin seboreik keratoz gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.^{6,7}

Klinik Özellikler

Seboreik keratozlar genellikle hiperpigmente veya ten renginde, yüzeyle kabarıklık, bazen verrüköz ve yapışkan olabilen papüller veya plaklar şeklinde görülür. Lezyonlar, avuç içleri, ayak tabanları ve mucoza zarları dışında vücudun her yerinde ortaya çıkabilir, ancak sıklıkla gövde, sırt, yüz ve boyun gibi güneşe maruz kalan bölgelerde bulunur.⁶ Geriatrik hastalarda bu lezyonlar genellikle daha büyük ve sayıca fazla olabilir.²⁰ Seboreik keratozlar genellikle asemptomatik olmakla birlikte, bazen kaşıma gibi travmalar sonucu inflame olarak ağrılı olabilir. Seboreik keratozların gelişiminde fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (FGFR3) gibi genlerdeki mutasyonların rol oynayabileceği düşünülmektedir.²⁰ Histopatolojik olarak, epidermiste bazal hücrelerin proliferasyonu ve keratinli materyalin kistik inklüzyonları gözlemlenir.⁶

Seboreik keratozların ani ve yaygın bir şekilde ortaya çıkması, Leser-Trélat belirtisi olarak bilinen paraneoplastik bir sendromun göstergesi olabilir. Bu belirti, özellikle mide, kolon veya meme kanseri gibi kanser türleri ile ilişkilendirilebilir. Yeni hedefe yönelik kanser tedavileri ise bazen psödo-Leser-Trélat belirtisine yol açabilir, bu durumda seboreik keratozlara benzeyen ancak malignite ile ilişkili olmayan deri lezyonları izlenir.²⁰

Tedavi ve Yönetim

Seboreik keratozların yönetimi, estetik kaygılar ve semptomatik durumlara bağlı olarak şekillenir. Geriatrik hastalarda tedavi stratejileri belirlenirken, yaşlıların genellikle cilt hassasiyetinin artmış olması, iyileşme sürecinin yavaşlaması ve komorbiditelerin bulunma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi seçenekleri şunları içerir:

Kriyoterapi: Yaşlı hastalarda kriyoterapi, genellikle iyi tolere edilen ve minimal invaziv bir yöntem olarak tercih edilir. Ancak, bu yaş grubunda ciltte hipopigmentasyon ve nadiren skar oluşumu gibi yan etkiler daha belirgin olabilir. Ayrıca, kriyoterapi sonrası iyileşme süresini uzun olabilir.⁶

Shave Eksizyon: Yaşlı hastalarda küçük ve yüzeyle lezyonlar için uygun bir seçenek olan shave eksizyon, genellikle hızlı iyileşme sağlar. Ancak, bu işlem sonrasında ciltte enfeksiyon riski artabilir, bu nedenle dikkatli bir post-operatif bakım gereklidir.²¹

Lazer: Lazer tedavisi, özellikle yüz gibi kozmetik açı-

dan önemli bölgelerde etkili bir seçenek olarak öne çıkar. Er:YAG lazer ile hiperpigmentasyon ve skar riski düşük olup, yaşlı hastalar için daha güvenli bir alternatif sunar. Bununla birlikte, lazer tedavisinin maliyetli olması ve bazı durumlarda daha yavaş iyileşme süreci gerektirmesi göz önünde bulundurulmalıdır.²¹

Dermabrazyon, Elektrokoter uygulamaları ve Hidrojen peroksit (%40'lık) gibi topikal tedaviler diğer seçeneklerdir.^{6,21,22} Tanının süpheli olduğu durumlarda, histopatolojik inceleme amaçlı biyopsi veya lezyonun durumuna göre total eksizyon yapılabilir.

Solar Lentigo: Solar lentigo, genellikle yüz, el ve kolların dorsal yüzeyleri gibi güneşe maruz kalan bölgelerde yerleşen, hipo/hipererpigmente, düzensiz şekilli, 2-4 mm çapında maküller lezyonlar olarak izlenir.²³ Geriatrik popülasyonda oldukça yaygındır ve genellikle uzun süreli UV ışınlarına maruziyetle ilişkilidir.⁶ Histolojik olarak, uzamış rete sırtları, artmış melanin yoğunluğu veya melanosit sayısında artış gözlenmez.²³ Hastalar güneşten koruma konusunda bilgilendirilmelidir. Tedavi genellikle estetik kaygılar nedeniyle yapılır. Başlıca tedavi seçenekleri kriyoterapi, lazer tedavisi veya topikal retinoidlerdir.^{6,23} Tanıdan emin olunamayan durumlarda, histolojik inceleme amaçlı biyopsi yapılmalıdır. Geriatrik hastalarda tedavi, lezyonların boyutuna ve hastanın genel sağlık durumuna bağlı olarak bireyselleştirilir

Keratoakantom: Keratoakantomlar, genellikle güneşe maruz kalan ciltte hızla büyüyen, kubbe şeklinde lezyonlar olarak ortaya çıkar. Özellikle ileri yaşta daha sık görülür. Genellikle birkaç ay içinde kendiliğinden geriler, ancak nüks görülebilmektedir.²⁴ Keratoakantom sınıflandırma açısından tartışmalı bir deri tümörüdür. Geçmişte, skuamöz hücreli karsinomun (SHK) bir varyantı olarak değerlendirilmiş, ancak, keratoakantomların gerileme eğilimi, bu lezyonların biyolojik olarak benign tümörler olduğuna dair bir görüşün oluşmasına neden olmuştur. Halen günümüzde bu belirsizlik dikkate alınarak, tedavisiz bırakılmaması amacıyla keratoakantomların cerrahi olarak çıkarılması görüşü ön plandadır. Ancak bu uygulama, özellikle yaşlı risk gruplarında gereksiz cerrahi komplikasyonlara ve mali yüke neden olmaktadır.²⁴

Bu nedenle ileri yaşta ve cerrahi ile sıkıntı yaşayabilecek hastalarda, kendiliğinden gerileme özelliği nedeniyle lezyon takibi yapılabilir. Tanıdan şüphe-

lenilen durumlarda biyopsi ve gerekirse eksizyon önerilir. İyi diferansiye olmakla beraber, KA'nın histopatolojik görünümü, zaman zaman skuamöz hücreli karsinomdan ayırt edilmesini zorlaştırabilir; bu nedenle, klinik ve histopatolojik değerlendirmelerin birlikte yapılması gerekmektedir.²⁵

Keratokantomun tedavisinde, standart cerrahi eksizyon veya önemli anatomik bölgelerde Mohs mikrocerrahisi, sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Alternatif tedaviler arasında iyonize radyasyon, topikal (5-FU, imiquimod), destrüktif (kriyoterapi, elektrodeseikasyon, küretaj), intralezyonel (5-FU, metotreksat, bleomisin, interferon alfa) ve sistemik tedaviler (oral retinoidler, metotreksat, siklofosamid, erlotinib) bulunur.^{26,27} Tedavi, tümörün boyutu, hastanın genel durumu ve estetik kaygılar göz önünde bulundurularak belirlenmeli ve bireyselleştirilmelidir.

Akrokordon (Skin Tag): Akrokordonlar, en yaygın cilt lezyonları arasında yer alır ve yaş ilerledikçe sıklığı artar. Etiyolojisinde en çok kronik ve tekrarlayan sürtünme sorumlu tutulmaktadır.^{6,28} (literatür) Birden fazla akrokordonun varlığı, obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci gibi durumlarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir.²⁹ Lezyonlar genellikle boyun, koltuk altı ve kasık bölgelerinde görülen küçük, deri renginde, saplı, yumuşak papüller şeklindedir.⁶ Yaşlı bireylerde sayıca fazla olabilirler. Genellikle asemptomatik olsalar da, giysiler veya takılar tarafından tahriş edilebilirler. Nadiren, tromboze olabilirler. Semptomatik olduğunda veya estetik amaçlı tedavi edilebilirler. Tedavisi başlıca kriyoterapi, cerrahi/shave eksizyon, elektrokoterizasyon ve lazer, gibi yöntemleri içerir.⁶

Sebase Hiperplazi: Sebase hiperplazi, cildin sebace bezlerinde meydana gelen genişleme sonucu ortaya çıkan sarımsı papüllerle karakterizedir. Yaşla birlikte prevalansı artar. Yaşlı bireylerde SG hiperplazisi, azalan androjen seviyeleri ve özellikle UVA olmak üzere UV ışınlarının etkisiyle ilişkilendirilmiştir.³⁰ Sıklıkla yüzde ortaya çıkmakla beraber, avuç içleri ve ayak tabanları hariç vücudun herhangi bir yerinde bulunabilirler.³¹

Histopatolojisinde, normal görünümlü sebace bezlerin proliferasyonu izlenir. Klinik olarak, ortası çökük, deri renginde veya sarı renkli küçük papüller olarak görülür. Lezyonlar asemptomatiktir, bazen lokal minor travmalara bağlı inflame olabilirler. Malign dejenerasyon çok nadiren görülür, Klinik olarak bazal hücreli karsinomu taklit edebilmektedir.³¹

Tanısal belirsizlikler durumlarında biyopsi önerilir. Sebace hiperplazi tedavisi gerekli değildir, ancak, estetik kaygılarla tedavi denenebilir. Tedavi seçenekleri arasında, kimyasal peeling, topikal retinoidler, kriyoterapi, elektrokoterizasyon ve lazer tedavisi yer almaktadır.^{6,31}

Senil Hemanjiomalar: Senil Hemanjiomalar, kiraz anjiyomu olarak da isimlendirilen, yaşla birlikte artan ve özellikle geriatrik popülasyonda yaygın olan küçük, kırmızı-mor vasküler lezyonlardır. Lezyonlar genellikle gövde, sırt ve ekstremitelerde yerleşir.³² Genellikle tedavi gerektirmezler, ancak kanama gibi komplikasyonların varlığında, estetik kaygılar veya tanısal belirsizlikler nedeniyle cerrahi olarak çıkarılabilirler. Tanı gerektirmeyen durumlarda, cerrahi dışında, elektrokoter, CO2 lazer, ve pulse dye (PDL) lazer ile tedavi edilebilirler.^{32,33}

Sonuç

Sonuç olarak, benign deri tümörleri, geriatrik popülasyonda oldukça yaygın olmakla beraber genellikle zararsızdır. Ancak, estetik kaygılar, tahriş veya cilt kanseri ile karıştırılma riski nedeniyle tedavi gerekebilir. Tedavi seçenekleri, lezyonun tipi, hastanın genel sağlık durumu ve hastanın tercihlerine göre bireyselleştirilmelidir. Minimal invaziv yöntemler, geriatrik hastalarda genellikle iyi tolere edilir ve en sık tercih edilen tedavi seçenekleridir.

Kaynaklar

- George CD, Lee T, Hollestein LM, Asgari MM, Nijsten T. Global epidemiology of actinic keratosis in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2024;190(4):465-76.
- Calzavara-Pinton P, Calzavara-Pinton I, Rovati C, Rossi M. Topical Pharmacotherapy for Actinic Keratoses in Older Adults. *Drugs Aging.* 2022;39(2):143-52.
- Ferrandiz C, Plazas MJ, Sabate M, Palomino R, Group ES. Prevalence of actinic keratosis among dermatology outpatients in Spain. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(8):674-80.
- Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2019;94(6):637-57.
- Fleming P, Zhou S, Bobotsis R, Lynde C. Comparison of the Treatment Guidelines for Actinic Keratosis: A Critical Appraisal and Review. *J Cutan Med Surg.* 2017;21(5):408-17.
- Trost JG, Applebaum DS, Orengo I. Common Adult Skin and Soft Tissue Lesions. *Semin Plast Surg.* 2016;30(3):98-107.
- Omar MH. Common skin disorders in the elderly. *South African Family Practice.* 2006;48(5):29-34.
- Palaniappan V, Karthikeyan K. Bowen's Disease. *Indian Dermatol Online J.* 2022;13(2):177-89.
- Lee EH, Nehal KS, Disa JJ. Benign and premalignant skin lesions. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(5):188e-98e.
- Dianzani C, Conforti C, Giuffrida R, Corneli P, di Meo N, Farinazzo E, et al. Current therapies for actinic keratosis. *Int J Dermatol.* 2020;59(6):677-84.
- Nelson CG. Diclofenac gel in the treatment of actinic keratoses. *Ther Clin Risk Manag.* 2011;7:207-11.
- Saraiva MIR, Portocarrero LKL, Vieira M, Swiczar BCC, Westin AT. Ingenol mebutate in the treatment of actinic keratoses: clearance rate and adverse effects. *An Bras Dermatol.* 2018;93(4):529-34.
- Chen K, Craig JC, Shumack S. Oral retinoids for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2005;152(3):518-23.
- Karponis D, Stratigos IA, Joshy J, Craig PJ, Mistry K, van Bodegraven B, et al. Lentigo maligna: a review. *Clin Exp Dermatol.* 2024;49(3):218-25.
- Naik PP. Diagnosis and Management of Lentigo Maligna: Clinical Presentation and Comprehensive Review. *J Skin Cancer.* 2021;2021:7178305.
- Gaudy-Marqueste C, Madjlessi N, Guillot B, Avril MF, Grob JJ. Risk factors in elderly people for lentigo maligna compared with other melanomas: a double case-control study. *Arch Dermatol.* 2009;145(4):418-23.
- Menzies SW, Liyanarachchi S, Coates E, Smith A, Cooke-Yarborough C, Lo S, et al. Estimated risk of progression of lentigo maligna to lentigo maligna melanoma. *Melanoma Res.* 2020;30(2):193-7.
- Iznardo H, Garcia-Melendo C, Yelamos O. Lentigo Maligna: Clinical Presentation and Appropriate Management. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2020;13:837-55.
- Ali FR, Craythorne EE. Management of skin cancer in the elderly. *J Geriatr Oncol.* 2016;7(3):219-20.
- Wollina U. Recent advances in managing and understanding seborrheic keratosis. *F1000Res.* 2019;8.
- Barthelmann S, Butsch F, Lang BM, Stege H, Grossmann B, Schepler H, et al. Seborrheic keratosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023;21(3):265-77.
- Bánvölgyi A, Görög A, Gadó K, Holló P. Common benign and malignant tumours of the aging skin: Characteristics and treatment options. *Developments in Health Sciences.* 2022;4(4):86-90.
- Situm M, Bulat V, Buljan M, Puljiz Z, Situm V, Bolanca Z. Senile lentigo--cosmetic or medical issue of the elderly population. *Coll Antropol.* 2010;34 Suppl 2:85-8.
- Tisack A, Fotouhi A, Fidai C, Friedman BJ, Ozog D, Veenstra J. A clinical and biological review of keratoacanthoma. *Br J Dermatol.* 2021;185(3):487-98.
- Farage MA, Miller KW, Berardesca E, Maibach HI. Neoplastic skin lesions in the elderly patient. *Cutan Ocul Toxicol.* 2008;27(3):213-29.
- Ambur A, Clark A, Nathoo R. An Updated Review of the Therapeutic Management of Keratoacanthomas. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2022;15(11):30-6.
- Mazzoni D, Muir J. Considerations in the management of keratoacanthoma. *Br J Dermatol.* 2022;186(3):592.
- El Safoury OS, Fawzy MM, Hay RM, Hassan AS, El Maadawi ZM, Rashed LA. The possible role of trauma in skin tags through the release of mast cell mediators. *Indian J Dermatol.* 2011;56(6):641-6.
- Sari R, Akman A, Alpsoy E, Balci MK. The metabolic profile in patients with skin tags. *Clin Exp Med.* 2010;10(3):193-7.

30. Hou X, Wei Z, Zouboulis CC, Ju Q. Aging in the sebaceous gland. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:909694.
31. Papadimitriou I, Vakirlis E, Sotiriou E, Bakirtzi K, Lallas A, Ioannides D. Sebaceous Neoplasms. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(10).
32. Buslach N, Foulad DP, Saedi N, Mesinkovska NA. Treatment Modalities for Cherry Angiomas: A Systematic Review. *Dermatol Surg.* 2020;46(12):1691-7.
33. Nguyen J, Chapman LW, Korta DZ, Zachary CB. Laser treatment of cutaneous angiokeratomas: A systematic review. *Dermatol Ther.* 2017;30(6).

Paraneoplastik Dermatozlar

Batuhan Mustafa Demir, Serkan Yazici

Özet

Dünyada yaşlı birey oranındaki artış, kanser insidansını ve ilişkili mortalite hızını artıracaktır. Bazı paraneoplastik dermatozlar iyi tanılanmış olsa da, teorik olarak tüm dermatolojik hastalıkların paraneoplastik özellik gösterebileği unutulmamalıdır. Günlük pratikte klinisyenlerin paraneoplastik dermatozları tanınması altta yatan bir neoplazinin erken tanısına katkıda bulunacağından hayati önem taşımaktadır. Klinisyenin şüpheli olgularda ayrıntılı anamnez ve detaylı fizik muayene sonrası Ulusal ve Uluslararası malignite tarama rehberleri doğrultusunda yaş-cinsiyet uyumlu maligniteleri ekarte etmelidir.

İleri Yaş ve Kanser

Nüfus artışına paralel olarak 65 yaş ve üzeri nüfus tüm dünyada hızla artmaktadır. Yaşlanma, kanser gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Yaş ilerledikçe karsinogenetik faktörlerin kümülatif etkisiyle kanser insidansı da artar ve insidans 85-90 yaşlarında zirveye ulaşır.¹ Kansere bağlı ölümler 65 yaş ve üzerinde kardiyovasküler nedenli ölümlerden sonra ikinci sıradadır. Yeni tanı kanserlerin %60'ı, kansere bağlı ölümlerin %70'i 65 yaş ve üzeri popülasyonda görülür. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, ileri yaşta insidansı en yüksek kanserler erkeklerde prostat, akciğer ve kolorektal kanserlerken; kadınlarda

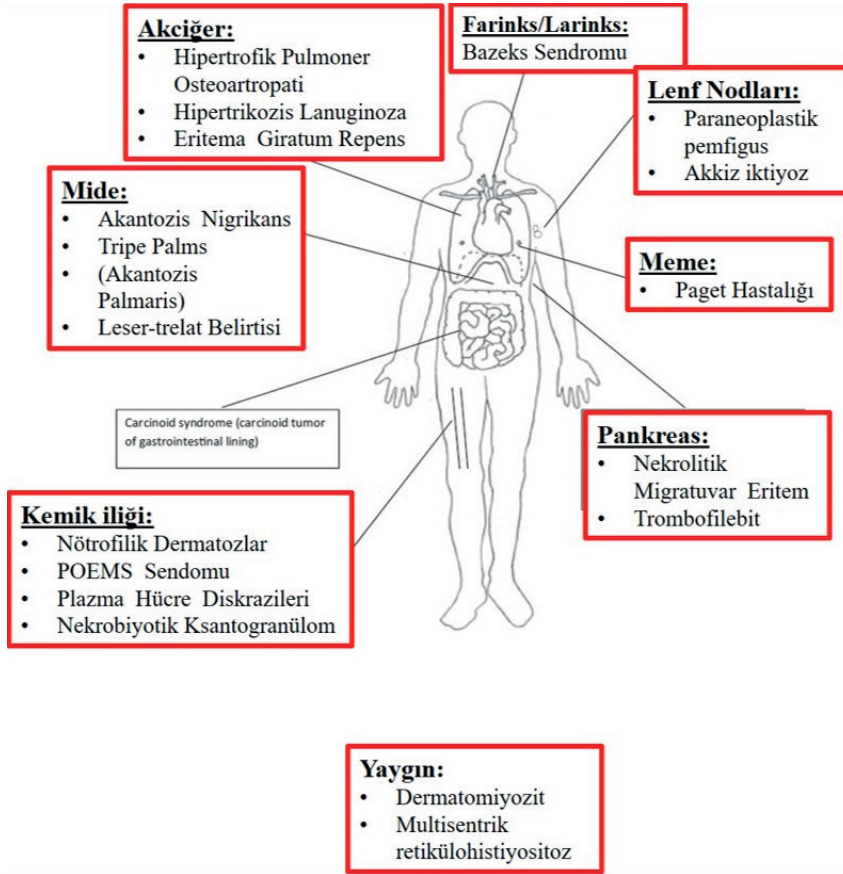
meme, kolorektal kanser ve akciğer kanserleridir. Az gelişmiş ülkelerde ise enfeksiyon ve sosyoekonomik koşullarla ilişkisi yüksek serviks kanseri, hepatoselüler kanser ve oral kavite kanserlerinin insidans hızı halen yüksektir.^{2,3}

Paraneoplazi

Primer tümör invazyonu veya metastazlarından bağımsız, tümör varlığıyla paralel ilişkili belirti ve bulgular paraneoplazi olarak tanımlanır. Maligniteli hastalarda hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir ve çok çeşitli belirti ve bulgulara yol açabilir. Paraneoplazi bilinen bir tümörün seyri sırasında ortaya çıkabileceği gibi, altta yatan okkült bir tümörün ilk ve tek belirtisi de olabilir.^{4,5} Sık görülen paraneoplastik durumların bilinmesi okkült bir tümöre erken evrede tanı konmasını sağlayabileceğinden hayati önemlidir. Bazen de tümör tedavi yanıtına paralel tümör belirteci gibi davranabileceğinden nüks bir tümörün belirteci olabilir.

İlk paraneoplazi olgusu 1890'da mide, pankreas ve uterus kanserli hastalarda periferik sinir sistemi tutulumu şeklinde tanımlanmış olsa da 1949'da Guichard ve Vigno metastatik serviks kanserli hastadaki santral ve periferik nöropatiyi tanımlarken ilk defa "Paraneoplastik" terimini kullanmışlardır.^{6,7}

Günümüze kadar dermatoloji başta olmak üzere bir çok organ veya sistemi etkileyen paraneoplazi spektrumu tanımlanmıştır (**Resim-1**).^{5,8,9}



Şekil 1. Sık görülen paraneoplastik sendromlar ve sistemlerle ilişkisi.

Paraneoplastik Dermatozlar

Paraneoplastik dermatozlar, internal maligniteye bağlı oluşan, kendi neoplastik olmayan heterojen bir grup dermatozdur. Güncel literatürde çok sayıda paraneoplastik dermatoz tanımlanmış ve her geçen gün yeni tanımlamalar yapılmaktadır.^{5,8,10}

Patogenez

Günümüze kadar paraneoplastik dermatozların patogenezini ile ilgili çeşitli hipotezler ileri sürülmüş olsa da mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Tümör hücrelerce üretilen hormonlar, peptidler, sinyal molekülleri, sitokin veya büyüme faktörleri veya tümör-ilişkili antijenlere karşı konak immünitesi ile açıklanmıştır (**Tablo-1**).^{5,11} Her geçen gün literatürde yeni paraneoplastik durum ve hipotezler tanımlanmaktadır.¹²

Tablo 1. Paraneoplastik Dermatoz Oluşum mekanizmaları.

Paraneoplazi Mekanizmaları
Tümör tarafından protein hormon veya hormon prekürsörlerinin üretimi.
Tümörün indüklediği artmış steroid metabolizması.
Tümör tarafından enzim veya fetal proteinlerin artmış üretimi.
Tümör tarafından artmış sitokin üretimi.
Tümörün antikor yapımını uyarması.
Bilinmeyen mekanizmalar.
Tümöral antijenlerin tetiklediği antikorların deri/mukozadaki Antijenlerle çapraz reaksiyona girmesi.

Tablo 2. Curth Tanı Kriterleri.

1. Dermatoz ve malignitenin eş zamanlı olması.
2. Primer malignite ile paralel seyir göstermeli. Deri lezyonlarının tekrarlanması malignite progresyonu/nüks düşündürür.
3. Sendromlarda her iki durumun başlangıcı veya seyri diğeri-ne bağlı değildir.
4. Tümör tipi ile deri lezyonu tipi arasındaki özgüllük olmalı. Belirli bir malignite sürekli belirli bir deri lezyonu ile ilişkilidir.
5. Dermatoz popülasyonda sık görülmemeli.
6. Malignite ile deri rahatsızlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmalı ve/veya

Bir dermatoz ile altta yatan bir malignite arası ilişkiyi tanımlayabilmek için bu kriterlerden **en az biri** olmalıdır.

Tanı

Helen Ollendorff-Curth 1976 yılında paraneoplastik dermatoz tanısı için *Curth Tanı Kriterlerini* tanımlamıştır (Tablo-2).¹³ Halen aynı kriterler kabul görse de pratikte sorunlar içermektedir. Literatürde dermatoloji pratiğinde sık görülen psoriasis, vitiligo, pemfigus gibi hastalıkların paraneoplastik davranış gösterebileceği tanımlanmıştır.¹⁴ Tedavi ile remisyon-a giren olgunun takibinde metastatik lezyonlarla karşılaşılabilirdiği gibi malignite yönetiminde tümör hücrelerini vücuttan tamamen yok edecek bir tedavi yöntemi henüz mevcut değildir. Tümör hücreleri tarafından oluşturulan tümöral antijenlere karşı immunolojik reaksiyon, tümör henüz klinik ve/veya radyolojik olarak saptanabilecek boyuta gelmeden okkült evrede oluşup malignite tanısından çok önce dermatozun ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu kriterler oldukça spesifikdir ve edinsel iktiyoz gibi potansiyel paraneoplastik durumları kapsamamaktadır. Daha az rigid tanımlamada 3. ve 5. no'lu maddeler çıkarılmış, "Malignite ile deri hastalığı arasında genetik bir ilişki vardır." maddesi eklenmiştir.¹⁵

Klinik

Paraneoplastik dermatozların çoğu neoplazinin klinik seyrine paraleldir. Deri lezyonları yeni tanı almış veya nüks bir kanserin habercisi olabileceği gibi okkült bir kanserin ilk ve tek belirtisi olabilir. Parane-

oplasik dermatozlar kanserlerden ilişkisiz sporadik olarak da görülebileceğinden bu iki ayrı antitenin ayrımı önemlidir. Paraneoplastik dermatozları benign sporadik formundan ayırt etmede yardımcı ipuçları: dermatozun ileri yaşta aniden ortaya çıkması; hızlı, atipik prezentasyon; klasik konvansiyonel tedavilere dirençli, sporadik formdan daha şiddetli deri lezyonlarının varlığıdır. Bu bulgular klinisyeni olası malignite ilişkisi için detaylı bir değerlendirmeye yönlendirmelidir. Her hangi bir dermatoz teorik olarak paraneoplastik davranış gösterebileceğinden klinisyenin ayırım yapabilmesi oldukça önemlidir.^{5,8}

Sınıflama

Paraneoplastik dermatozlar, hem klinik hem de histopatolojik olarak açıdan heterojen bir hastalık grubudur ve malignite ile deri lezyonları arasında değişken derecede korelasyon gösterirler. Geçmişte altta yatan neoplazi potansiyel ilişkisine göre "zorunlu" (yüksek internal malignite insidansı) ve "fakültatif" (düşük internal malignite insidansı) ve nadiren altta yatan malignite ile ilişkili spesifik olmayan kutanöz paraneoplastik bozukluklar sınıflaması yapılırsa da fikir birliği yoktur.¹⁶

Histopatolojik olarak sporadik formlarından ayıran spesifik görünimleri olmasa da, sık görülen paraneoplastik dermatozların temel klinikopatolojik özellikleri Tablo-3'de sunulmuştur.^{5,8,17}

Tarama ve Takip

Bazı paraneoplastik sendromların daha sık görüldüğü kanser türleri iyi tanımlanmıştır. Gastrointestinal sistem kanserleriyle akantozis nigrikans ve Leser-Trelat bulgusu, lenfoproliferatif hastalıklarla paraneoplastik pemfigus veya Sweet sendromu, özefagus hastalıklarıyla palmoplantar keratoderma, respiratuvar sistem kanserleriyle dermatomiyozit birlikteliği sıklıkla tanımlansa da genel olarak paraneoplastik dermatozların akciğer, gastrointestinal sistem, kadın ve erkek genitoüriner sistem kanseriy-le ve hematolojik malignitelerle ilişkisi tanımlanmıştır. Aslında bu maligniteler her iki cinsiyette özellikle ileri yaş grubunda en sık görülen malignitelerle örtüşmektedir.³

Paraneoplastik dermatoz şüphesi olan her olguda özellikle ileri yaş olgularda ulusal ve uluslararası rehberler doğrultusunda yaş ve cinsiyet uyumlu maligniteleri ekarte etmek için gerekli tetkik ve konsültasyonlar yapılmalıdır. Tanımlanmış paraneoplastik

Tablo 3. Sık görülen paraneoplastik dermatozların temel klinikopatolojik özellikleri.

Patolojik Kategori	PND	Klinik özellikler	Cinsiyet Başlangıç Yaşı	Zaman Seyir	Histopatolojik özellikler	İlişkili Maligniteler	Malignite İlişkisi
Reaktif Eritemler	Eritema Giratum Repens	Gövde, proksimal ekstremitelerde progresif, eritemli halkalar Migratuar "Wood Grain" Patern	♂ / ♀ : 2/1 Ort: 63y Kafkas	Önce, %80 Paralel	Hiperkeratoz, dermal perivasküler lenfosit infiltrasyonu	Akciğer CA (%32)	%82
	Nekrotik Migratuar Eritem	Yüz, gövde, perianal, uyluk ve oral, gezici anüler eritemli makülopapüller	♂, ♀ 50,60y	Önce, Sonra Paralel Değil	Parakeratoz, piknotik keratinositler, epidermal nekroz	Glukagonoma Pankreas α hücreli tümör	~%100
Papüloskuamöz (Epidermal Proliferatif) Tablolar	Bazex Sendromu	Akral (Burun, Kulak) papüloskuamöz lezyonlar, onikodistrofi	♂ > ♀, 60-70y	Önce, %60 Eşzamanlı, %20 sonra, %15 Paralel	Hiperkeratoz, akantoz, perivasküler monosit infiltrasyonu	Üst GIS ve ÜSY skuamöz hücreli karsinomları	~%100
	Leser-Trelat belirtisi	SK sayı ve boyutlarında artış (Erüptif); kaşıntı; AN (%20) ve/veya TP ile birliktelik	♂, ♀ İleri Yaş	önce, eşzamanlı, sonra İT	olgunlaşmamış keratinositler, papillomatosis, hiperkeratoz ve boynuz kistleri	GIS adeno CA, Lenfoproliferatif hastalıklar	(%32), (%20)
	Tripe Palms (Akantozis palmaris)	Palmar belirginleşme; %70 AN birliktelik	♂, ♀ İleri Yaş	Önce, eşzamanlı, %60 İT	Hiperkeratoz, akantoz, papillomatosis	Akciğer CA GIS CA	>%90
	Pitriasis Rotunda	Tip1:afrikan/asian Tip2:whites/familial	İleri yaş	Önce, Eşzamanlı, Sonra İT	parakeratoz, azalmış granüler hücre tabakası ve seyrek perivasküler lenfositik infiltrat	GIS ve Hematolojik Malignite HCC en sık	%30 Tip1
	Akantozis Nigrikans	Fleksural kadifemsi hiperpigmente papillomatosis, İleri yaş; hızlı seyir; yaygın/oral tutulum	>40y	Önce, %20; Eşzamanlı, %60 Paralel	Hiperkeratoz, papillomatosis, akantoz	intraabdominal Adeno CA; Gastrik; HL	%70-90; %50-60; %70-80
	Akkiz İktiyoz	Gövde, ekstansör yüzlerde diffüz romboid pullanma Palmoplantar ve flexural korunma	♂, ♀ İleri Yaş	Sıklıkla Eş Zamanlı Paralel	Ortokeratoz, hafif akantoz, granüler tabakada kayıp/ incelme	HL	%70-80

Tablo 3. Sık görülen paraneoplastik dermatolojilerin temel klinikopatolojik özellikleri. (Devam)

Patolojik Kategori	PND	Klinik özellikler	Cinsiyet Başlangıç Yaşı	Zaman Seyir	Histopatolojik özellikler	İlişkili Maligniteler	Malignite İlişkisi
Nötrofilik Dermatolojiler	Sweet Sendromu	ÜE, eritemli, gergin plak Sk Nodüller, Bül, ülser+; Ateş, Nötrofili	♂, ♀ Median 62y	2/3 Önce, %40 1. ayda Paralel	Yoğun nötrofilik infiltrasyon ve vaskülopati	AML, Lenfoma (%85)	%20
	Piyoderma Gangrenozum	Ayrık Ülserler Atipik prezen-tasyon	♀ > ♂ 45-52y	Önce, Eşzamanlı, Sonra İT	Yoğun dermal nötrofilik infiltrasyon	AML, MM	%4-20
Kollagen Vasküler Hastalıklar	Dermatomi-yozit	Periorbital heliotrop döküntü, Gottron papüller	50,60y	Önce, Eşzamanlı, Sıklıkla 1. Yıl Paralel	interfaz dermatiti, Değişken münin depolanması	Over CA	%25-30
	Progresif Sistemik Skleroz	Difüz kutanöz tutulum, Anti-RNA PIII+				Akciğer CA	%3-11
Dermal Proliferatif Hastalıklar	Multisentrik Retikulohistiyositoz	Eller, yüzde pembe-kahverengi papülonodüller; simetrik artropati	♂ / ♀: 1.85 50y %80 kafkas	Önce, Eşzamanlı, Sonra İT	Histosit infiltrasyonu, multinükleer dev hücreler	%20 malign ilişkili; Hematolojik, Meme, Over, Mide, Servix	%25
	Nekrobiyotik Ksantogram nülom	Periorbital, gövdede ülserle kırmızı-turuncu dermal nodül/plaklar	♂, ♀ Ortalama: 54-56y	Önce, Eşzamanlı, Sonra İT	Orta dermisten panniküle uzanan palizad ksantogram nülom, touton dev hücreleri	%80 benign Lenfoproliferatif Hastalıklar MGUS	%80 Ig G gammapati
Dermal Depo Hastalıkları	Skleromik-södem	Kollar, eller, yüzde simetrik 2-4 mm mumsu papüller, sklerodermoid indurasyon	♂, ♀ 30-50y	Önce, Eşzamanlı, Sonra İT	Fibroblast proliferasyonu; perivasküler lenfosit infiltrasyonu ve müninde artış	Lenfoproliferatif Hastalıklar en sık MGUS, nadiren MM	%80 Ig G gammapati
	Kutanöz Amiloidoz	Kaşınıtsız papül/ plaklar; göz kapaklarında purpura; makroglossi, KTS, sistemik	Sistemik: ♂ > ♀, 65y Lokal: NWE	Önce, Eşzamanlı, Sonra İT	Kongo kırmızı ile pembe-kırmızı, polarize ışıkta elma yeşili çift kırma	MM, tiroid veya MEN	%20, MM

Tablo 3. Sık görülen paraneoplastik dermatozların temel klinikopatolojik özellikleri. (Devam)

Patolojik Kategori	PND	Klinik özellikler	Cinsiyet Başlangıç Yaşı	Zaman Seyir	Histopatolojik özellikler	İlişkili Maligniteler	Malignite İlişkisi
Büllöz Hastalıklar	Paraneoplastik Pemfigus	Polimorfik lezyonlar; gövde ve oral mukoza/ dudakta inatçı lezyonlar	Ort: 57y	önce, %50 İT	Suprabazal akantoliz DEB interselüler IgG birikimi	Lenfoproliferatif Malignite $\frac{3}{4}$ nHL, %42 KLL, %29	~%100
	Dermatitis herpetiformis	Ekstansör yüzler, gluteal bölgede kaşıntılı, papüller; glutensiz diyet uygulamayanlarda	İleri yaş	Önce, Eşzamanlı, Sonra İT	Dermal papillalarda: nötrofilik mikroabseler; granüler IgA birikimi	nHL	%4
Diğer	Hipertrikozis Lanuginoza Acquisita	Yüz, gövde, aksillada yumuşak, depigmente lanugo kılları	♀/♂:3/1 40-70y	Önce, Eşzamanlı, Sonra İT	Epidermise paralel Mantle saç yapıları	♂: akciğer, kolorektal CA ♀: kolorektal, akciğer, meme CA	~%100
	Trousseau sendromu	Atipik DVT (ÜE); Rekürren yüzeyel tromboflebit; Visera ve Beyinde ATE	İleri yaş	Önce, Eşzamanlı, Sonra İT	Lümenin trombus ve inflamatuvar obliterasyonu sonucu sklerozan endoflebit	Pankreas, beyin, Akciğer CA	%20-30

PND, Paraneoplastik dermatoz; Ort, ortalama; ♂, erkek; ♀, kadın; y, yaş; CA, Cansinoma; α, alfa; ~, Yaklaşık; GiS, Gastrointestinal Sistem; ÜSY, Üst Solunum Yolu; SK, Seboreik Keratoz; AN, Akantozis Nigrikans; TP, Tripe Palms; İT, iyi tanımlanmamış; HCC, Hepatoselüler Karsinom; HL, Hodgkin lenfoma; ÜE, Üst Ekstremité; Sk, Subkutan; AML, Akut Miyeloid Lösemi; MM, Multipl Miyelom; Anti-RNA PIII, RNA polimerase III Antikoru; MGUS, Önemli Bilinmeyen Monoklonal Gammopati; Ig G, İmmunglobulin G; KTS, Karpal Tünel Sendromu; MEN, Multipl Endokrin Neoplazi; DEB, Dermoeptidermal Bileşke; IgA, İmmunglobulin A; nHL, Hodgkin Dışı Lenfoma; KLL, Kronik Lenfositik Lösemi; DVT, Derin Ven Trombozu; ATE, arteriyel tromboemboli;

dermatozlarda, dermatoz malignite tanısı arası süre aylardan yıllara değişken olabildiğinden tetkik sonuçları normal olsa bile şüpheli tüm olgular yakın takip edilmeli ve malignite tarama rehberleri doğrultusunda periyodik değerlendirmeler yapılmalıdır.¹⁸

Sonuç

Yaşlı birey oranındaki artış, kanser insidansını ve ilişkili mortalite hızını artıracaktır. Teorik olarak dermatolojik hastalıkların hemen hemen tümü paraneoplastik özellik gösterebilir. Günlük pratikte klinisyenlerin paraneoplastik dermatozları tanınması altta yatan bir neoplazinin erken tanısına katkıda bulunacağından hayati önem taşımaktadır. Klinisyen her olguya bütüncül yaklaşmalı, şüpheli olgulara ayrıntılı anamnez ve detaylı fizik muayene sonrası

yaş-cinsiyet uyumlu malignite taraması yaparken malignite tarama rehberlerini dikkate alması maliyet etkin akılcı bir yaklaşımdır.

Kaynaklar

1. Montégut L, López-Otín C, Kroemer G. Aging and cancer. *Mol Cancer*. 2024 May 18;23(1):106. doi: 10.1186/s12943-024-02020-z. PMID: 38760832; PMCID: PMC11102267.
2. Taban H, Kılıçkap S. Yaşlılarda kanser epidemiyolojisi. *Işık AT, Karaoğlu A, editörler. Geriatrik Onkoloji*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-5.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan;72(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21708. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35020204.
4. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA Cancer J Clin*. 2009 Mar-Apr;59(2):73-98. doi: 10.3322/caac.20005. Epub 2009 Mar 3. PMID: 19258446.
5. Alter M, Mengoni M, Gaffal E. Cutaneous manifesta-

- tions of internal malignancy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020 May;18(5):456-469. doi: 10.1111/ddg.14093. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32311823.
6. Aucho M: Desnevrites peripherique schezles cancreux. *Rev Med* 1890;10:785-807.
 7. Guichard A, Vignon G: La Polyradiculonéurite cancéreus emétastatique. *J Med Lyon* 1949;30:197-207pp. 1308-41
 8. Chung VQ, Moschella SL, Zembowicz A, Liu V. Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* 2006 May;54(5):745-62; quiz 763-6. doi: 10.1016/j.jaad.2004.06.051. PMID: 16635655.
 9. Keller JJ, Fett NM, Morrison LH. Dermatology in the Diagnosis of Noncutaneous Malignancy: Paraneoplastic Diseases. *Dermatol Clin.* 2019 Oct;37(4):537-544. doi: 10.1016/j.det.2019.05.011. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31466593.
 10. Chen TL, Chang TH, Li CY. Paraneoplastic dermatoses in a patient with gastric adenocarcinoma: cutaneous clues to internal malignancy. *Lancet Oncol.* 2024 Mar;25(3):e136. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00017-2. PMID: 38423059
 11. Didona D, Fania L, Didona B, Eming R, Hertl M, Di Zenzo G. Paraneoplastic Dermatoses: A Brief General Review and an Extensive Analysis of Paraneoplastic Pemphigus and Paraneoplastic Dermatomyositis. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 21;21(6):2178. doi: 10.3390/ijms21062178. PMID: 32245283; PMCID: PMC7139382.
 12. Didona D, Fania L, Didona B, Eming R, Hertl M, Di Zenzo G. Paraneoplastic Dermatoses: A Brief General Review and an Extensive Analysis of Paraneoplastic Pemphigus and Paraneoplastic Dermatomyositis. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 21;21(6):2178. doi: 10.3390/ijms21062178. PMID: 32245283; PMCID: PMC7139382.
 13. Curth HO. Skin lesions and internal carcinoma. In: Andrade R, Gumpert SL, Popkin GL, rees TD, editors. *Cancer of the skin: biology-diagnosis-management.* Philadelphia: Saunders; 1976.
 14. Goodkin DA, Failor RA, Habra MA. Paraneoplastic Vitiligo Associated With Adrenocortical Carcinoma. *JCEM Case Rep.* 2024 May 3;2(5):luae070. doi: 10.1210/jcemcr/luae070. PMID: 38707658; PMCID: PMC11066913.
 15. Callen JP. Skin signs of internal malignancy. In: Callen JP, Jorizzo JL, eds. *Dermatological manifestations of internal disease, 3rd edn.* Philadelphia: Saunders, 2003:95-104
 16. Cohen PR. Paraneoplastic dermatopathology: cutaneous paraneoplastic syndromes. *Adv Dermatol.* 1996;11:215-52; discussion 253. PMID: 8718480.
 17. Manasmon Chairatchaneeboon & Ellen J. Kim. Cutaneous Paraneoplastic Syndromes. In: Sewon Kang, Masayuki Amagai, Anna L. Bruckner, et al. Eds. *Fitzpatrick's Dermatology, 9th edn.* New York: McGraw-Hill Education, 2019: 2441-2464
 18. Schiffman JD, Fisher PG, Gibbs P. Early detection of cancer: past, present, and future. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015:57-65. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.57. PMID: 25993143.

Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar

Murat Öztürk, İsa An

GİRİŞ

Cinsel aktivite seviyeleri genellikle 65 yaşından sonra yaşla birlikte azalsa da, yaşlı yetişkinlerin büyük bir kısmı cinsel temas istiyor ve cinsel aktivitede bulunuyor. Yapılan bir çalışmada cinsel aktivite oranları 60'lı yaşlardaki bireyler arasında diğer ileri yaşlara göre daha yüksekti (erkeklerin %71'i ve kadınların %51'i cinsel olarak aktifti) ve 70'li yaşlardaki bireyler (erkeklerin %57'si ve kadınların %30'u cinsel olarak aktifti) ve 80'li yaşlardaki bireyler (erkeklerin %25'i ve kadınların %20'si cinsel olarak aktifti) arasında daha azdı.^{1,2}

Damgalanma, ileri yaş grubu cinsel aktivitede güvenli seks davranışlarına daha az dikkat edilmesine sebep olmakta ve bu da bu yaş grubunda cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların yayılmasını artırmaktadır. Devamlı cinsel aktivite, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların yayılma olasılığı ile ilişkilidir. Ayrıca yaşlı insanlarda bağışıklık sistemi zayıftır, bu da onları cinsel yolla bulaşan hastalıklara daha açık hale getirir. Cinsel yolla bulaşan hastalıkların gerçek insidansı, yetersiz bildirim, atlanmış tanı ve asemptomatik taşıyıcıların dahil edilmemesi nedeniyle yaşlı nüfusta bildirilen rakamlardan daha yüksek olabilir. Yaşlı yetişkinlerde cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE), özellikle boşanmış ve dul kişilerde önemli ölçüde artmıştır.^{1,3,4}

Yaşlı insanlar arasında cinsel yolla bulaşan hastalıklar hakkında bilgisizlik yanlışlıklara ve hastaların tedavisiz kalmasına neden olabilir. Yaşlı yetiş-

kinlerin cinsel sağlığı üzerine daha fazla program ve araştırma yapılmalıdır.^{1,2,3,4}

Bakteriyel Hastalıklar

Klamidya

KT enfeksiyonu genellikle ergenlik çağındaki kızların ve genç kadınların hastalığıdır. 15 ila 19 yaş arası kadınlarda ve genç kadınlarda en sık görülür. çünkü hedef hücre (genç kadınların ektoserviksinde bulunan servikal ektopi olarak da bilinen kolumnar epitel hücreleri) yaşla birlikte skuamöz metaplazi ile yer değiştirir. Yaşlı yetişkinler (55 yaş üstü) arasında bildirilen KT enfeksiyonu insidansı, 100.000 yetişkin başına 5 vakadır. Bununla birlikte, bu oranlar ırksal ve etnik gruplara göre değişmektedir.⁵

KT servisit, uretrit, proktit, foliküler konjonktivit, epididimit ve pelvik inflamatuvar hastalık (PID) gibi enfeksiyonlar yapabilmektedir. Gençlerde enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir. Yaşlı nüfusta görülen asemptomatik hastalık sayısı hakkında bilgi yoktur. PCR analizi, ligaz zincir reaksiyonu (LCR), transkripsiyon aracılı amplifikasyon ve iplikçik yer değiştirme amplifikasyonu dahil olmak üzere nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT'ler) dahil olmak üzere genital organların KT enfeksiyonu için en hassas testlerdir. PCR ve LCR'nin duyarlılıkları %90-95 ve özgüllükleri %98-100 arasındadır. Bu testler idrar örnekleriyle kullanılabilir, yani invaziv testlere gerek yoktur. Bununla birlikte, bu testlerin pozitif predik-

tif değerleri, yaşlı yetişkinler gibi KT enfeksiyonu görülme sıklığının çok düşük olduğu popülasyonlarda düşük olabilir. Bu nedenle, pozitif test sonuçları dikkatle değerlendirilmeli ve sonuçların doğrulanması için ikinci bir test modelinin kullanılması göz önünde bulundurulmalıdır.^{5,6,7}

Yaşlı yetişkinlerde rutin tarama yapılmamalıdır, ancak servisit, uretrit veya epididimit ile başvuran hastalarda ve özellikle riskli cinsel ilişki yaşadıklarını bildiren hastalarda testler yapılmalıdır. İlaç direnci birkaç kez kaydedilmiş olsa da, bu direncin çok nadir olduğu düşünülmektedir.^{5,6}

Gonore

Gonore, klamidy enfeksiyonu gibi, gençler arasında daha yaygındır ve genç kadınlarda daha yaygındır. Yaşla birlikte insidans oranları azalmaktadır. Gonore insidans oranları, klamidyada olduğu gibi cinsiyete ve kişinin etnik ve ırksal gruplarına bağlı olarak değişmektedir.^{5,6}

Gonore klinik olarak klamidyadakinine benzer; servisit, uretrit, proktit, PID ve epididimit en yaygın semptomlardır; ancak gonore asemptomatik olarak mukozal yüzeylerde de kolonize olabilir. Herhangi bir mukozal bölgeden hematogen olarak yayılıp diseminasyon gonokok enfeksiyonuna (DGI) neden olabilir. DGI, artralji, tenosinovit veya artrit ve döküntü ile sıklıkla ortaya çıkar. Kültür, uretral akıntının gram boyaması, DNA hibridizasyon probu veya klamidy tanısı için mevcut olan NAAT'lerden herhangi biri, gonore tanısı için son derece hassas testlerdir.^{5,7}

Kültür, yüksek özgüllüğü nedeniyle gerektiğinde yapılabilir. Daha önce gonore geçirmiş olan yaşlı insanlar için gonore enfeksiyonu olasılığı düşüktür ve yaşlı yetişkinler için düzenli tarama tavsiye edilmez. Florokinolon kullanımı önerilse de, florokinolonlara karşı direnç gelişebilir. Bu nedenle, bu bölgelerde gerekli enfeksiyonlar için önerilen tek tedavi sefalosporinlerdir.^{5,6,7,8}

Sifiliz

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşlı yetişkinlerde erken sifiliz sıklığı düşüktür. 1998-2000 yılları arasında, "55 yaş" üstü yetişkinler arasında 100.000 kişide en az 1 sifiliz vakası görülmüştür. Kuluçka süresi 9 ila 90 gün arasındadır. Bir sifiliz şankrının ortaya çıkması, ilk bulgudur. Bu lezyon tipik olarak serviks veya ekstrasjenital (anüs veya rektum) giriş kapılarında oluşan bir maküldür. Daha sonra iyi sınırlı,

ağrısız, tabanı sertleşmiş bir ülser dönüşür. Ayrıca, şankra genellikle hassas olmayan bölgesel lenfadenopati ile birlikte gelir. Şankrın kendiliğinden iyileşmesi genellikle üç ila altı hafta içinde gerçekleşir ve ek skarlaşma olmadan iyileşir.

Primer lezyonun rezolüsyonunu takiben sekonder sifiliz semptomları ortaya çıkabilir. İlk maruziyetten sonraki 6 hafta ila 6 ay içinde ortaya çıkar. Sekonder sifilizin klinik belirtileri genellikle tedavi olmadan da düzelir. Bununla birlikte, tedavi edilmezse, hasta klinik özelliklerin yokluğunda pozitif serolojik testlerle karakterize edilen sifiliz enfeksiyonunun latent fazına girer. Önceki on iki ay içinde yakalanan enfeksiyonlar erken latent sifiliz olarak bilinir. Diğer tüm gizli enfeksiyonlar geç latent sifiliz veya süresi bilinmeyen latent sifiliz olarak bilinir. Sifiliz en yaygın olarak birincil ve ikincil evrelerde bulaşır, ancak cinsel yolla latent enfeksiyon evresinde de yayılabilir. Yeni bir araştırma, genç yetişkinlerin aksine yaşlı yetişkinlerde yeni tersiyer sifiliz tanılarında önemli bir artış olduğunu gösterdi.^{7,8,9}

Bu yaş grubunda geç latent sifiliz, nörosifiliz ve tersiyer sifiliz muhtemelen daha yaygındır. Tersiyer sifiliz nadir olsa da, kardiyovasküler bulgular (aortit ve aort anevrizması) veya gom ile ortaya çıkabilir. Bu bulgular genellikle enfeksiyondan 5 ila 25 yıl sonra ortaya çıkar. Nörosifiliz, sifilizin herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir ve çok sayıda nörolojik sendroma neden olabilir. Sifilitik menenjit genellikle enfeksiyondan sonraki aylar içinde başlar. Meningovasküler sifilize bağlı felçler tipik olarak enfeksiyondan beş ila on iki yıl sonra ortaya çıkar, ancak bazı durumlarda daha erken de ortaya çıkabilir. Demans, tabes dorsalis, VIII. sinir sağlığı veya optik atrofi, enfeksiyondan onlarca yıl sonra ortaya çıkan daha sonraki nörolojik belirtiler arasında yer alabilir. Bu belirtiler genellikle yaşlı yetişkinlerde görülür.^{10,11,12}

Etken spiroket olan *Treponema pallidum*, tanımlanmış lezyonlardan alınan eksüda veya doku biyopsi örneklerinin karanlık alan mikroskopik incelemesi yoluyla ortaya çıkarılabilir. Sifilizi teşhis etmek için kullanılan serolojik testler, treponemal veya nontreponemal olarak sınıflandırılır. Floresan treponemal antikor absorbe testler (FTA-ABS) ve *T. pallidum* partikül aglütinasyon testleri (TP-PA) treponemal testler arasında yer alır.^{10,12}

Nontreponemal testler arasında Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) ve Rapid Plasma Reagin Testleri (RPR) yer almaktadır. Nontreponemal testler, treponemal lipoidal antijenlere karşı antikorları tarar ve hastalık aktivitesi ile ilişkilerini

gösterir. Bu, sonuçların kantitatif olarak raporlanmasına izin verir. Bununla birlikte, nontreponemal testlerin duyarlılığı yaklaşık %80'dir ve bağ dokusu hastalığı, hepatit ve viral enfeksiyonlar gibi hastalıklar, yanlış pozitif sonuçlar verebilir. Yanlış pozitif sonuçların yaşlı yetişkinlerde daha sık görülmesi nedeniyle, pozitif testlerin treponemal organellere karşı antikorları belirleyen treponemal testlerle doğrulanması gerekmektedir.^{7,8,9,10,11,12}

Birçok yaşlı yetişkin, inme, demans veya diğer nörolojik bozukluklar için yapılan incelemelerde sifiliz için test edilebilir. Ancak treponemal olmayan testlerin (VDRL veya RPR) sifilizin sonraki aşamaları için duyarlılığı düşük olabilir; geç nörosifiliz hastalarının %25'ine kadarının serum VDRL testi negatiftir. Bir çalışmada, serum VDRL testinin yaşlı insanlarda önemli ölçüde yanlış negatif sonuçlar verebileceği tahmin edildiğinden, treponemal bir test önerilir. FTA-ABS veya Treponema pallidum antikorları için partikül aglutinasyon testi negatifse ve nontreponemal testin ilk sonucu negatifse. Bununla birlikte, inme veya demansı olan yaşlı yetişkinlerde treponemal testlerin sık sık uygulanması tavsiye edilmez. Bu testlerin verimi düşüktür.^{8,9,11,12}

BOS mikroskopik incelemesi, nörosifilizde lenfositik pleositozu tipik olarak gösterir. Treponemal antikor testleri pozitif olan ve daha önce sifiliz tedavisi görmemiş hastalarda BOS VDRL testi yaygın bir tanı testidir. Reaktif olmayan BOS VDRL sonuçları, daha yüksek duyarlılık gösteren BOS FTA-ABS ile karşılaştırılmalıdır.^{7,8}

Mevcut tedavi kılavuzlarına göre, ilk tanıda BOS pleositozu olan hastalarda BOS incelemeleri altı aylık aralıklarla tekrarlanmalıdır. BOS pleositozu altı ay sonra artan veya iki yıl sonra devam eden nörosifiliz hastalarında tedavinin tekrarlanması düşünülmelidir.^{7,8}

Penisilin, sifiliz tedavisinde tercih edilen ilaç olmaya devam etmektedir ve bir dizi alternatif tedavi mümkün olsa da, penisilin içermeyen rejimlerle ilgili veriler sınırlıdır ve penisilin içermeyen bir rejim kullanılıyorsa yakın takip endikedir.¹⁰

Şankroid

Cinsel yolla bulaşan şankroid, dünya çapında son derece nadir görülen bir enfeksiyondur. Şankroid genellikle 21 ila 30 yaş aralığındaki cinsel olarak aktif bireylerde görülür. Cinsel ilişki sırasında küçük bir travma veya mikro aşınma yaşandıktan sonra kuluçka dönemi genellikle dört ila on gün sürer. Er-

keklerde penisin koronası, sünnet derisi veya glansı en yaygın enfeksiyon bölgeleridir. Kadınlarda labia, introitus ve perianal bölgeler sıklıkla belirtilen yaygın bölgelerdir.^{7,13}

Aşılama bölgesinde tipik olarak eritemli bir papül oluşur. Bu papül hızla bir püstüle dönüşür ve daha sonra yumuşak düzensiz kenarları olan çok ağrılı bir ülser dönüşür, bu da genellikle "yumuşak şankır" olarak adlandırılır. Çoklu ülserler, çoklu mikrotravma alanları veya iki yakın alan arasındaki doğrudan temas nedeniyle oluşur. Ülser tipik olarak sarı-gri eksüdatlı bir tabana sahiptir ve aşındığında kolayca kanar. Genellikle 1 ila 2 cm boyutlarında olurlar. Tedavi edilmezse bile lezyon 1 ila 3 ay içinde kendiliğinden iyileşir.^{7,13,14,15}

Enfekte kişilerin yaklaşık %50'sinde tek taraflı, hassas bölgesel lenfadenopati gelişir. Papül ortaya çıktıktan sonraki bir ila iki hafta içinde, bu kişilerin yaklaşık %25'i kendiliğinden yırtılabilen süpüratif bubolar göstermeye başlar. Tedavi edilmezse, bu süpüratif bölgesel lenf düğümleri süperenfekte olabilir. Bu, derin doku hasarına ve dış genital organların şeklinin bozulmasına neden olabilir.^{7,13,14,15}

Gram negatif çubukların tipik "balık sürüsü" bulgularını göstermek için eksüdanın gram boyanması kullanılabilir, ancak bu testlerin hassaslığı ve güvenilirliği düşüktür. H. Ducrey'nin kesin tanısı için özel kültür ortamlarında tanımlanması gerekir. Onaylanmış veya şankroid şüphesi olan herkese antibiyotik verilmelidir. Azitromisin, eritromisin, siprofloksasin ve seftriakson, tedavi sırasında kullanılacak ilaçlardır.^{13,15}

Viral Hastalıklar

Human Papilloma Virüsü

HPV en yaygın CYBH olarak bilinir ve genç cinsel olarak aktif bireylerin %60'ına kadar enfeksiyon işaretlerini gösterir. HPV enfeksiyonu rapor edilebilir bir hastalık değildir, ancak araştırmalar cinsel olarak aktif genç kadınlar arasında en yaygın olduğunu ve yaşla birlikte azaldığını göstermektedir. Hastaların bir kısmında anogenital siğiller ve yaklaşık % 10'unda anogenital kansere yatkın hale getirebilecek kronik enfeksiyonların çoğu subklinik ve kendi kendini sınırlayan bir şekilde gelişir.⁶

Genital siğil vakalarının çoğu genç yetişkinlerde görülmektedir, ancak yaşlı yetişkinlerde sıklığı bilinmemektedir. Genital siğiller, lokalizasyona ve hastalığın yaygınlığına bağlı olarak çeşitli tedavi seçenek-

leri vardır. HPV ile ilişkili displazi veya karsinom, yaşlı insanlar için genital siğillerden daha büyük bir sorundur. 65 yaş üstü kadınlarda yeni invaziv serviks kanseri vakalarının yaklaşık %25'i görülmektedir ve bu yaş grubundaki kadınların sadece %52'si hastalığın teşhis edilmesinden önceki 3 yıl içinde Pap smear yaptırmıştır.

HPV DNA'sı servikal kanserlerin %93'ü ile ilişkili olarak tespit edilmiştir ve en sık tespit edilen HPV tipleri 16 ve 18'dir. Serviks kanseri üzerine yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, yaşlı kadınlarda (62-85 yaş arası) ve genç kadınlarda (28-61 yaş arası) HPV tipleri, HLA dr1501 prevalansı ve p53 mutasyonlarının görülme sıklığı açısından benzerlikler bulundu. Bu, yaşlı kadınlarda serviks kanseri patogenezinin genç kadınlardakine benzer olduğunu göstermektedir.^{6,16}

Yaşlı kadınlarda Pap smear taramasının hangi sıklıkta yapılması gerektiği tartışmalıdır. Birçok kişi, son Pap smear sonuçları normal olan kadınlarda taramanın yıllıktan daha seyrek yapılmasını tercih etmektedir. Ayrıca, taramanın hangi yaştan itibaren kesilmesi gerektiği konusunda da bir fikir birliği yoktur. Çoğu skuamöz anormallik, önemi belirlenmemiş atipik skuamöz hücreler (ASC-US) hariç, yönlendirilmiş biyopsi ile kolposkopi için endikedir. Bu nedenle yüksek riskli HPV-DNA tipleri varsa, kolposkopi veya daha konservatif Pap smear takibi tercih edilir.

ASC-US'lu postmenopozal kadınları takip etmek için, intravajinal olarak uygulanan bir östrojen kürü ve tedavi kürünün tamamlanmasından bir hafta sonra ikinci bir Pap smear yapılabilir. İkinci Pap smear sonuçları intraepitelyal lezyon veya malignite göstermiyorsa, dört ila altıncı ay içinde yeni bir Pap smear ile yakın takip gereklidir. Her iki takipte de daha ağır bir lezyon veya başka bir ASC-US bulgusu değerlendirilmelidir. İleri yaştaki kadınlarda anormal glandüler hücreler varsa endişelenilmelidir.^{6,14,16}

Herpes Simpleks Virüsü

Kuluçka döneminin ardından kadınlarda herpes genitalis bulaşında, lokalize perineal veya vulval kaşıntılar oluşabilir. Erkekler bu durumda penis glansında veya shaftında kaşıntı yaşayabilirler. Birkaç gün içinde, küçük, ağrılı yüzeysel ülserlere dönüşen veziküller bir erüpsiyon oluşabilir. Bu ülserlerin birleşmesi, genellikle klinik tanıyı zorlaştırabilecek büyük, yüzeysel ve düzensiz bir ülser oluşturur. Primer enfeksiyon, ateş, terleme, letarji ve ağrılı lenfadenopati gibi

sistemik semptomlara neden olabilir. Başlangıçtan sonraki on dört gün içinde deri lezyonları genellikle iyileşir.^{6,7}

Etken olarak HSV-2 daha yaygındır. HSV-2 enfeksiyonu genellikle seks yoluyla yayılır. Cinsel aktivitenin başlangıcında seroprevalans artmaya başlar ve daha sonra yaşla birlikte artar. 70-79 yaş aralığındaki yaşlı kadınları içeren bir çalışmada, seropozitif HSV-1 ve HSV-2 taşıyıcılarının seronegatif olanlara kıyasla beş yıllık ölüm risklerinin daha yüksek olduğunu buldu. Genital HSV enfeksiyonu Amerika Birleşik Devletleri'nde rapor edilebilir bir hastalık değildir, ancak HSV tip 1 ve 2'nin tespiti için tipe özgü serolojik testlerin kullanıldığı bir araştırmada yetişkinlerin yaklaşık %20'sinin HSV-2 antikoruна sahip olduğu tahmin edilmektedir.^{6,7,17}

Hastaların bir kısmı tipik veziküler bulgular göstermez, ancak diğerleri asemptomatik olarak virüsü yayabilir. Genel olarak, döküntü ve klinik semptomlar zamanla azalır. Viral kültür, klasik görünümlü lezyonların tanısında faydalıdır. Ülseratif olmayan hastalar için HSV-2 tipine özgü serolojik testler düşünülmelidir. Genital herpes için Tzanck testinin tanısal duyarlılığı %50'den azdır. Bu test, Wright, Giemsa veya Papanicolaus boyama teknikleri kullanılarak ülser kazıntılarında çok çekirdekli dev hücrelerin varlığı açısından değerlendirilir.^{6,7,17}

Kür sağlayıcı bir tedavi olmamasına rağmen, tedavi semptomları azaltır ve nükslerin süresini ve sıklığını azaltır. Bu nedenle bulaş oranı azalır. Herpes genitalis'i tedavi etmek için oral ilaçlar kullanılır çünkü topikal ilaçlar etkili değildir. Asiklovir, famsiklovir ve valasiklovir, randomize çalışmalarla test edilen antiviral ilaçlardır. Primer atak tedavisinin dışında, nükslerin sıklığını ve şiddetini azaltmak için epizodik ve supresif tedavi uygulanabilir. Epizodik tedavi, lezyonların oluştuğu ilk gün veya prodrom döneminde uygulanmalıdır. Günlük baskılayıcı tedavi, sık nükseden hastalar için bir seçenek olmuştur ve nüksün %80'ini önlediği gösterilmiştir.^{6,7}

Molluscum Contagiosum Virüsü

Pox virüs ailesinin bir üyesidir ve çift zincirli DNA'ya sahiptir. MCV (molluscum contagiosum virüsü) dört kategoriye ayrılır. Bununla birlikte, alt tipler hastalığın özelliklerini veya sürecini etkilememektedir. İnkübasyon 14 ila 50 gün sürer. MCV, fomitler, cilt teması veya kendi kendine inokülasyon yoluyla bulaşabilir. Yetişkin ve ergenlerde en yaygın olarak cinsel temas yoluyla bulaşır. En yaygın tutulum genital bölge, iç uyluk ve perinede meydana gelir. Yaşlı

bireylerin bağışıklık sistemi genellikle genç bireylere göre daha zayıftır, bu nedenle enfeksiyon daha kolay yayılabilir ve tedavi daha uzun sürebilir. Yaşlı insanlarda cilt daha ince ve daha hassas olabilir, bu da virüsün daha kolay bulaşmasına neden olabilir.^{6,18,19}

MCV, öncelikle yassı epiteli bozan şeffaf papüller olarak belirir. Bu papüller düz, yuvarlak ve ortasında hafif bir göbekenme ile 2 ila 5 mm çapındadır. Dermoskopi, histopatolojik inceleme, tzanck smear ve PCR gibi tanı yöntemleri, çoğunlukla klinik görünümle tanı konulmasına rağmen tanıya yardımcı olabilir. Molluskum contagiosum genellikle kendi kendini sınırlayarak birkaç ay içinde spontan geriler. Kriyoterapi, küretaj, trikloroasetik asit, topikal tretinoin, imikimod, podofilotoksin, gümüş nitrat, fenol, 5-florourasil ve potasyum hidroksit (KOH) dahil olmak üzere çeşitli tedaviler iyileşme sağlar. Bununla birlikte, bu tedavilerin yaşlı hastalarda ciltte hassasiyet ve diğer yan etkilere neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.^{18,19}

Parazitik Enfeksiyonlar

Trichomoniasis

T. vaginalis, Trichomoniasis'e neden olan cinsel yolla bulaşan bir protozodur. Ektoservikal ve vajinal enfeksiyonlara neden olur. Vulvar ve vajinal bölgede tahriş, disparoni ve kötü kokulu vajinal akıntı yapar. Lokal perineal enflamasyon nedeniyle, bazı hastalar miksiyon sırasında vulva çevresinde yanma hissedebilir. *T. vaginalis* enfeksiyonuna eşlik eden üretrit veya sistit kaynaklı dizüri de olabilir.^{7,20}

Pelvik muayenede, eritemli vulva ve vajina ile karakteristik ince, köpüklü yeşilimsi sarı vajinal akıntıya görülür. Serviksın doğrudan muayenesinde klasik "çilek serviks", noktasal hemorajik lezyonlarla karakterizedir.^{6,7}

Yaşlı yetişkinlerde tanı, genç yetişkinlerde olduğu gibi fiziksel muayene, vajinal veya üretra örneklerinin laboratuvar testleri ve bazen de idrar testleri içeren aynı prosedürleri içerir. Vajinal akıntının mikroskopik incelemesinde hareketli trikomonadlar ve polimorfonükleer lökositöz görülür. Mikroskopik incelemenin sensitivitesi %70'in altında olduğundan, yanlış negatif sonuçlar nadir değildir. Bu nedenle, vajinal sekresyonların kültürü, tanı için altın standarttır. *T. vaginalis*, geleneksel olarak kadın hastalığı olarak kabul edilse de, üretrit semptomları olan ancak fiziksel muayenede çok az veya hiç akıntısı olmayan erkeklerde de araştırılmalıdır.

Metronidazol genellikle oral olarak verilmektedir. Etkilenen kadınların semptomlarına bakılmaksızın tüm cinsel partnerleri tedavi edilmelidir.^{7,20}

Yaşlı yetişkinler, bağışıklık sistemlerinin zayıflaması veya enfeksiyonu ve tedavisini zorlaştırabilecek diğer sağlık sorunları gibi ek zorluklarla karşılaşabilirler. Ek olarak, cinsel yolla bulaşan hastalıklara çare ararken damgalanma fikrinden korkabilirler, bu da tanı ve tedaviyi geciktirebilir.^{6,7,20}

Kaynaklar

1. Kalra G, Subramanyam A, Pinto C. Sexuality: desire, activity and intimacy in the elderly. *Indian J Psychiatry*. 2011 Oct;53(4):300-6.
2. Kim HY, Choe HS, Lee DS, Yoo JM, Lee SJ. Sexual behavior and sexually transmitted infection in the elderly population of South Korea. *Investig Clin Urol*. 2019 May;60(3):202-209.
3. Smith ML, Bergeron CD, Goltz HH, Coffey T, Boolani A. Sexually Transmitted Infection Knowledge among Older Adults: Psychometrics and Test-Retest Reliability. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr 3;17(7):2462.
4. Piñeiro, I., Ullauri, M. G., Rodríguez, S., Regueiro, B., & Estévez, I. Deseo y actividad sexual en hombres y mujeres mayores. *European Journal of Health Research*, 2020. 6(2), 227-242
5. Htet KZ, Lindrose AR, O'Connell S, Marsh J, Kissinger P. The burden of chlamydia, gonorrhoea, and syphilis in older adults in the United States: A systematic review. *Int J STD AIDS*. 2023 Apr;34(5):288-298.
6. Calvet HM. Sexually transmitted diseases other than human immunodeficiency virus infection in older adults. *Clin Infect Dis*. 2003 Mar 1;36(5):609-14.
7. Wilson MM. Sexually transmitted diseases in older adults. *Curr Infect Dis Rep*. 2006 Mar;8(2):139-47.
8. Van Epps P, Musoke L, McNeil CJ. Sexually Transmitted Infections in Older Adults: Increasing Tide and How to Stem It. *Infect Dis Clin North Am*. 2023 Mar;37(1):47-63.
9. Peeling RW, Mabey D, Chen XS, Garcia PJ. Syphilis. *Lancet*. 2023 Jul 22;402(10398):336-346.
10. Poynten IM, Grulich AE, Templeton DJ. Sexually transmitted infections in older populations. *Curr Opin Infect Dis*. 2013 Feb;26(1):80-5.
11. Wang C, Zhao P, Xiong M, Tucker JD, Ong JJ, Hall BJ, Sami M, Zheng H, Yang B. New Syphilis Cases in Older Adults, 2004-2019: An Analysis of Surveillance Data From South China. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Dec 2;8:781759.
12. Azevedo Junior WS, Santos EPD, Pedreira NP, Dantas LB, Nascimento VGC, Dias GAR, Sousa FJD, Castro NJC, Botelho EP, Ferreira GRON. Prevalence and Vulnerability Factors Associated with HIV and Syphilis in Older People from Subnormal Agglomerate, Brazilian Amazon. *Trop Med Infect Dis*. 2022 Oct 28;7(11):332.
13. Mohammed TT, Olumide YM. Chancroid and human immunodeficiency virus infection--a review. *Int J Dermatol*. 2008 Jan;47(1):1-8.
14. <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/default.htm>
15. Dornelas Neto J, Nakamura AS, Cortez LE, Yamaguchi MU. Doenças sexualmente transmissíveis em idosos: uma

- revisão sistemática [Sexually transmitted diseases among the elderly: a systematic review]. *Cien Saude Colet*. 2015 Dec;20(12):3853-64.
16. Zhao M, Zhou D, Zhang M, Kang P, Cui M, Zhu L, Luo L. Characteristic of persistent human papillomavirus infection in women worldwide: a meta-analysis. *PeerJ*. 2023 Nov 14;11:e16247.
 17. Hoff J. Genital herpes in older women: a silent epidemic. *J Am Acad Nurse Pract*. 2008 Jun;20(6):291-4.
 18. Leung AKC, Barankin B, Hon KLE. Molluscum Contagiosum: An Update. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2017;11(1):22-31.
 19. Tyring SK. Molluscum contagiosum: the importance of early diagnosis and treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Sep;189(3 Suppl):S12-6
 20. Lindrose AR, Htet KZ, O'Connell S, Marsh J, Kissinger PJ. Burden of trichomoniasis among older adults in the United States: a systematic review. *Sex Health*. 2022 Jun;19(3):151-156.

Deri Enfeksiyonları

Erhan Ayhan, İsa An

Giriş

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları hafif, kendi kendini sınırlayan impetigodan hayatı tehdit eden nekrotizan fasiite kadar değişen, farklı klinik görünümleri ve etiyolojileri olan bir hastalık yelpazesini kapsar.¹ Bakteriyel cilt enfeksiyonları, acil servise ve birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcılarına başvuran en yaygın ayaktan dermatolojik tanılardır. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları yaşlanan nüfusun sağlığına yönelik büyüyen bir tehdittir.²

Ciltte Yaşa Bağlı Değişiklikler

Yaşlanma; epidermis, dermis ve deri altı tabaka dahil olmak üzere cildin tüm bileşenlerini etkiler. Cildin proliferatif aktivitesi yaşla birlikte azalır, bu da epidermal yenilenmenin azalmasına ve epidermin incelmeye yol açar.³⁻⁶ Bu durum, daha az etkili bir bariyer, gecikmiş yara iyileşmesi ve mikroorganizmaların invazyon için daha büyük fırsatlar sunar.⁴⁻⁶ Hücresele bağışıklıktan sorumlu olan intradermal makrofajlar veya Langerhans hücreleri, cilt yaşlandıkça neredeyse %50 azalır.^{6,7} Bunun sonucunda ortaya çıkan bozulmuş hücresele bağışıklık, enfeksiyon riskini artırır ve travma ile enfeksiyona karşı yanıtın azalmasına yol açar.^{4,8}

Dermis, öncelikle kollajen, elastik lifler, kan damarları, sinir hücreleri, ter bezleri ve yağ bezlerinin kaybı nedeniyle zamanla kalınlığının yaklaşık %20'sini kaybeder.^{5,8} Kollajendeki değişiklikler yaşlanmış

ciltte yırtılmaya ve yara iyileşmesinin yavaşlamasına zemin hazırlar.^{4,5} Vasküler yapıların azalması solgunluğa, inflamasyonun azalmasına, enfeksiyonla mücadele edecek hücrelerin iletiminin bozulmasına ve yabancı tahriş edici maddelerin temizlenmesinde gecikmeye neden olur.^{4,6} Sinir hücrelerinin, ter bezlerinin ve yağ bezlerinin kademeli kaybı kuru ve kaşıntılı, zayıf termoregülasyona ve ağrıya karşı duyarlılığın azalmasına neden olan yaşlı bir cilde yol açar.⁶ Hipodermis de yaşla birlikte atrofiye uğrar ve vücudu daha fazla travmaya ve hipotermiye yatkın hale getirir.

Deri Enfeksiyonları için Risk Faktörleri

Yaşlılarda ciltte yaşa bağlı değişikliklerin yanı sıra, onları deri enfeksiyonu gelişimine yatkın hale getiren çok sayıda risk faktörü vardır. Konjestif kalp yetmezliği, diyabet ve periferik damar hastalığı gibi kronik hastalıklar, cilt ve ekstremitelere giden damar akışını bozar; ve yaşlılarda hareketsizlik ve idrar kaçırma gibi fonksiyonel bozukluklar, ciltte bozulma ve basınç ülseri oluşumuna neden olarak enfeksiyon zeminini hazırlar.^{9,10} Beslenme eksikliği deri enfeksiyonları için bir başka önemli risk faktörüdür.

Kalıcı idrar sondaları, beslenme tüpleri ve damar içi kateterler gibi invaziv cihazların varlığı, birçok yaşlı hastada enfeksiyonlara yol açan patojenik mikroorganizmalar için bir giriş kapısı sağlar.⁹ Yaşlı hastalar, yakın zamanda geniş spektrumlu antibiyotik

tiklerin kullanılması ve uzun süreli bakım tesislerinde kalmaları nedeniyle sıklıkla dirençli patojenler tarafından kolonize edilmektedir.⁹

Basit ve Karmaşık Deri Enfeksiyonlarında Tedavi Stratejileri

Deri enfeksiyonlarının optimal yönetimi, yaralanmayı çevreleyen koşullara vurgu yaparak hastanın kapsamlı tıbbi ve sosyal geçmişiyle başlar, ardından fizik muayene, yaranın dikkatli bir şekilde incelenmesi gelir. Antimikrobiyal tedaviye ek olarak drenajı teşvik etmek ve enfeksiyonu azaltmak için enfekte bölgenin yükseltilmesi gibi tüm farmakolojik olmayan tedaviler ödem, apselerin insizyonu ve drenajı, uygun yara bakımı, pansuman değişiklikleri ve cilt bütünlüğünü iyileştirecek önlemler alınmalıdır.¹¹ Basit deri enfeksiyonları derinin yüzeysel katmanlarını içerir ve tipik olarak hastalar sadece eritem, ödem, ısı artışı, hassasiyet gibi lokalize semptomlarla başvururlar. Basit deri enfeksiyonları arasında impetigo, apse, karbonkül, apse, selülit ve erizipel yer alır.^{12,13} Bu enfeksiyonların birincil etken patojenleri *S aureus* ve β -hemolitik A grubu streptokoklardır ancak enterokoklar da vardır.¹⁴ Bu enfeksiyonlar için kültür elde etmenin zorluğu ve yetersizliği göz önüne alındığında, toplum kökenli metisiline rezistans *Stafilokokus aureusun* (TK-MRSA) dahil olduğuna inanmak için bir neden olmadığı veya yaranın sudaki travma veya hayvan ısırıkları gibi olağandışı koşullar altında oluşmadığı sürece A grubu streptokoklara ve *S aureus'a* karşı aktiviteye sahip bir ajanla ampirik tedavi genellikle yeterlidir.¹¹⁻¹³

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (2004) tedavi kılavuzları, tercih edilen ajan olarak penisilineza dirençli beta-laktam (örn. dikloksasilin, oksasilin, nafsilin), birinci nesil sefalosporin veya klindamisinini önermektedir.¹¹

Her ne kadar 65 yaş üstü deri enfeksiyonlu hastaların genç yetişkinlerden farklı şekilde yönetilmesi gerektiğine inanmak için hiçbir neden olmasa da mevcut kılavuzların özellikle yaşlılar için geliştirilmediğine dikkat edilmelidir. Ancak bu popülasyonda böbrek veya karaciğer yetmezliğine göre ilaç dozajlarının ayarlanmasına yönelik potansiyel bir ihtiyaç vardır.¹

Antibiyotik güvenli ve etkili tedavi anlamına gelmez. Klinisyenler ayrıca başlangıç ampirik antibiyotik rejimini seçerken antimikrobiyal direncin yerel oranlarını, bireysel hasta risk faktörlerini (örn. TK-MRSA için olanlar) ve tedavi geçmişi de göz

önünde bulundurulmalıdır. Basit deri enfeksiyonlarının tedavisinde florokinolonların (örn. siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin) kullanımı; geniş aktivite spektrumları ve bu ajanlara karşı artan bakteriyel direnç göz önüne alındığında, β -laktamlara alerjisi olan hastalar için saklanmalıdır.¹³ 2678 hastanın değerlendirildiği 20 randomize kontrollü çalışmaya göre, deri enfeksiyonları için florokinolon tedavisinin etkinliğini beta-laktam tedavisinin etkinliği ile karşılaştırılmış.¹⁵ Kümülatif klinik iyileşme oranları florokinolon grubunda %90,4 ve beta-laktam grubunda %88,2 idi. Artan florokinolon direnci oranları göz önüne alındığında yazarlar, florokinolon tedavisinin penisilin alerjisi olan hastalar için veya diğer ajanlara karşı bakteriyel direnç bilindiği durumlarda saklanmasını önermektedir.

Bakteriyel Deri Enfeksiyonları Tedavisi

Erizipel ve Selülit

“Selülit” ve “erizipel” yaygın, yüzeysel, yayılan cilt enfeksiyonlarını ifade eder. Özellikle Avrupa ülkelerinde, selülit ve erizipel eş anlamlıdır.^{16,17}

Selülit, yaşlılar arasında çok yaygın olan, genellikle bacakları etkileyen, dermis ve deri altı yumuşak dokuların bakteriyel bir enfeksiyonudur. Ana neden sel ajanlar, özellikle G ve A gruplarından β -hemolitik Streptococcus ve *S aureus'tur*. Streptococcus güçlü proteolitik ekzotoksin enzimleri üretir, bu da hızlı bir ilerleme ve kapsamlı nekroza neden olur. Bulunan diğer organizmalar *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.*, *P mirabilis*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.*dir. Stafilokok ve streptokokların neden olduğu selülitin ilk tedavisi 10 gün süreyle flukloksasilin ve penisilin veya ampisilin ile yapılmalıdır. Penisilin alerjisi olan hastalar selülitin ciddiyetine göre birinci kuşak sefalosporin, eritromisin veya tetrasiklin almalıdır.^{18,19}

Bazı hastalarda tedaviye başladıktan sonra kutanöz inflamasyon ve sistemik özellikler kötüleşir, bunun nedeni muhtemelen patojenlerin ani yok edilmesinin lokal inflamasyonu arttıran güçlü enzimleri serbest bırakmasıdır.

MRSA tipik selülitin alışılmadık bir nedenidir. MRSA ile ilişkili diğer deri enfeksiyonu vakalarının yüksek olduğu bir tıp merkezinde selülitli hastalar üzerinde yapılan prospektif bir çalışma, sefazolin veya oksasilin gibi β -laktamlarla tedavinin hastaların %96'sında başarılı olduğunu ortaya koymuştur; bu da MRSA'ya bağlı selülitin nadir olduğunu ve bu organizmanın tedavisinin genellikle gereksiz olduğunu göstermektedir(20). Bununla birlikte özellikle

yasadışı ilaç kullanımından kaynaklanan penetran travma, pürülan drenaj veya başka bir yerde MRSA enfeksiyonunun eş zamanlı kanıtı ile ilişkili selülitte MRSA etken olabilir. Bu durumlarda MRSA tedavisine yönelik seçenekler intravenöz ilaçları (vankomisin, daptomisin, linezolid veya telavansin) veya doksisisiklin, klindamisin veya TMP-SMX ile oral tedaviyi içerir. Oral tedavi için hem streptokok hem de MRSA'nın kapsanması isteniyorsa, seçenekler arasında tek başına klindamisin, TMP-SMX veya doksisisiklin ile bir β -laktam (örn. penisilin, sefalekssin veya amoksisilin) kombinasyonu yer alır. Doksisisiklin ve TMP-SMX'in β -hemolitik streptokoklara karşı aktivitesi bilinmemektedir ve apse, ülser veya pürülan drenajın olmadığı durumlarda β -laktam monoterapisi önerilmektedir. Bu durum, TMP-SMX artı sefalekssin kombinasyonunun saf selülitte tek başına sefalekssin kullanımından daha etkili olmadığını gösteren yakın tarihli bir çift-kör çalışma ile de doğrulanmıştır.²¹ Etkilenen bölgenin yükseltilmesi, ödem ve inflamatuvar maddelerin yerçekimi ile drenajını teşvik ederek iyileşmeyi hızlandırır. Hastalar ayrıca tinea pedis, travma veya venöz egzama (staz dermatiti) gibi predispozan durumlar için de tedavi almalıdır.

SIRS, mental durum değişikliği veya hemodinamik dengesizliği olmayan hastalara ayakta tedavi önerilmektedir. Daha derin veya nekrotizan bir enfeksiyon endişesi varsa, tedaviye uyumu zayıf olan hastalar için, ciddi şekilde bağışıklık sistemi baskılanmış bir hastada enfeksiyon için veya ayakta tedavi başarısız olursa hastaneye yatış önerilir.

Selülitin birçok anatomik çeşidi vardır. Diyabetik ayak ülseri enfeksiyonunu çevreleyen selülit, çok daha geniş bir potansiyel patojen yelpazesini içerebilir ve gram-pozitif ve gram-negatif aerobların yanı sıra anaerobları da hedef alan daha geniş antimikrobiyal kombinasyonları gerektirir.²²

Selülitli diyabetik olmayan yetişkin hastalarda antiinflamatuvar amaçlı sistemik kortikosteroidler (örn. 7 gün boyunca günde 40 mg prednizon) düşünülebilir.

Tekrarlayan selülitli hastalarında ödem, obezite, egzama, venöz yetmezlik ve ayak parmağı anormallikleri gibi predispozan durumların düzeltilmesi gerekmektedir. Bu uygulamalar rutin hasta bakımının bir parçası olarak ve mutlaka selülitin akut döneminde yapılmalıdır. Tedavi girişimlerine rağmen yılda 3-4 selülit atağı geçiren hastalarda 4-52 hafta süreyle oral penisilin veya eritromisin iki kez veya 2-4 haftada bir intramüsküler benzatin penisilin gibi profi-

laktik antibiyotiklerin uygulanması düşünülmelidir. Predispozan faktörler devam ettiği sürece bu programa devam edilmelidir.¹⁶

İmpetigo ve Ektima

İmpetigo, *S. aureus* veya β -hemolitik grup A Streptococcus'un neden olduğu yüzeysel bir kutanöz enfeksiyondur. Lokalize bir tutulum durumunda fusidik asit, mupirosin veya retapamulin gibi topikal ilaçların 7-10 gün süreyle uygulanması yeterlidir; ancak yaygın enfeksiyonda ve ektimada flukloksasilin, eritromisin veya sefalosporin ile 10 gün süreyle oral antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Herhangi bir iyileşme bulunmazsa veya kabarcıklar ortaya çıkarsa, yeterli streptokok kaplaması oluşturmak için penisilin veya ampisilin gibi ilaçlar eklenmelidir. Kabuklar salin solüsyonu veya klorheksidin gibi antiseptiklerle giderilebilir.²³

MRSA'dan şüphelenildiğinde veya doğrulandığında doksisisiklin, klindamisin veya sülfametoksazol-trimetoprim (SMX-TMP) önerilir.¹⁶

Folikülit

Hafif lokalize folikülit tedavi gerektirmeden çözülebilir; aksi takdirde fusidik asit, eritromisin, klindamisin veya mupirosin gibi topikal bir antibakteriyel genellikle yeterlidir (24,25). Daha yaygın ve şiddetli vakalar için oral antibakteriyeller gereklidir. En sık kullanılanlar flukloksasilin, ampisilin klavulanik asit veya eritromisindir, ancak antibakteriyel duyarlılık bir deri sürüntüsü doğrulanmalıdır. Dar ve kısıtlayıcı kıyafetlerin cilde sürtünmesinden kaçınmak, folikülitin önlenmesine yardımcı olur. Tüylerin çıkış yönünün tersine doğru tıraş olmak yerine, tüylerin çıkış yönüne doğru tıraş olunması tavsiye edilmektedir.²⁴

Kutanöz Apseler, Furunküller, Karbunküller İltihaplı Epidermoid Kistler

Karbunkül ve apselerden alınan irinin Gram boyaması ve kültürü önerilir, ancak tipik vakalarda bu çalışmalar yapılmadan tedavi makuldür. İltihaplı epidermoid kistlerden alınan irinin Gram boyaması ve kültürü önerilmez. İnsizyon ve drenaj, iltihaplı epidermoid kistler, karbonküller, apseler ve büyük fronküller için önerilen tedavidir. İnsizyon ve drenaja ek olarak *S. aureus*'a karşı antibiyotik uygulama kararı, ateş $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$, takipne >24 nefes/dakika, taşikardi >90 atım/dakika veya beyaz kan hü-

resi sayısı >12 000 veya <400 hücre/ μ L gibi sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun (SIRS) varlığı veya yokluğuna göre verilmelidir. MRSA'ya karşı aktif bir antibiyotik, ilk antibiyotik tedavisi başarısız olan veya konak savunması belirgin şekilde bozulmuş olan karbonkül veya apseli hastalarda veya SIRS ve hipotansiyonu olan hastalarda önerilir.¹⁶

Tekrarlayan apseler enfeksiyon seyrinin erken dönemlerinde boşaltılmalı ve kültür alınmalıdır. Tekrarlayan apse kültürleri alındıktan sonra, izole edilen patojene karşı aktif olan bir antibiyotik ile 5 ila 10 günlük bir tedavi uygulanmalıdır. Tekrarlayan *S. aureus* enfeksiyonu için günde iki kez intranazal mupirosin, günlük klorheksidin yıkama ve havlu, çarşaf ve giysi gibi kişisel eşyaların günlük dekontaminasyonundan oluşan 5 günlük bir dekolonizasyon rejimi düşünün. Tekrarlayan apseler erken çocukluk döneminde başlamışsa yetişkin hastalar nötrofil bozuklukları açısından değerlendirilmelidir.¹⁶

İntertrigo

Etkilenen bölge yağlı bir emolyen veya yapışkan olmayan bir pansuman ile temizlenmeli ve daha fazla maserasyondan korunmalıdır. Mikrobiyolojik sonuçlara bağlı olarak topikal tedavi genellikle yeterlidir. Eritem ve rahatsızlığı azaltmak için topikal kortikosteroid içeren bir ürünün kullanılması sıklıkla faydalıdır.²⁴

Eritrazma

Klotrimazol veya mikonazol gibi topikal imidazoller veya topikal eritromisin veya klindamisin'in 2 ila 3 hafta süreyle kullanılması genellikle yeterlidir. Gerekiirse, 14 günlük bir oral eritromisin kürü reçete edilebilir.²⁴

Viral Deri Enfeksiyonlarının Tedavisi

Derinin viral enfeksiyonları kutanöz hastalıkların önemli bir alt kümesini oluşturur. Geçtiğimiz birkaç yılda yaşlı hastalarda bu hastalıkların tanı ve tedavisinde ilerlemeler kaydedilmiştir.

Herpes Zoster

Herpes zoster öncelikle yaşlı yetişkinlerin bir hastalığıdır. Antiviral tedavi, viral replikasyonu azaltmayı, böylece sinir hasarını veya inflamasyonu azaltmayı ve kronik ağrı sendromlarının süresini ve şiddetini azaltmayı amaçlamaktadır. Antiviral tedavinin ağrı-

nın kapsamını ve süresini azaltmadaki faydaları öncelikle 50 yaşın üzerindeki hastalarda görülmüştür, bu da kronik ağrının yaşa bağlı ilişkisini yansıtmaktadır.^{26,27}

Yaşı ne olursa olsun, prodromal ağrısı olan ve erken dönemde orta veya şiddetli ağrısı olan her hasta için erken antiviral tedavi düşünülmeli ve bağışıklık sisteminin zayıfladığı bilinen veya şüphelenilen hastalara başlanmalıdır. Etkili olabilmesi için antiviral tedaviye erkenden, genellikle döküntünün başlangıcından sonraki 72 saat içinde başlanmalıdır. Viral replikasyon kanıtı bulunan post herpetik nevralsi riski (PHN) yüksek olan hastalarda antiviral tedavi 72 saat sonra faydalı olabilir. 72 saat sonra, hala vezikülleri olan veya vezikül sayısı giderek artan immün sistemi baskılanmış herhangi bir hasta için antiviral tedavi kuvvetle teşvik edilmelidir.²⁷

Asiklovir uzun yıllar boyunca asiklovir, herpes zoster hastalarının tedavisinde antiviral tedavinin altın standardıydı. Asiklovir tedavisi, döküntünün başlangıcından sonraki 72 saat içinde, 7 gün boyunca günde beş kez oral olarak 800 mg dozunda başlatılmalıdır. HIV enfeksiyonu olan herpes zoster hastalarında, yeni lezyonların oluşumu durana ve oluşan lezyonların üzeri kabuk bağlayana kadar tedaviye devam edilmelidir. Bu popülasyonda yeterli bir antiviral rejimin sürdürülmemesi, verrüköz zoster olarak bilinen bir klinik duruma yol açabilir. Bu siğil benzeri lezyonlar devam eden viral replikasyon göstermeye devam etmektedir ve gelişmelerine izin verildikten sonra tedavi edilmeleri çok zordur (27). VZV, HSV'den daha az asiklovire duyarlıdır ve bu nedenle VZV'li hastalarda organizmaların %90'ını (IC90) inhibe etmek için gereken konsantrasyona ulaşmak için daha yüksek dozlara ihtiyaç vardır. Yaşlı hastaların asiklovirin herpes zoster dozunu tam olarak almaları özellikle önemlidir çünkü kronik ağrı geliştirme riski en yüksek olan grup onlardır. VZV'li hastaların tedavisi için uygun asiklovir dozu, HSV'li hastaların tedavisine yönelik dozun dört katı olmasına rağmen serum konsantrasyonları yalnızca iki katıdır. Asiklovir en iyi tolere edilen antimikrobiyal ajanlardan biri olmaya devam etmektedir. İlaç böbrek yoluyla atıldığı için yeterli hidrasyonun sürdürülmesi gereklidir.²⁷

Famsiklovir, antiviral ajan pensiklovirin oral formudur. Hızlı bir şekilde emilir ve viral olarak enfekte olmuş hücrelerde fosforilasyon yoluyla aktif metaboliti pensiklovir trifosfata verimli bir şekilde dönüştürülür.²⁸ Famsiklovir, herpes zoster tedavisinde asiklovir kadar etkiliyken ağrının azalmasında asik-

lovirden daha etkili bulunmuştur (29,30). Kreatinin klerensi 60 ml/dk'nın altında olan hastalarda doz ayarlaması önerilir.²⁷

Valasiklovir, asiklovirin L-valin esteridir. İn vivo olarak asiklovire ve doğal olarak oluşan amino asit valine dönüştürülür. Valasiklovir, esterlenmemiş bileşiğe kıyasla asiklovirin oral biyoyararlanımının üç ila beş katını sağlar. Bu, intravenöz asiklovirde görülene benzer asiklovir maruziyetine yol açar.²⁷ Klinik çalışmalar, valasiklovirin, asiklovir ile aynı tolerabilite profiline sahip, 50 yaşın üzerindeki hastalarda kronik ağrının şiddetini ve süresini azaltmada asiklovire göre daha iyi bir fayda sağladığını göstermiştir.³¹

Herpes Simpleks Virüsü

Herpes simpleks enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antiviraller arasında asiklovir, famsiklovir ve valasiklovir bulunur. Primer ve tekrarlayan HSV enfeksiyonunun tedavisinin yanı sıra baskılayıcı tedavi için de her ilaç için önerilen rejimler vardır.³²

Molluscum Contagiosum

Molluscum contagiosum'a, küçük, sert, göbekli papüller gibi görünen kutanöz lezyonlar üreten bir çiçek virüsü neden olur. Özellikle AIDS'li olmak üzere bağışıklık sistemi baskılanmış konakçılarda, gerileme eğilimi göstermeyen, özellikle yüzde yaygın bir döküntü görülür.³³⁻³⁵ Bu gibi durumlarda, küret ile mekanik olarak çıkarılması, kriyocerrahi, podofilin veya podofilinotoksin, cantharidin ve çeşitli asitler veya retinoidler dahil olmak üzere olağan tedaviler genellikle etkisizdir.

Bu gibi durumlarda antiviral ve immünomodülatör ilaçlar umut vericidir. İki hafta boyunca 2 mg/kg/hafta dozunda intravenöz sidofovir ve ardından her 2 haftada bir 2 mg/kg idame dozu, 2 ay içinde ciddi başarılar sağlamıştır (36). Başka bir hastada 2 hafta boyunca haftada beş kez kombinasyon aracı içinde %3 cidofovir krem uygulanmış ve 1 aylık tedaviden sonra tüm klinik lezyonların düzeldiği gözlenmiştir.³⁶

Mantar Enfeksiyonları Tedavisi

Spesifik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde antifungal ajanların kullanım endikasyonları yaşlı yetişkinler için aynıdır ve en iyisi yiyeceklerle birlikte verildiğindedir.^{37,38} Bu nedenle, aklorhidri riski genç bireylere göre daha yüksek olan yaşlı yetişkinlerin bu

ajanları absorbe edememesi tahmin edilebilir. Yeterli emilimin gerçekleştiğinden emin olmak için bir referans laboratuvarından ketokonazol ve itraconazolün serum düzeyleri araştırılmalıdır.³⁷

Histamin reseptör antagonistleri (H2 blokerleri), antasitler ve proton pompası inhibitörleri; ketokonazol veya itraconazol tedavisi gerektiren hastalara uygulanmamalıdır.³⁷

Kapsüllerin zayıf emilim özelliklerinin üstesinden gelmek için geliştirilen itraconazolün oral süspansiyonu aç karnına alınır. Süspansiyon, mide asidini inhibe eden ajanlar alması gereken hastalar tarafından kullanılmalıdır. Bununla birlikte, yaşlı popülasyonda itraconazol süspansiyonuna ilişkin hiçbir farmakokinetik çalışmanın yapılmadığını unutmamak önemlidir.³⁷

Azoller, özellikle de itraconazol ve ketokonazol alan hastalarda, bu ajanların sitokrom P450 sistemi üzerindeki etkileri nedeniyle ciddi ve hatta yaşamı tehdit eden ilaç-ilaç etkileşimleri ortaya çıkabilmektedir. Yaşlı yetişkinler için sıklıkla reçete edilen ilaçlar olan varfarin, fenitoin ve oral hipoglisemik ajanların serum seviyeleri azoller tarafından artırılırken serum digoksin seviyeleri de hastaların hepsinde olmasa da bazılarında itraconazol tarafından artırılır. Azoller yaşlı yetişkinlere reçete edildiğinde, eş zamanlı olarak uygulanan bu ilaçların serum seviyelerinin veya fizyolojik etkilerinin izlenmesi çok önemlidir. Birçok ilaç-ilaç etkileşimi yaşamı tehdit etmektedir ve ambalaj üzerinde birlikte kullanım konusunda uyarılara yol açmıştır.³⁹

Yaşamı tehdit eden rabdomiyoliz gelişme potansiyeli nedeniyle, simvastatin ve lovastatin gibi kolesterol düşürücü ajanlar alan hastalara itraconazol verilmemelidir. Ventriküler aritmi riskinin artması nedeniyle sisaprid, astemizol veya terfenadin gibi QT aralığını uzatan ilaçlar alan hastalara hiçbir azol ajanı reçete edilmemelidir. Bu nedenle, özellikle çeşitli farklı ilaçlar alma olasılığı daha yüksek olan ve birden fazla sağlık hizmeti sağlayıcısına sahip olan yaşlı yetişkinler için, ciddi ve yaşamı tehdit eden durumlardan kaçınmak için, azol eklemeye önce mevcut ilaç rejimine dikkatli bir şekilde dikkat etmek önemlidir.³⁷

Genel olarak azollerin çok az yan etkisi vardır. Tüm azollerle kendine özgü, doza bağlı olmayan hepatit ortaya çıkabilir. Bu nedenle, karaciğer fonksiyonu başlangıçta, birkaç haftalık tedaviden sonra ve daha sonra azol reçete edilen hastalarda aylık olarak ölçülmelidir. Alanin aminotransferaz veya aspartat aminotransferaz düzeylerinin 2-3 kat artması ilacın

kesilmesini gerektirmese de dikkatli takip gereklidir. Seviyeler daha da yükselirse ilaç kesilmelidir. Azollerle tedavi edilen hastaların küçük bir yüzdesinde döküntü ve bulantı meydana gelir. İtrakonazolün, yaşlı erişkinlerde en sık görülen ve genellikle ilacın kesilmesini gerektiren nadir bir komplikasyonu hipertansiyon, ödem ve hipokalemi üçlüsüdür. Flukonazol ile uzun süreli tedavide geri dönüşümlü alopesi kaydedilmiştir. Jinekromasti, oligospermi ve adrenal yetmezlik ile sonuçlanan hem androjenik steroidleri hem de glukokortikoidleri baskılayıcı etkilerinden dolayı, yüksek doz ketokonazol (400-800 mg) artık nadiren kullanılmaktadır.³⁷

Tedavi imidazoller (klotrimazol, sulkonazol) ve allilaminler (terbinafin, butenafin) gibi topikal antifungal ajanların yanı sıra hiperkeratozu azaltmak için keratolitik ajanları (salisilik asit, laktik asit) içerir.^{23,25} Durumun ağırlaşmasını önlemek için duş alırken terlik giymek, antiseptik sabun kullanmak, yıkandıktan sonra ayakları tamamen kurutmak, mikonazol veya tolnaftat içeren antifungal toz, krem veya sprey kullanmak gibi önemli önlemler alınmalıdır.⁴⁰

Çeşitli tedaviler mümkündür: Mekanik (debridman, kısmi veya tam tırnak avulsiyonu), kimyasal (üre kremi %40), topikal (diğerlerinin yanı sıra siklopiroks tırnak cilası veya amorolfen veya tiyokonazol krem), oral (terbinafin, itrakonazol, flukonazol ve griseofulvin) ve bunların kombinasyonları tedaviler arasındadır.^{41,42}

Direkt mikolojik inceleme ve sürüntü alınması önerilir. Etkilenen bölge temiz ve kuru tutulmalıdır ve sürtünmeyi azaltacak ürünlerin kullanılması önemlidir. Mikolojik sonuçlara bağlı olarak imidazoller veya allilaminlerle topikal antifungal tedavi genellikle yeterlidir.

Bazen lokal tahrişi azaltmak için topikal bir steroid eklenebilir. Daha yaygın vakalarda veya kontrol edilmesi zor vakalarda oral antifungaller reçete edilir.^{40,43}

Deri Enfeksiyonlarında Antiseptikler

Antiseptikler bakteri yükünü azaltmak ve sağlam ciltte enfeksiyonu önlemek için kullanılmaktadır. Venöz bacak ülseri gibi kronik yaraların mikrobiyal yükü üzerinde önemli bir etkiye sahip görünmemektedirler.⁴⁴ Araştırma kanıtları antiseptiklerin yara enfeksiyonlarının tedavisinde hem toksik hem de faydalı olduğunu göstermektedir. Laboratuvar ve hayvan çalışmaları fibroblastlar ve keratinositler gibi hücreler üzerinde toksik etkilerinin olduğunu

göstermiştir ve yeni damar yapısının oluşumuna da engel olduğu ortaya konmuştur.⁴⁵ Ancak insan yarasındaki koşullar farklı olabilir ve deneysel ve klinik kanıtlar antiseptiklerin yara iyileşmesinin son noktasını etkilemediğini göstermiştir.^{46,47}

Bazı yazarlar, enfekte ve iltihaplı yaralarda fibroblast aktivitesi, keratinosit üretimi veya anjiyogenezin çok az olması veya hiç olmaması nedeniyle toksisite hakkındaki tartışmaların yersiz olduğunu düşünmektedir. En yaygın kullanılan antiseptikler povidon-iyot, potasyum permanganat ve klorheksidindir. Carbol-fuksin çözeltisi (macenta mavisi veya Castellani boyası) gibi cilt boyalarının da bakterisidal ve büzücü aktiviteleri vardır ancak üretiminin olası kanserojen riski nedeniyle elde edilmesi zor olabilir. Bazı topikal preparatlar alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Son birkaç yıldır özel marka balların antimikrobiyal özellikleri nedeniyle yara iyileşmesinde faydalı olduğu rapor etmektedir.⁴⁸

Deri Enfeksiyonlarının Önlenmesi

Literatürdeki bilgiler az olmasına rağmen yaşam tarzı değişiklikleri yapmak ve risk faktörlerini değiştirmek yaşlılarda deri enfeksiyonlarının önlenmesine yardımcı olabilir. Belirlenmiş bir risk faktörü hareketsizliktir. Yatalak hastalarda deri enfeksiyonu gelişme riski üç kat daha fazladır.¹⁶ Yatağa bağımlı hastaların düzenli rotasyonu cilt bozulmalarının ve sonrasındaki enfeksiyonun önlenmesine yardımcı olur. Ambulasyonu teşvik ederken, düşme riski taşıyan hastalarda çok dikkatli olunmalıdır çünkü ciltteki travma cilde ve yumuşak dokuya zarar verebilir ve hastayı enfeksiyona yatkın hale getirebilir.

Gerektiğinde yürüme cihazları kullanılmalıdır. Diyabet, vasküler hastalıklar ve ödem gibi diğer eşlik eden durumların varlığı derinin bütünlüğünü azaltarak bakterilerin istilasına sebebiyet verebilir.⁹ Bağırsak ve/veya mesane inkontinansı, Enterococcus türleri ve Enterobacteriaceae gibi patojenik bakterilerin kolonizasyonunu kolaylaştırabilir bu nedenle uygun temizlik ve bakım yapılmalıdır.¹ Sigarayı bırakmak ve kompresyon çorabı kullanmak gibi farmakolojik veya farmakolojik olmayan yollarla bu altta yatan koşulların kontrolünün optimize edilmesi, deri enfeksiyonlarının gelişmesini önlemeye yardımcı olabilecek önlemlerdir.⁹

Beslenme durumu ile bağışıklık fonksiyonu arasındaki ilişki iyi bilinmektedir ve yetersiz beslenen hastaların enfeksiyona yatkın olduğu bilinmektedir.^{9,49}

Güncel Zorluklar ve Gelecek Araştırmalar

Deri enfeksiyonu olan yaşlı hastaların antibiyotik tedavisi zorlayıcı olabilir ve tedavi seçimi yetişkin hastalarından farklı olabilir. Özel değerlendirmeler yapılmalıdır. Yaşlı hastalarda antibiyotik tedavisinin seçimi, çoklu komorbiditelerin varlığı ve yüksek toksisite riski göz önüne alındığında özel dikkat gerektirir. İlaç PK/PD'sindeki değişiklikler ve doğal olarak advers ilaç reaksiyonları ve ilaç-ilaç veya ilaç-hastalık etkileşimleri riski taşıyan polifarmasi varlığı, bu hastalarda optimal antibiyotik seçimini oldukça zorlaştırır.⁵⁰

Yaşlılar arasında ilaç seçimi veya dozaj açısından uygun antibiyotik reçetesi büyük önem taşımaktadır, ancak etkinlik, güvenlik, tolere edilebilirlik ve antimikrobiyal direnç gelişimini dengelemek zordur.⁵⁰

Florokinolonlar ve linezolid dahil olmak üzere bazı oral antibiyotikler, yaşlılarda yüksek advers olay riskiyle ilişkilidir. Florokinolonlar yaşlılarda kardiyak advers olaylara ve deliryuma neden olabilirken, linezolid yaşlılarda kemik iliği supresyonu ve trombositopeniye neden olabilir. Bu hastalarda MRSA'ya karşı intravenöz antibiyotikler dikkatle seçilmelidir. Vankomisin yüksek böbrek yetmezliği riskiyle ilişkilidir ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kaçınılmalıdır. **Tablo 1**'de deri enfeksiyonlarında antibiyotikler ve yaşlı hastalarda kullanımı ile ilgili bilgiler verilmektedir.⁵¹

Bir diğer önemli husus ise ulaşılmak istenen hedeftir. Bu hastalarda iki önemli hedef erken taburculuk ve erken tedavidir. Kısa süreli bir antibiyotik tedavisi, olumsuz olayların ve antibiyotik direncinin potansiyel olarak azaltılması ve hastaların uyumunu

Tablo 1. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında antibiyotikler ve yaşlı hastalarda kullanımı.⁵¹

Antibiyotikler	Kapsam	Uygulama yolu	Yaşlı hastalarda dikkat edilmesi gerekenler
Minosiklin/doksisiklin	Gram-pozitif bakteriler	Oral	Böbrek fonksiyonu için ayarlama yok
Klindamisin	Gram-pozitif bakteriler, anaeroplara	I.V. veya oral	Yüksek C. difficile enfeksiyonu riski
Florokinolonlar	Gram-pozitif bakteriler, Psödomonas aeruginosa	I.V. veya oral	Kardiyak yan etki riski (uzun süreli QT, aritmiler) ve nörolojik yan etki (konfüzyon, deliryum)
Linezolid	Stafilokoklar (MRSA dahil), Enterokoklar (VRE hariç)	I.V. veya oral	Trombositopeni ve miyelosüpresyon riski
Vankomisin/teikoplanin	Gram pozitif bakteriler, Stafilokoklar (MRSA dahil), Enterokoklar (VRE hariç)	I.V.	Böbrek hasarı riski (vankomisin)
Daptomisin	Gram-pozitif bakteriler	I.V.	Rabdomiyoliz riski (ilaç-ilaç etkileşimlerini değerlendirin)
Tigesiklin	Birçok Gram-pozitif bakteriye karşı aktif, Gram negatif bakteriler (Pseudomonas hariç) ve anaeroplara	I.V.	Daha az tolere edilir (mide bulantısı, kusma)
Seftarolin	Gram pozitif bakterilere karşı aktiftir, Enterobacteriaceae (ESBL hariç) Pseudomonas'a karşı aktivite yok	I.V.	
Dalbavansin	Gram pozitif bakterilere karşı aktif Stafilokoklar (MRSA dahil)	I.V.	Avantajı: Uzun etkili, tek uygulama
Oritavansin	Gram pozitif bakterilere karşı aktif Stafilokoklar (MRSA dahil), VRE dahil Enterokoklar	I.V.	Avantajı: Uzun etkili, tek uygulama

i.v., intravenöz; MRSA, metisiline dirençli S. aureus; VRE, vankomisin dirençli Enterokoklar.

artırma ve sağlık bakım maliyetlerini azaltma fırsatı nedeniyle olumlu olabilir. Yaşlı hastaların ortak aktivitelere dönüşünü sağlamak için erken taburculuk özellikle önemlidir.

Yaşlı hastalarda hastaneye yatış çeşitli komplikasyonlarla ilişkili olabilir. Bu koşullar, mobilite ve kognitif bozukluk gibi önceden var olan sorunların kötüleşmesini içerebilir, ancak aynı zamanda deliryum, hastaneden kaynaklanan inkontinans, düşme, basınç yaralanmaları ve yeni fonksiyonel bozukluklar gibi hastaneye kaldırılma sırasında gelişen yeni başlayan komplikasyonlarla da temsil edilebilir.⁵²

Dalbavancin ve oritavancin dahil uzun etkili antibiyotikler bu hastalarda hastaneye yatmayı ve buna bağlı komplikasyonları önlemek için yararlı olabilir. Ayrıca polifarmasi hastalarında dalbavancin ya da oritavancinin tek doz uygulanması uyumu arttırmakta ve başarısızlık riskini azaltmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada dalbavancinin, kemik ve eklem enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonu ve enfektif endokardit dahil olmak üzere farklı tipte enfeksiyonları olan yaşlı hastalardaki etkinliği ve güvenliği tanımlandı. Yaşlı hastaların %79'unda 1, 3 ve 6 ayda klinik iyileşme doğrulandı.^{53,54}

Yaşlı bir deri enfeksiyon hastasının terapötik yönetimi hastanın profiline göre bireyselleştirilmelidir. Klinik stabilitesi, stabil komorbid hastalığı ve stabil sosyal durumu olan hastalar erken taburcu edilebilir ve iyi bir güvenlik profiline ve basit uygulama yoluna sahip bir antimikrobiyal ajanla oral tedaviye geçiş düşünülebilir. Bunun tersine, çoklu komorbiditele, polifarmasisi, ilaç uygulaması için intravasküler cihazlara ihtiyacı olan, "yeterince karmaşık" olarak tanımlanabilecek bir hastada amaç tedavinin basitleştirilmesi olmalıdır.⁵⁵

Kaynaklar

1. Kish TD, Chang MH, Fung HB. Treatment of skin and soft tissue infections in the elderly: A review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8(6):485-513.
2. Compton GA. Bacterial Skin and Soft Tissue Infections in Older Adults. *Clinics in Geriatric Medicine.* 2013;29(2):443-59.
3. Martini FH, Timmons MJ, Tallitsch RB. *Human Anatomy.* 4th ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall; 2003:86-106.
4. Diggory P, Homer A, Liddle J, et al. *Medicine in the elderly.* *Postgrad Med J.* 1991;67:423-45.
5. Htwe TH, Mushtaq A, Robinson SB, et al. Infection in the elderly. *Infect Dis Clin North Am.* 2007;21:711-743.
6. Cassel CK, Larson EB, Meier DE, et al, eds. *Geriatric Medicine: An Evidence-Based Approach.* 4th ed. New York, NY: Springer; 2003:869-82.
7. Norman RA. Geriatric dermatology. *Dermatol Ther.* 2003;16:260-68.
8. O'Donnell JA, Hofman MT. Skin and soft tissues. Management of four common infections in the nursing home patient. *Geriatrics.* 2001;56:33-38, 41.
9. Nicolle LE, Strausbaugh LJ, Garibaldi RA. Infections and antibiotic resistance in nursing homes. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9:1-17.
10. Rousseau P. Immobility in the aged. *Arch Fam Med.* 1993;2:166-177.
11. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al, for the Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections [published corrections appear in *Clin Infect Dis.* 2006;42:1219 and *Clin Infect Dis.* 2005;41:1830]. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1373-1406.
12. Ki V, Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: A review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008;19:173-84.
13. Fung HB, Chang JY, Kuczynski S. A practical guide to the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Drugs.* 2003;63:1459-80.
14. Sachdeva MP, Tomecki KJ. Cellulitis and Erysipelas. In: Schlossberg D, ed. *Clinical Infectious Disease.* Cambridge, Mass; New York, NY: Cambridge University Press; 2008;151-56.
15. Falagas ME, Matthaïou DK, Vardakas KZ. Fluoroquinolones vs beta-lactams for empirical treatment of immunocompetent patients with skin and soft tissue infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1553-66.
16. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC; Infectious Diseases Society of America. 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(2):e10-52.
17. Hirschmann JV, Raugi GJ. Lower limb cellulitis and its mimics: part I. Lower limb cellulitis. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67:163 e1-12; quiz 75-6.
18. Castro MCR, Ramos-E-Silva M. Cutaneous infections in the mature patient. *Clin Dermatol.* 2018;36(2):188-96..
19. Swartz MN. Clinical practice. Cellulitis. *N Engl J Med.* 2004;350: 904-12.
20. Jeng A, Beheshti M, Li J, Nathan R. The role of beta-hemolytic streptococci in causing diffuse, nonculturable cellulitis: a prospective investigation. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89:217-26.
21. Pallin DJ, Binder WD, Allen MB, et al. Clinical trial: comparative effectiveness of cephalexin plus trimethoprim-sulfamethoxazole versus cephalexin alone for treatment of uncomplicated cellulitis: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;56:1754-62.
22. Grayson ML, Gibbons GW, Habershaw GM, et al. Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1994;18:683-93.
23. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1373-1406.
24. Laube S, Farrell AM. Bacterial skin infections in the elder-

- ly: Diagnosis and treatment. *Drugs Aging*. 2002;19:331-42.
25. Wilkinson JD. Fusidic acid in dermatology. *Br J Dermatol*. 1998;139:37-40.
 26. Bansal R, Tutrone WD, Weinberg JM. Viral skin infections in the elderly: diagnosis and management. *Drugs Aging*. 2002;19(7):503-14.
 27. Beutner KR. Clinical management of herpes zoster in the elderly patient. *Compr Ther*. 1996;6(22):183-6.
 28. Tyring SK. Efficacy of famciclovir in the treatment of herpes zoster. *Semin Dermatol*. 1996;15:27-31
 29. Degreef H. Famciclovir Herpes Zoster Clinical Study Group. Famciclovir, a new oral antiherpes drug: results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients. *Int J Antimicrob Agents*. 1994;4:241-6.
 30. Tyring S, Barbarash R, Nahlik J, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster effects on acute disease and postherpetic neuralgia. *Ann Intern Med*. 1995;123:89-96.
 31. Beutner K, Friedman DJ, Forszpaniak C, et al. Valciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:1546-53.
 32. Villarreal EC. Current and potential therapies for the treatment of herpesvirus infections. *Prog Drug Res*. 2001;56:77-120
 33. Cotton DWK, Cooper C, Barrett DE, et al. Severe atypical molluscum contagiosum infection in an immunocompromised host. *Br J Dermatol*. 1987;116:871-6
 34. Katzman M, Carey JT, Elmetts CA, et al. Molluscum contagiosum and the acquired immunodeficiency syndrome: clinical and immunological details of two cases. *Br J Dermatol*. 1987;116:131-8
 35. Schwartz JJ, Myskowski PL. Molluscum contagiosum in patients with HIV infection: a review of 27 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27:583-8.
 36. Meadows KP, Tyring SK, Pavia AT, et al. Resolution of recalcitrant molluscum contagiosum lesions in human immunodeficiency virus-infected patients treated with cidofovir. *Arch Dermatol*. 1997;133:987-90.
 37. Kauffman CA, Yoshikawa TT. Fungal Infections in Older Adults, *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(4):550-55.
 38. Como JA, Dismukes WE. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *N Engl J Med*. 1994;330:263-72.
 39. Kauffman CA, Carver PL. Use of azoles for systemic antifungal therapy. *Adv Pharmacol*. 1997;39:143-89.
 40. Wey S-J, Chen D-Y. Common cutaneous disorders in the elderly. *J Clin Gerontol Geriatrics*. 2010;1:36-41.
 41. Nenoff P, Krüger C, Paasch U, et al. Mycology—an update Part 3. Dermatomycoses: Topical and systemic therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13:387-410.
 42. Htwe TH, Mushtaq A, Robinson SB, et al. Infection in the elderly. *Infect Dis Clin N Am*. 2007;21:711-43.
 43. Roberts WE. Dermatologic problems of older women. *Dermatol Clin*. 2006;24:271-80.
 44. Hansson C, Faergemann J. The effect of antiseptic solutions on microorganisms in venous leg ulcers. *Acta Derm Venereol*. 1995;75:31-3
 45. Tatnall FM, Leigh IM, Gibson JR. Comparative study of antiseptic toxicity on basal keratinocytes, transformed human keratinocytes and fibroblasts. *Skin Pharmacol* 1990;3:157-63.
 46. Mulliken JB, Healey NA, Glowacki J. Povidone-iodine and tensile strength of wounds in rats. *J Trauma* 1980; 20: 323-4
 47. Viljanto J. Disinfection of surgical wounds without inhibition of normal wound healing. *Arch Surg* 1980; 115: 253-6
 48. Wood B, Rademaker M, Molan P. Manuka honey, a low cost leg ulcer dressing. *N Z Med J* 1997; 110: 107.
 49. Ashcroft GS, Horan MA, Ferguson MW. The effects of ageing on cutaneous wound healing in mammals. *J Anat*. 1995;187:1-26.
 50. Falcone M, Paul M, Tiseo G, et al. Considerations for the optimal management of antibiotic therapy in elderly patients. *J Glob Antimicrob Resist* 2020;22:325-333.
 51. Falcone M, Tiseo G. Skin and soft tissue infections in the elderly. *Curr Opin Infect Dis*. 2023;36(2):102-8.
 52. Mudge AM, McRae P, Hubbard RE, et al. Hospital-associated complications of older people: a proposed multicomponent outcome for acute care. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67:352-356.
 53. Wackenheim C, Le Marechal M, Pluchart H, et al. Dalbavancin in clinical practice: a particular place for the elderly? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2022; 41:977-979.
 54. Cacopardo B, Cattaneo D, Cortese F, et al. Role of dalbavancin as combination therapy: evidence from the literature and clinical scenarios. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2022; 20:997-1004.
 55. Falcone M, Concia E, Giusti M, et al. Acute bacterial skin and skin structure infections in internal medicine wards: old and new drugs. *Intern Emerg Med* 2016; 11:637-648.

Geriatric Populasyonda Bağ Doku Hastalıkları, Behçet Hastalığı ve Diğer Vaskülitler

Defne Özkoca, Seçil Vural

Ortalama yaşam süresinde ve sağlık hizmetlerinde yıllar içerisindeki artış ile beraber kronik hastalıklar ile yaşamına devam eden geriatric populasyonda anlamlı bir artış söz konusudur; bağ doku hastalıkları ve vaskülitler de bu gruba dahildir. Bağışıklık sisteminde ve diğer organ sistemlerinde yaşlanmaya bağlı görülen fonksiyonel değişiklikler sonucunda yaşlılarda kronik hastalıkların seyri de tedavide kullanılan ilaçların farmakodinamisi de değişir.¹ Bu bölümde bağ doku hastalıkları, Behçet Hastalığı ve diğer vaskülitlerin geriatric populasyondaki seyri üzerinde durulacaktır.

Geriatric Populasyonda Vaskülit

Vaskülit, kan damarı duvarlarında histolojik inflamasyon varlığını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Vaskülitler primer ve sekonder vaskülitler olarak ikiye ayrılır. Primer vaskülitler, etkilenen damarın büyüklüğüne göre kendi içlerinde gruplandırılır. Sekonder vaskülitler, bir etkene maruziyet veya altta yatan bir hastalık nedeniyle ortaya çıkar. İlaçlar, enfeksiyonlar, maligniteler ve bağ dokusu hastalıkları sekonder vaskülitlere yol açabilir. Altta yatan bir malignite veya yeni başlanan bir ilaç, yaşlılarda sekonder vaskülitin yaygın sebepleridir. Büyük damar vaskülitleri, orta damar vaskülitleri ve küçük damar vaskülitleri geriatric populasyonda görülebilen primer vaskülit gruplarıdır. Dev hücreli arterit ve poli miyalji romatika, yaşlılarda görülen büyük damar

vaskülitleridir. Poliarteritis nodoza, geriatric populasyonda görülen orta damar vaskülitidir; ANCA pozitif vaskülitler ise yaşlılarda görülen küçük damar vaskülitleridir.²

Temporal arterit olarak da bilinen dev hücreli arterit, karotid arterin ekstrakraniyal dallarını etkiler. Kadınlarda ve yaşlılarda daha sık görülür. Histopatolojik örneklerde granülom oluşumunu görülür. Hastalar ateş, konstitüsyonel semptomlar, baş ağrısı, çenede klaudikasyon, dil ve saçlı deride hassasiyet ile başvururlar. Fizik muayenede, temporal arterlerin nabızlarının yokluğu, nodülarite ve hassasiyet saptanır. Hastaların %80'inden fazlasında yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gözlenir. Optik sinirin iskemisine bağlı görme kaybı, dev hücreli arteritin en ciddi komplikasyonudur. Görme kaybını önlemek için derhal glukokortikoid tedavisine başlanmalıdır. Aspirin klaudikasyon için faydalıdır. Dev hücreli arterite bağlı akut mortalite nadirdir, ancak optik sinir iskemisi ve glukokortikoid yan etkileri nedeniyle önemli morbidite gözlenir.²

Vaskülitlerin en sık görülen formu olan dev hücreli arterit, hemen her zaman 50 yaşın üzerindeki hastalarda görülür. Yaşlılarda sadece komorbid hastalıklar vaskülitin seyrini değiştirmekle kalmaz, aynı zamanda yaşlı populasyonda ilaç toksisiteleri ve enfeksiyon riski de artar.² Aslında, yaş vaskülit için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Kalp ve büyük kan damarları bağışıklık ayrıcalığına sahiptir; yani, anti-enflamatuvar CD8 + T düzenleyici hücreler tara-

findan uygunsuz bir bağışıklık saldırısından korunurlar. Bağışıklık sistemi yaşlandıkça, bu hücreler seçici olarak bozulur ve damar duvarlarındaki iltihaplanma artar, bu da ateroskleroz ve dev hücreli arteriti artırır. Ayrıca, yaşlı makrofajlar ve T hücreleri, granülatöz inflamasyonu indüklemeye daha güçlü bir kapasiteye sahiptir, bu da dev hücreli arterit, granülatöz vaskülit hastalarının yaşının artmasını açıklar. Yaşlılarda artmış inflamatuvar aktivite ile birlikte immün yetmezlik “inflammaging” olarak adlandırılır.³

Polimiyalji romatika, kalça ve omuz kaslarında sabah tutukluğu ve ağrı ile kendini gösterir. Hastaların neredeyse yarısında dev hücreli arterit belirti ve semptomları da vardır. Polimiyalji romatikada glukokortikoidlere hızlı yanıt tanı koydurucudur.²

Morinaka ve ark. yaşlı ve genç hastalar arasında büyük damar vaskülitindeki klinik farklılıkları araştırmıştır. Üst ekstremitte semptomları, baş-boyun tutulumu, üfürüm ve kardiyovasküler komplikasyonlar genç hasta grubunda daha sıktır. Genç hastaların hiçbirine dev hücreli arterit teşhisi konmamıştır; ancak genç hastaların %83’ü Takayasu arteriti kriterlerini karşılamıştır. Yaşlı hastaların %24’ü dev hücreli arterit, %10’u Takayasu arteriti tanı kriterlerini karşılamıştır. Yazarlar, tanı kriterleri nedeniyle Takayasu arteriti tanısının geriatrik popülasyonda olanaksız olduğunu vurgulamışlardır.⁴

Poliarteritis nodoza (PAN), orta büyüklükte ve küçük arterlerin glomerülonefrite eşlik etmeden nekrotizan inflamasyonu olarak tanımlanır. Nadir olmakla birlikte, yaşlılarda akut multisistemik bir hastalık olarak ortaya çıkabilir. Vaskülit, sinir sistemini, gastrointestinal sistemi, böbrek sistemini (glomerülleri etkilemeden) ve kalbi tutar. Ateş, hipertansiyon ve kas-iskelet sistemi semptomları görülebilir. Laboratuvarında lökositoz, trombositoz ve artmış ESR mevcut olabilir. Biyopsi ve arteriyografi sonuçları ile tanı konur. Glukokortikoidler yine PAN’da tedavinin temel dayanağıdır; Organ komplikasyonları olan hastalarda siklofosamid tedaviye eklenmelidir.²

Küçük damar vaskülitleri kutanöz vaskülit, alveoler hemoraji ve glomerülonefrit ile kendini gösterir. Yaşlılarda görülebilecek primer sistemik küçük damar vaskülitleri Wegener granülatozu (WG), mikroskopik polianjiitis (MPA) ve Churg-Strauss sendromudur (CSS); ANCA ile güçlü ilişkilerinden dolayı topluca anti-nükleer sitoplazmik antikor (ANCA) pozitif vaskülit olarak adlandırılırlar. Tedavi edilmediğinde, bu hastalıklar kötü bir prognoza sahiptir.^{2,5} WG genellikle küçük ve orta büyüklükteki damarları etkileyen nekrotizan granülatöz vaskü-

lite bağlı glomerülonefrit ile kendini gösterir. Solunum yollarının granülatöz iltihabı da mevcuttur. Hem c-ANCA hem de p-ANCA WG’de pozitif olabilir. MPA da nekrotizan vaskülit ile karakterizedir; ancak MPA’da granülatöz oluşumu görülmez. Hastalığın akut ve şiddetli prezentasyonunda ateş, glomerülonefrit, pulmoner kanama ve mononeuritis multiplex görülür. CSS da nekrotizan granülatöz bir vaskülitir; Allerjik semptomların (periferik ve doku eozinofilisi, astım) varlığı ile diğer küçük damar vaskülitlerinden ayrılır.² Yaşlılarda ANCA pozitif vaskülitin klinik seyri çeşitli gruplar tarafından incelenmiştir.⁶⁻⁹ Hoganson ve ark. 75 yaş üstü ANCA pozitif vaskülit hastalarının genç hastalara göre hastalığa bağlı ve tedavinin ilk altı ayı içinde mortalite riskinin daha yüksek olduğu, bu nedenle yaşlı hastaların daha dikkatli yönetilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır.⁶ Genel olarak, ANCA pozitif vaskülitler yaşlıların bir hastalığıdır ve görülme sıklığı yaş ilerledikçe artar. Meng ve ark. yaşlı hastalarda (>65 yaş) genç hastalara (<65 yaş) göre daha fazla kardiyolojik ve nörolojik tutulum, daha düşük vaskülit aktivite skorları, daha az böbrek tutulumu ve daha düşük c4 düzeyleri olduğunu göstermiştir. Çok yaşlı (>75 yaş) hastalarda trombosit sayısı daha düşüktür ve daha fazla kardiyak/akciğer tutulumu vardır. Genel olarak, ANCA ile ilişkili vaskülitlerde yaşın mortalite üzerinde güçlü bir etkisi olduğu bulunmuştur; ve çok yaşlı hastaların mortalite riski yaşlı hastalara göre daha yüksektir.⁷ Harada ve ark. yaşlı ve genç hastalarda ANCA pozitif vaskülitin prognozunu (enfeksiyon insidansı ve mortalite) karşılaştırmıştır. Yaşlı hastalarda kötü prognoz, azalmış glomerüler filtrasyon hızı ile ilişkilendirilmiştir ve bu nedenle immünsüpresif tedaviler glomerüler filtrasyon hızına göre dozlanmalıdır. Genç hastaların aksine, prognoz yaşlılarda beslenmeden ve albümin düzeylerinden etkilenmez.⁹

İmmünglobulin A (IgA) vaskülitleri çocukluk çağında sık görülen ve kendi kendini sınırlayan bir durumdur. Nadir de olsa erişkinlerde sık böbrek tutulumu ile birlikte ağır seyirlidir. ANCA pozitif vaskülitlere benzer klinik seyir gösterip ANCA negatif olan yaşlı hastalarda IgA vaskülitinden şüphelenilmelidir. Yaşlı hastalarda hastalık aktivitesi, özellikle böbrek bulguları şiddetlidir. Glomerüler filtrasyon hızı 60 yaşın üzerindeki hastalarda hızla azalır. Gastrointestinal belirtiler (melen ve hemotokezya) yaşlı erişkinlerde genç hastalara göre daha yaygındır. IgA vaskülitleri genç hastalarda kendi kendini sınırlasa da, yaşlılarda ölümcül olma potansiyeline sahiptir.¹⁰

Yaşlı popülasyonda vaskülit tedavisi de bir zorluk teşkil eder. İlaç toksisiteleri yaşlı popülasyonda daha sık ortaya çıkabilir; Bu nedenle, riskleri en aza indirmek için yakın takip son derece önemlidir. Vaskülitin immünsüpresif tedavisi, vaskülitik hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan enfeksiyona yol açabilir. *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, immünsüpresif ilaçlarla tedavi edilen vaskülit hastalarında sık görülen ve ciddi bir enfeksiyondur. Bu nedenle, immünsüpresif tedavi altındaki hastalarda trimetoprim-sülfametoksazol profilaksisi önerilmektedir. Bununla birlikte, başka bir ilacın kullanımı, hali hazırda birçok ilaç kullanan geriatrik popülasyonda yine ciddi bir risk teşkil etmektedir. Ayrıca, influenza yaşlı popülasyonda potansiyel olarak ölümcüldür. İnfluenza aşısının vaskülitin tedavi seyrini değiştirmedeği gösterilmiştir ve bu nedenle inaktive influenza aşısı, özellikle yaşlılarda vaskülit hastalarında şiddetle tavsiye edilir.²

Glukokortikoidler primer vaskülit tedavisinde önemli bir role sahiptir. Glukokortikoid yan etki riski artan yaşla birlikte artar; Glukokortikoidlerle tedavi edilen dev hücreli arterit hastalarının %35 ila %65'inde yan etkiler bildirilmiştir. Bu yan etkiler sadece yaşlı popülasyonda daha sık görülmekle kalmaz, aynı zamanda daha fazla morbiditeye de yol açabilir. Osteoporoz, glukokortikoidlerin potansiyel bir yan etkisidir; Yaşlı popülasyonda osteoporoz riski daha yüksek olduğundan, glukokortikoid alan yaşlı hastalarda özellikle egzersiz, kalsiyum takviyesi ve bisfosfonatlar ile koruyucu önlemler alınmalıdır. Katarakt, sadece daha sık ortaya çıkan değil, aynı zamanda glukokortikoid alan yaşlı hastalarda daha hızlı ilerleyen başka bir potansiyel yan etkidir. Bu nedenle, yaşlı hastalarda düzenli takiplerle birlikte bir göz doktoruna ilaç başlangıcında konsültasyon önerilir. Glukokortikoidler ayrıca yaşlı popülasyonda zaten yaygın olan diabetes mellitus ve hipertansiyon riskini de artırır. Diyet danışmanlığı ve düzenli takipler önerilmelidir. Miyopati, glukokortikoidlerin bir başka potansiyel yan etkisidir. Miyopatinin neden olduğu kas güçsüzlüğü yaşlı popülasyonda kazalara ve düşmelere neden olabilir; osteoporotik kemiklerde ciddi kırıklara yol açabilir.² Sada ve ark. yaşlı hastalarda ANCA pozitif vaskülitte glukokortikoid tedavisine bağlı hasarı incelemiştir. Yüksek doz glukokortikoid (prednizolon dozu ≥ 0.8 mg/kg/gün) kullanan hastalarda enfeksiyon riski daha yüksek olup güvenli tedavi sağlamak için yaşlı hastalarda steroid dozunun hızlı bir şekilde azaltılması gerekmektedir.⁸

Siklofosamid, metotratsat ve azatiopurin vaskülit tedavisinde kullanılan sitotoksik ajanlardır. Bu ilaçlara bağlı yan etkiler ve ilaç etkileşimleri, çok sayıda ilaç alan geriatrik popülasyonda ciddi bir tehlike oluşturmaktadır. Sitopeniler bu ilaçlara bağlı olarak sıklıkla ortaya çıkar ve yaşlılarda enfeksiyon riskini artırır; bu nedenle, tam kan sayımının düzenli olarak izlenmesi önerilir. Metotratsat ve siklofosamid böbrekler yoluyla atılır; Yaşlıların böbrek fonksiyonlarının ve kas kütlelerinin azalması nedeniyle, bu ilaçlar reçete edilirken kreatinin klerensi dikkate alınmalıdır. Metotratsat ciddi toksisiteye yol açabilir ve bu nedenle serum kreatinini 2.0 mg / dL'den yüksek veya kreatinin klerensi 35 mL / dakikadan az olan hastalarda kontrendikedir. Bunun yerine, böbrek yetmezliği olan hastalarda azatiopurin kullanılabilir. Azatiopurin, metabolizması yaşlılar tarafından yaygın olarak kullanılabilen bir ilaç olan allopurinol tarafından inhibe edildiğinden, azatiopurin reçete edilirken kullanılan diğer ilaçlar açısından dikkatli olunmalıdır. Son olarak, metotratsatın kemik iliği üzerindeki toksik etkisi trimetoprim sülfametoksazol tarafından arttırılır; ve *P. Jirovecii* için profilaksi planlanıyorsa dikkatli olunmalıdır.²

Geriatric Populasyonda Behçet Hastalığı

Behçet Hastalığı tipik olarak ikinci ve dördüncü dekatlar arasında başlangıç gösterir. Hastalık yaşlı popülasyonda nadirdir. Tipik belirtiler, tekrarlayan genital ülserasyonlar, pozitif paterji testi, oftalmolojik belirtiler (üveit ve retinal vaskülit) ve diğer tanısal cilt semptomları (eritema nodozum, papülopüstüler döküntü ve psödofolikülit)'ndan en az ikisi ile birlikte tekrarlayan ağız ülserasyonlarıdır. Körlük, Behçet Hastalığının prognozunu etkileyen önemli ve sık bir komplikasyonudur.¹¹ Oküler semptomlar sıklıkla 30 yaşından önce başlar. Hastalık aktivitesi genellikle yaş ilerledikçe azalır. Bu nedenle yaşlı popülasyonda Behçet Hastalığı atakları çok nadirdir.¹²

Bugüne kadar literatürde çok sayıda yaşlı Behçet Hastalığı hastası bildirilmiştir. Ziade ve Awada, 70 yaşın üzerinde iki Behçet vakası bildirmiştir. İlk olgu üveit, oral ülserasyon, asimetric oligoartrit, kulakta kondrit, papülopüstüler döküntü ve psödofolikülit ile başlayan 73 yaşında bir erkek hastadır. Hastalık ilk olarak 73 yaşında kendini göstermiş idi. Semptomların tümü immünsüpresif tedaviye yanıt vermiştir. İkinci hasta, semptomları 72 yaşında başlayan 73 yaşında bir kadındır; kilo kaybı, yorgunluk ve düşük dereceli ateş şikayeti ile başlamıştır. Behçet

Hastalığı'na bağlı posterior üveit, retinal vaskülit, oral ülserasyon ve genital ülserasyon tanısı konulan hasta da immünsüpresif tedaviye yanıt vermiştir.¹¹ Yaş ilerledikçe oküler bulgular azalmakla birlikte, Karate ve ark. 81 yaşında, 33 yıllık aktif oküler Behçet Hastalığı öyküsü olan, anti-tümör-nekroz-faktör alfa ajanları ile başarılı ve güvenli bir şekilde tedavi edilen bir erkek olgu sunmuşlardır. Hastada eşlik eden oral ülser, genital ülser ve eritema nodozum gibi dermatolojik semptomlar da mevcuttur.¹² Nishimura ve arkadaşları subklavyen arter psödo-anevrizması ile başvuran 40 yıllık Behçet Hastalığı öyküsü olan 70 yaşında bir erkek olguyu bildirmişlerdir.¹³ Shiraisi ve ark. 70 yaşında bir erkek hastada nöro-Behçet hastalığının ilk akut atağını bildirmişlerdir. Hastanın 30 yaşından beri üveit öyküsü olup herhangi bir deri bulgusu yoktur; ailesinde Behçet hastalığı öyküsü yoktur. Kortikosteroid ve kolşisin ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.¹⁴ Yılmaz-Öner ve ark. 20 yıldır Behçet hastalığı öyküsü olduğu bilinen 57 yaşında bir kadın hastayı bildirmişlerdir. Daha önce derin ven trombüsü ile birlikte oral ve genital ülserasyonlar geçirmiş olan hasta, hastalık başlangıcından 20 yıl sonra periferik arter anevrizması ile başvurmuştur.¹⁵ Awaji ve ark. yakın zamanda tanı konmuş 67 yaşında erkek gastrointestinal Behçet Hastalığı olgusunu bildirmiştir; hastanın bir yıldır ateş, oral/genital ülser, artrit, karın ağrısı ve hematomeza öyküsü vardır.¹⁶

Behçet hastalığı özellikle genç erkeklerde görülen bir hastalık olmasına rağmen, düşündürücü belirtilerin görülmesi durumunda her iki cinsiyette ve hatta yaşlı popülasyonda da akılda tutulmalıdır. Behçet Hastalığı yaşlı popülasyonda ilk atak olarak ortaya çıkabilir; veya bilinen Behçet Hastalığı öyküsü olan yaşlı bir hastanın tekrarlayan atakları görülebilir. Tedavi, yaşlı popülasyonda dikkatle kullanılması gereken glukokortikoidleri ve diğer immünsüpresif ajanları içerir.¹¹⁻¹⁶ Anti-tümör-nekroz faktörlü-alfa ajanlar yaşlı popülasyonda da oküler atakların tedavisinde güvenli ve etkilidir.¹² İnsan lökosit antijen testleri yaşlı popülasyonda da tanıya yardımcı olabilir.¹⁴

Geriatric Populasyonda Bağ Doku Hastalıkları

Dermatomiyozit

Dermatomiyozit, bimodal yaş dağılımına sahip bir hastalıktır: ilk zirve genç popülasyonda ve ikinci zirve yaşlı popülasyonda görülür. Başlangıç yaşı ileri

olan olgularda altta yatan bir maligniteden şüphelenilmelidir.¹⁷ Dermatomiyozitin tipik kutanöz değişiklikleri, heliotrop döküntüsü ve Gottron papülleridir. Üst ve alt ekstremitelerin ilerleyici, simetrik proksimal kas güçsüzlüğü cilt semptomlarına eşlik eder. Altta yatan tanı konmamış neoplazi riski, dermatomiyozitli yaşlı hastalarda, özellikle hastalığın ilk üç yılında artmaktadır.¹⁸ Dermatomiyozit kadın hastalarda daha sık görülür. Dermatomiyozitin diğer kutanöz belirtileri yüz, boyun, üst gövde, eklemler, dirsekler ve dizlerde eritemdir; periungal eritem, telenjiektezi ve enfarktüsler; mukozal ülserasyonlar; ışığa duyarlılık; malar eritem; poikiloderma; ekstan-sör yüzeylerin morumsu eritemi; pannikülit; ürtiker; avuç içi hiperkeratozu (tamirci eli); kütiküler değişiklikler; ve iktiyozistir. Elli yaşından sonra dermatomiyozit tanısı konulması sıklıkla akciğer, yumurtalık, göğüs, rahim, kolon ve mide neoplazileri ile ilişkilendirilmiştir.¹⁹

De Souza ve ark. yeni dermatomiyozit tanısı alan hastalarda neoplazi prevalansının %8.6 olduğunu bildirmişlerdir. Hastalık tanısı sırasındaki yaş, malignite için bir risk faktörüdür; yaş ilerledikçe risk artar. Yazarlar, yeni tanı konan dermatomiyozit hastalarının altta yatan bir neoplazi açısından taranması gerektiğini vurgulamaktadır; hasta yaşı arttıkça özel bir dikkat gösterilmeli ve daha kapsamlı bir tarama yapılmalıdır.¹⁸ Pautas ve ark. yaşlı popülasyonda dermatomiyozitin özelliklerini araştırmıştır. Genç hastalarla karşılaştırıldığında, eşlik eden neoplazi, özellikle rektum kanseri, yaşlı popülasyonda daha yaygındır. Hastalığın başlangıcından hastalık tanısına kadar geçen süre yaşlı hastalarda daha uzundur. Kreatinin kinaz düzeyleri yaşlı hastalarda genç hastalara göre daha düşüktür. Aslında, yaşlı dermatomiyozit hastalarında kreatinin kinaz seviyeleri genel popülasyona göre de daha düşüktür. Son olarak, elektromiyografi sonuçları yaşlılarda kronik hastalık ile daha sık ilişkilendirilmiştir. Tedaviye bağlı yan etkiler yaşlı ve genç popülasyonlarda benzerdir.²⁰

Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik lupus eritematozus (SLE) etiyojisi bilinmeyen, otoimmün, kronik ve multisistem bir hastalıktır. En sık doğurgan çağında kadınlarda görülür; bununla birlikte, 50-65 yaş üstü hastalık başlangıcı «geç başlangıçlı sistemik lupus eritematozus» olarak tanımlanmıştır ve tüm SLE olgularında tahmini prevalansı %10-20'dir. Yaşlılarda SLE tanısı, düşük prevalansı, nonspesifik semptomları ve sinsi başlan-

gıcı nedeniyle zor ve gecikmiş konulabilir. Hastalığın başlangıcında ateş, kilo kaybı, lenfadenopatiler, yorgunluk ve artralji sık görülür. SLE, yine hastalık prezentasyonundaki benzerlik nedeniyle yaşlı popülasyonda neoplazilerden veya endokrin bozukluklardan ayırt edilmelidir, çünkü bu durumların yaşlılarda prevalansı daha yüksektir. SLE'nin klinik seyri yaşlı popülasyonda genç erişkinlere göre daha iyidir.^{21,22}

Plörit, perikardit, akciğer tutulumu, Sjögren sendromu (sicca belirtileri), artrit, Raynaud fenomeni ve nöropsikiyatrik belirtiler yaşlı olgularda daha sıktır. Aksine, klasik malar döküntü ve ışığa duyarlılık daha az görülür. Diskoid lezyonlar, diğer deri bulguları ve glomerülo nefrit de genç hastalara göre daha nadirdir. Klasik hastalığa benzer şekilde geç başlangıçlı olgularda da anti-nükleer antikor pozitifliği sık görülür. Romatoid faktör, anti-Ro ve anti-La pozitifliği daha yaygındır; hipokomplementemi ile birlikte anti-dsDNA ve antiRNP pozitifliği yaşlı olgularda daha düşüktür. Aslında, yaşlı başlangıçlı SLE'nin klinik özelliklerinin Sjögren hastalığı ile oldukça örtüştüğü düşünülmektedir.^{21,22}

Hastalık başlangıcının 8. dekkattan sonra daha da nadir olduğu düşünülmektedir. Fettig ve ark.tarafından bildirilen 83 yaşında bir erkek hasta 4 ay boyunca halsizlik ve kilo kaybı nedeniyle doktora başvurduktan sonra SLE tanısı almıştır. Yazarlar, geriatrik popülasyonda düşük prevalansı nedeniyle hastalığı teşhis etmek için gerekli olan yüksek şüphe indeksine dikkat çekmektedir. Ayrıca ileri yaş SLE'nin sağkalım oranı klasik olgulara göre daha düşüktür. Bu farkın hastalığın seyrinden mi yoksa daha yüksek dozlarda kortikosteroid tedavisi başlanmaması gibi etkili tedaviyi engelleyen komorbiditelerden mi kaynaklandığı belirsizliğini korumaktadır. Bu nedenle, halsizlik ve kilo kaybı ile başvuran yaşlı hastalarda SLE'yi teşhis etmek için yüksek bir şüphe indeksi gereklidir; hastalık morbiditesini azaltmak için uygun tedavi ile birlikte erken tanı gereklidir.²³

Hastalığın ilk yılındaki hastalık aktivite indeksi yaşlı hastalarda genç erişkinlere göre daha düşüktür. Bununla birlikte, bu durum tanıda bir gecikmeye yol açar. Yaşlı lupus hastalarının on yıllık sağkalım oranı, genç erişkinlerdeki %95'e kıyasla %71'dir.²² Bu nedenle de, hastalığın tedavisi son derece önemlidir. Genç hastalara benzer şekilde, yaşlılarda da UV ışığından kaçınmak gibi genel önlemler önemlidir. Analjeziklerin yan etkileri nedeniyle yaşlılarda kullanılmasından korkulmaktadır ve bu nedenle ağrı kontrolü oldukça yetersiz uygulanır. Parasetamol karaciğer toksisitesine sebep olabilir, bu nedenle kara-

ciğer yetmezliği olan hastalarda dozu azaltılmalıdır. Opioid analjezikler yaşlılarda yararlı olup ağrı palasyasyonunda faydalı olabilir, ancak ilaç farmakodinamileri dikkatle değerlendirilmeli ve kabızlık, mesane tikanıklığı, bulantı, konfüzyon, solunum depresyonu ve düşme riski gibi potansiyel yan etkilerin yaşlılarda arttığı gerçeği göz önünde bulundurulmalıdır. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar da yaşlı hastalarda ağrı ve inflamasyonun kontrolünde yardımcıdır; bununla birlikte, yaşlı popülasyonda gastrointestinal kanama, gastrit ve ülser riski daha yüksektir ve bu nedenle proton pompa inhibitörleri veya antasitler birlikte kullanılmalıdır. Ayrıca, başlangıçta azalmış böbrek fonksiyonu veya komorbid konjestif kalp yetmezliği olan hastalar, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların kullanımı altında böbrek yetmezliği riski altındadır.^{21,22}

Hidroksiklorokin, SLE tedavisinde sıklıkla kullanılır; mukokutanöz lezyonlar ve artralji üzerinde etkilidir. Diğer organ sistemlerinde de hastalık remisyonunu idame ettirebilir. Normal doz günde iki kez 200 mg'dır. Bununla birlikte, daha düşük vücut kütlesi veya kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltılmalıdır. Hidroksiklorokin en çok korkulan yan etkisi retina toksisitesidir; Böbrek yetmezliği hastalarında bu yan etki artar; ve bu nedenle yaşlı popülasyonda oftalmoloji konsültasyonlarına özel bir dikkat gösterilmelidir. İlaça bağlı hemoliz, kardiyomiopati, miyopati ve döküntü hidroksiklorokinin yaşlı hastalarda görülebilecek diğer olası yan etkileridir. Hidroksiklorokin tedavisi alan ileri yaş SLE hastalarında kan sayımı, oküler muayene ve kognitif fonksiyondaki değişiklikler düzenli olarak kontrol edilmelidir.^{21,22} SLE yaşlılarda daha iyi huylu bir seyir gösterse de, gerekli durumlarda hidroksiklorokin gibi antimalaryal ilaçlar hastalığın alevlenmelerini azaltmada etkilidir ve bu nedenle hastalık aktivitesini azaltmak ve uzun süreli hastalık remisyonunu indüklemek için kullanılmalıdır. Bununla birlikte, makülopati korkulan bir yan etkidir; artan yaş (>65 yaş) ve uzun süreli ilaç kullanımının (>5 yıl) makülopati riskini artırdığı bilinmektedir; bu nedenle, uzun süreli hidroksiklorokin kullanımı olan yaşlı hastalarda rutin göz muayeneleri daha da önemlidir. İlaç bazen yan etkileri nedeniyle askıya alınabilir.²⁴

Kortikosteroidler ve immunosupresif ajanlar (azatiopurin, mikofenolat mofetil ve siklofosfamid) antimalaryallere yanıt verilmeyen SLE olgularının tedavisinde kullanılır.^{21,22} Bu ilaçların yaşlılarda kullanımı sırasında yan etkileri ve alınması gereken önlemler bu daha önce ele alınmıştır.

Geriatric popülasyonda SLE ile ilgili yapılan geniş çaplı bir çalışmada, konstitüsyonel semptomlar ve mukokutanöz bulgular, serozit, nefrit, nöropsikiyatrik tutulum ve hipokomplementeminin yaşlı hastalar arasında en az görülen semptomlar olduğu, çoklu komorbiditeler ve anti-dsDNA pozitifliğinin en sık görüldüğü bildirilmiştir. Yaşlı hastaların hastalık aktivite indeksleri ve hastalık hasar indeksleri genç SLE hastalarına göre daha düşüktür. Bu nedenle, geç başlangıçlı SLE, komorbiditeler daha yüksek olmasına rağmen, daha düşük majör organ tutulumu, hastalık aktivitesi ve hastalığa bağlı hasar ile daha olumlu bir seyir gösterir.²⁵

Sjögren Sendromu

Sjögren Sendromu (SS), ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyon ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kuru gözler (keratokonjonktivitis sicca) ve ağız kuruluğu (kserostomi) SS'nin tipik semptomlarıdır; Bununla birlikte, ekzokrin tutulum gözler ve tükürük bezleri ile sınırlı değildir, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, cilt, kulaklar, nazal sinüsler, safra kesesi, pankreas ve vajinanın ekzokrin bezleri de etkilenir. SS'nin primer ve sekonder olmak üzere iki klinik formu vardır. Primer SS'de hastalık sadece ekzokrin bezlerle sınırlıdır; aksine, diğer otoimmün hastalıklar veya bağ dokusu hastalıkları, ikincil formda sicca semptomlarına eşlik eder. Primer veya sekonder SS, yaşlılarda sistemik ve immünolojik bulgular açısından daha hafif bir klinik seyir gösterir. Hastalık genellikle yıllarca subklinik kalır, ancak komplikasyon riski hala mevcuttur. Bu komplikasyonlar lenfoma, nefrit ve interstisyel pnömonidir. Sicca semptomlarının yaşlılarda sıklıkla yaşlanma ve ilaçlar yan etkilerine bağlı olan diğer yaygın açıklamalara atfedildiği göz önüne alındığında, SS'nin yaşlılarda en az teşhis edilen hastalıklardan biri olduğuna dikkat etmek önemlidir. Ayrıca, kilo kaybı, kas ağrısı ve yorgunluk da yaşlı popülasyonda yaygındır; bu da bu semptomları genç hastalara kıyasla daha az uyarıcı hale getirir. Bunlar sadece SS tanısını geciktirmekle kalmaz, aynı zamanda yaşlı hastalara ekonomik, fiziksel ve psikolojik bir yük de getirir.²⁶⁻³⁰

Garcia ve ark. yaşlılarda SS'nin klinik ve immünolojik özelliklerini incelediler. Yazarlar yaş sınırını 70 olarak belirlemiştir; çalışma grubundaki tüm SS hastalarının %14'ünde semptomlar 70 yaşından sonra başlamıştır ve ortalama başlangıç yaşı 74'tür. Hastalık kadın hastalarda çok daha yaygındır. Yaşlı hastalarda da kserostomi ve keratokonjunktivi-

tis sikka yaygındır. Bunların dışında en sık görülen ekstrasgladüler bulgular eklem tutulumu, hepatik tutulum, periferik nöropati ve interstisyel pnömonidir. Glandüler ve ekstrasgladüler bulguların prevalansı; immünolojik bulgular (kriyoglobulinemi, hipokomplementemi, RF pozitifliği, anti-Ro ve anti-La pozitifliği) genç ve yaşlı gruplarda benzerdir. SS tipik olarak genç erişkinlerin bir hastalığı olmasına rağmen, klinisyenler ileri yaş popülasyondaki semptomları için de dikkatli olmalıdır.³¹

İleri yaş popülasyonda SS'nin klinik prezentasyonu atipik olabilir ve SLE'ye benzer şekilde ortaya çıkabilir. Anti-Ro, Anti-La ve RF pozitifliği de her iki hastalıkta yaygındır. Tükürük ve gözyaşı bezlerinin fonksiyon bozukluğu SS tanısında çok önemlidir. Yaşlı nüfusun yaklaşık yüzde 30'unda ağız kuruluğu belirtileri görülür çünkü yaşlanma ile birlikte asiner hücrelerin sayısı azalır. Sonuç olarak, yaşlanma ile birlikte uyarılmamış (dinlenim) tükürük atılımı azalır; tükürük çıkışı %50 oranında azaldığında kuruluk hissedilir. Hastalar dudaklarda yanma, dudak kuruluğu, tat kaybı, tat değişikliği, konuşma güçlüğü, yutma güçlüğü ve takma diş takamamaktan şikayet ederler. Yiyecek veya ilaçların yutulmasına yardımcı olmak için biraz su yudumlama ihtiyacını vurgulayabilirler. Yaşlı hastalarda antikolinergik ilaçlar, antidepresanlar, kronik viral enfeksiyonlar (örneğin HCV), daha önce boyun bölgesine radyoterapi ve kronik sialadenit de kserostomiye yol açabilir ve bu nedenle SS'den ayırt edilmelidir. Ayrıca, kronik blefarit, kronik konjonktivit, bozulmuş kapak fonksiyonu (travmatik veya nörolojik), müsin eksikliği ve lenfoma veya sarkoidoz nedeniyle gözyaşı bezlerinin infiltrasyonu yaşlılarda kuru göze yol açabilir ve SS'den ayırt edilmelidir. Trisiklik antidepresan ve antipsikotik kullanımı özellikle kserostomi bulguları olan yaşlı bir hastanın öyküsünde sorgulanmalıdır çünkü bu yan etki yaşlı popülasyonda genç erişkinlere göre daha yaygındır. Tükürük bezinin şişmesi durumunda akut enfeksiyonlar, granümatöz hastalıklar (sarkoidoz gibi), neoplaziler (örneğin lenfoma) ve alkolizm dışlanmalıdır. Ağız kuruluğunun objektif olarak değerlendirilmesi için uyarılmamış tam tükürük testi ve tükürük bezi biyopsisi yapılmalıdır. Göz kuruluğunu objektif olarak değerlendirmek için Schirmer's I testi, gözyaşı filmi kırılma süresi ve lissamine yeşili, floresein veya gül bengal boyaması ile oküler yüzey boyama yapılmalıdır. SS tanısı, kuruluk semptomları olduğunda serolojik veya patolojik doğrulama gerektirir.²⁶⁻³⁰

Hastalığın tedavisi geriatric popülasyonda genç erişkinlere benzerdir. Ancak özellikle ileri yaşta hastaların yandaş hastalıkları ve çoklu ilaç kullanımları nedeniyle sistemik ilaçlar konusunda daha dikkatli olunmalıdır. Hastaların çoğunda sadece kuruluk semptomlarının hafifletilmesi ve oral kandidiyazis ile birlikte diş çürümesinin önlenmesi gereklidir. Deri, eklem veya iç organ tutulumu gibi sistemik bulguları olan hastalar immünomodülatör ilaçlardan yararlanılabilir. Tüm hastalar, lenfoma ve diğer olası komplikasyonlar için yakından izlenmelidir. Kuruluşu önlemek için hastalara rüzgar, duman, düşük nemli ortamlardan ve ağır solunumundan kaçınılması önerilir. Koruyucu gözlük keratokonjonktivit sicca için faydalıdır; İyi bir hidrasyon, sık sık oral solüsyon yudumlamak, nane şekeri emmek kserostomi için faydalıdır. Günlük rutinelere suni gözyaşı damlaları ve suni tükürük eklenebilir. Pilocarpin ve cevimeline, tükürük ve gözyaşı akışını indüklemek için kullanılabilen muskarinik agonistlerdir. Bununla birlikte, bu ilaçların kızarma, titreme, bulantı, idrara çıkışında artış, terleme artışı, ishal ve rinit gibi önemli kolinerjik yan etkileri vardır; bu nedenle geriatric popülasyonda dikkatli kullanılmalıdır. Hidrosikolorkin ve diğer immünosüpresif ilaçlar sistemik belirtilerin tedavisinde kullanılabilir. Bununla birlikte, bu ilaçlar, daha önce tartışıldığı gibi, yaşlı popülasyonda kullanıldığında dikkatli olunması gerekir.²⁶⁻³⁰

Kaynaklar

- Lahaye C, Tatar Z, Dubost JJ, Tournadre A, Soubrier M. Management of inflammatory rheumatic conditions in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 May 1;58(5):748-764. doi: 10.1093/rheumatology/key165. PMID: 29982766; PMCID: PMC6477520.
- Langford CA. Vasculitis in the geriatric population. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 Feb;33(1):177-95. doi: 10.1016/j.rdc.2006.12.002. PMID: 17367699.
- Gloor AD, Berry GJ, Goronzy JJ, Weyand CM. Age as a risk factor in vasculitis. *Semin Immunopathol*. 2022 May;44(3):281-301. doi: 10.1007/s00281-022-00911-1. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35141865; PMCID: PMC9064861.
- Morinaka S, Tsuboi H, Hagiwara S, Sugita T, Tabuchi D, Sato R, Nishiyama T, Okamoto S, Terasaki T, Yagishita M, Takahashi H, Kondo Y, Matsumoto I, Sumida T. Clinical features of large vessel vasculitis (LVV): Elderly-onset versus young-onset. *Mod Rheumatol*. 2021 Nov;31(6):1129-1134. doi: 10.1080/14397595.2021.1878622. Epub 2021 Feb 22. PMID: 33480825.
- Parry R, Sherwin S, Fletcher V, Medcalf P. ANCA-associated vasculitis: diagnosis and treatment in the elderly. *Postgrad Med J*. 1996 Jul;72(849):423-6. doi: 10.1136/pgmj.72.849.423. PMID: 8935603; PMCID: PMC2398524.
- Hoganson DD, From AM, Michet CJ. ANCA vasculitis in the elderly. *J Clin Rheumatol*. 2008 Apr;14(2):78-81. doi: 10.1097/RHU.0b013e31816b2fbd. PMID: 18391675.
- Meng T, Zhong Y, Chen J, Zhou YO, Zuo X, Luo H, Lin W, Wu T, Yang Y, Xiao Z, Tang R, Ao X, Xiao X, Zhou Q, Xiao P. Clinical features and outcomes of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis in Chinese elderly and very elderly patients. *Int Urol Nephrol*. 2021 Sep;53(9):1875-1881. doi: 10.1007/s11255-021-02786-x. Epub 2021 Mar 6. PMID: 33675470.
- Sada KE, Ohashi K, Asano Y, Hayashi K, Morishita M, Watanabe H, Matsumoto Y, Fujimoto S, Takasaki Y, Yamagata K, Banno S, Dobashi H, Amano K, Harigai M, Arimura Y, Makino H; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS) and the Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Treatment-related damage in elderly-onset ANCA-associated vasculitis: safety outcome analysis of two nationwide prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther*. 2020 Oct 12;22(1):236. doi: 10.1186/s13075-020-02341-6. PMID: 33046139; PMCID: PMC7552473.
- Harada M, Yamaguchi A, Sonoda K, Yamada Y, Aomura D, Kamimura Y, Hashimoto K, Ichikawa T, Kobayashi M, Kamijo Y. Comparison of the factors associated with the short-term prognosis between elderly and non-elderly patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a retrospective observational study. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 May;40(4):705-713. doi: 10.55563/clinexprheumatol/3qb95d. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34524078.
- Honda N, Yokogawa N. Clinical Characteristics and Outcomes of IgA Vasculitis in the Elderly. *J Clin Rheumatol*. 2022 Sep 1;28(6):325-327. doi: 10.1097/RHU.0000000000001828. Epub 2022 Jan 24. PMID: 35067511.
- Ziadé N, Awada H. Late onset Behçet's disease. *Joint Bone Spine*. 2006 Oct;73(5):567-9. doi: 10.1016/j.jb-spine.2006.06.002. Epub 2006 Jul 14. PMID: 16904928.
- Karube H, Kamoi K, Ohno-Matsui K. Anti-TNF therapy in the management of ocular attacks in an elderly patient with long-standing Behçet's disease. *Int Med Case Rep J*. 2016 Sep 27;9:301-304. doi: 10.2147/IMCRJ.S117731. PMID: 27729816; PMCID: PMC5045905.
- Nishimura K, Hamasaki T, Yamamoto S, Kawai T, Sugiyama K. Endovascular Treatment of Left Subclavian Artery Pseudoaneurysm after Clavicle Fracture in an Elderly Adult with a 40-Year History of Behçet's Disease. *Ann Vasc Dis*. 2015;8(4):328-30. doi: 10.3400/avd.cr.15-00082. Epub 2015 Oct 15. PMID: 26730261; PMCID: PMC4691510.
- Shiraishi W, Tsujimoto Y, Matsuyoshi A, et al. *BMJ Case Rep* 2023;16:e252033. doi:10.1136/bcr-2022-252033
- Yilmaz-Oner S, Can M, Ozen G, Oz B, Baltacioglu F, Tuzun H, Direskeneli H. An unusual case with vasculo-Behçet's disease: peripheral arterial aneurysm in an elderly woman. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Jul-Aug;32(4 Suppl 84):S103-5. Epub 2013 Dec 2. PMID: 24295361.
- Awaji K, Inokuchi R, Maehara H, Moriyama M, Ohmae T, Okamoto M, Suyama Y. Gastrointestinal Behçet's disease: periodic fever, multiple ulcers and trisomy 8 in elderly man. *QJM*. 2018 Aug 1;111(8):579-580. doi: 10.1093/qjmed/hcy041. PMID: 29474736.
- Waldman R, DeWane ME, Lu J. Dermatomyositis: Diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2020

- Feb;82(2):283-296. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.105. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31279813.
18. de Souza FH, Shinjo SK. Newly diagnosed dermatomyositis in the elderly as predictor of malignancy. *Rev Bras Reumatol.* 2012 Oct;52(5):713-21. English, Portuguese. PMID: 23090371.
 19. Norman RA, Blanco PM. Papulosquamous diseases in the elderly. *Dermatol Ther.* 2003;16(3):231-42. doi: 10.1046/j.1529-8019.2003.01633.x. PMID: 14510880.
 20. Pautas E, Chérin P, Piette JC, Pelletier S, Wechsler B, Cabane J, Herson S. Features of polymyositis and dermatomyositis in the elderly: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol.* 2000 Mar-Apr;18(2):241-4. PMID: 10812498.
 21. Rovenský J, Tuchynová A. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Autoimmun Rev.* 2008 Jan;7(3):235-9. doi: 10.1016/j.autrev.2007.11.014. Epub 2007 Dec 3. PMID: 18190884.
 22. Lazaro D. Elderly-onset systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical course and treatment. *Drugs Aging.* 2007;24(9):701-15. doi: 10.2165/00002512-200724090-00001. PMID: 17727302.
 23. Fettig J, Desiderio M, Nagarajan V. Elderly-onset systemic lupus erythematosus. *J Am Geriatr Soc.* 2013 Sep;61(9):1634-5. doi: 10.1111/jgs.12425. PMID: 24028369.
 24. Shinjo SK. Systemic lupus erythematosus in the elderly: antimalarials in disease remission. *Rheumatol Int.* 2009 Jul;29(9):1087-90. doi: 10.1007/s00296-009-0907-6. Epub 2009 Apr 8. PMID: 19352682.
 25. Medhat BM, Behiry ME, Sobhy N, Farag Y, Marzouk H, Mostafa N, Khalifa I, Elkhalfifa M, Eissa BM, Hassan EHE. Late-onset systemic lupus erythematosus: characteristics and outcome in comparison to juvenile- and adult-onset patients-a multicenter retrospective cohort. *Clin Rheumatol.* 2020 Feb;39(2):435-442. doi: 10.1007/s10067-019-04776-y. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31758421.
 26. Al-Hashimi I. Xerostomia secondary to Sjögren's syndrome in the elderly: recognition and management. *Drugs Aging.* 2005;22(11):887-99. doi: 10.2165/00002512-200522110-00001. PMID: 16323968.
 27. Baer AN, Walitt B. Update on Sjögren Syndrome and Other Causes of Sicca in Older Adults. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018 Aug;44(3):419-436. doi: 10.1016/j.rdc.2018.03.002. PMID: 30001784; PMCID: PMC6245643.
 28. Baer AN, Walitt B. Sjögren Syndrome and Other Causes of Sicca in Older Adults. *Clin Geriatr Med.* 2017 Feb;33(1):87-103. doi: 10.1016/j.cger.2016.08.007. PMID: 27886700; PMCID: PMC5125547.
 29. Ng KP, Isenberg DA. Sjögren's syndrome: diagnosis and therapeutic challenges in the elderly. *Drugs Aging.* 2008;25(1):19-33. doi: 10.2165/00002512-200825010-00003. PMID: 18184026.
 30. Moerman RV, Bootsma H, Kroese FG, Vissink A. Sjögren's syndrome in older patients: aetiology, diagnosis and management. *Drugs Aging.* 2013 Mar;30(3):137-53. doi: 10.1007/s40266-013-0050-7. PMID: 23341116.
 31. García-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Ramos-Casals M, Morlà RM, Sisó A, Jiménez S, Pallarés L, Font J, Ingelmo M. Primary Sjögren's syndrome in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Lupus.* 1999;8(1):20-3. doi: 10.1191/096120399678847353. PMID: 10025595.

Geriatric Popülasyonda Kozmetik Uygulamalar

Hanife Uçgun Demirtaş, Selami Aykut Temiz, Recep Dursun

Özet

Yaşlanma, ciltte meydana gelen kozmetik değişikliklerle belirginleşir ve bu değişiklikler, doğrudan fiziksel sağlığı tehdit etmese de psikolojik etkileri göz ardı edilmemelidir. Özellikle öz algı, öz saygı ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri büyüktür. Yaşlı nüfusun artışıyla birlikte, bireylerin yaşlanma nedeniyle ciltlerinde oluşan değişimlere duyduğu memnuniyetsizlik, doktorların daha fazla ilgisini çekecek ve bu durumu ele alma gerekliliği artacaktır. Cilt yaşlanmasını geciktirebilecek çeşitli yöntemler mevcuttur. Dermatologlar, yaşlanan bireyler için bu yöntemleri önermek konusunda en yetkin uzmanlardır. Doktorlar, özellikle dermatologlar, geriatristler, gerontologlar ve plastik cerrahlar; yaşlı bireylere kozmetik ve kişisel bakım ürünlerini tavsiye ederken bu ürünlerin yaşamlarının önemli bir parçası olduğunu unutmamalıdır.¹ Bu bölümünde geriatric hasta popülasyonunda uygulanabilecek kozmetoloji seçeneklerini incelemek, yaşlanmayla birlikte ciltte oluşan değişiklikleri ve diğer yaş gruplarına göre farklılıklarını ele almayı amaçladık.

Yaşlanan Yüzün Anatomisi

Yüz anatomisi ve yaşlanmayla beraber meydana gelen anatomik değişikliklerin bilinmesi, kozmetik yapılacak olan hastanın doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi için gereklidir. Cildin yaşlanması iki süreçle bağlı olarak gerçekleşir: zama-

nın doğal ilerleyişine bağlı gerçek yaşlanma, bu kaçınılmaz bir süreçtir, bir diğeri ise kronik UV ışığı maruziyeti sonucu gerçekleşen foto yaşlanmadır. Cildin görünümünde yaşla ilgili önemli değişiklikler arasında kuruluk, kırışıklık, gevşeklik ve bening-malign neoplazmların gelişimi bulunmaktadır. Yaşla birlikte azalan cilt fonksiyonları çok sayıdadır, bunlar arasında azalan sebum üretimi, dermisteki kimyasal temizlenmenin yavaşlaması ve hücre yenilenmesinin gecikmesi bulunmaktadır.²

Yaşlanma ile birlikte hem altın oran (Phi) hem de neoklasik kanunlar değişmeye başlar. Yüzün üst üçte biri, frontal saç çizgisinin geri çekilmesi ve kaş sarkması nedeniyle uzar, bu sırada orta üçte birlik bölüm orantısız olarak nispeten sabit kalır (burun ucu sarkması ile uzayabilir). Ancak, orta yüz bölgesinde yağın yeniden dağılımı ve iskelet değişiklikleri sonucu hacim kaybı meydana gelebilir. Yüzün alt üçte biri, perioral yağ redüstrisyonu ve kemik mandibulanın önemli derecede rezorpsiyonu nedeniyle kısalır; bu da dişlerin kaymasına yol açar ve alt yüzle birlikte gülüş estetiğini de etkiler.

Yaşlanan yüzün görünümü çok faktörlüdür ve sadece yıllarca süren yerçekimi etkisiyle yüzün aşağı doğru sarkmasından ibaret değildir. Rohrich ve Pessa'nın çalışmaları, yüzün altında büyük bir birleşik subkutan yağ tabakasının olmadığını, aksine bağımsız olarak çalışan birden fazla farklı bölüm bulunduğunu göstermiştir. Örneğin, orta yüz yanak bölümünde malar yağ yastığı üç ayrı bölmeden



Resim 1. Yaşlanan yüzde görülen değişiklikler; Alın, göz çevresi, üst dudak ve yanakta kırışıklık, göz altlarında torbalanma, yerçekimi etkisi ile gıdıda, yanaklarda, göz kapaklarında sarkma, güneşe ya da yaşlılığa bağlı olarak lekelenme, cildin su kaybetmesine bağlı olarak deri elastikiyeti kaybı ile matlık, burunda ve kulaklarda büyüme, göz ve dudaklarda küçülme.

oluşur; bu bölmelerin boyutu değiştiğinde, bölmeleri ayıran bağlar daha belirgin hale gelir ve pürüzsüz, yuvarlak, genç bir görünüm, çok konturlu yaşlı bir yüze dönüşür. Yüzün yaşlandıkça aşağı doğru düştüğü algısına rağmen, göz kapağı-yanak sınırının yaş ilerledikçe değişmediğini ve orta yüz bölgesindeki benlerin de yaşla birlikte yerinin değişmediğini gözlenmiştir. Yaşlanan yüzlerde “görülen” aşağı hareket dalgası, subkutan dokulardaki değişikliğin sonucudur. (Resim 1)

Güneş ışığına ve çevresel kirlilik/zehirli maddelere maruz kalma, cildin yaşlanmasında önemli bir faktördür. Derinin foto yaşlanmasının klinik belirtileri şunları içerir: ritidler, lentijinler, keratozlar, telanjiektaziler, translüsensi kaybı, elastikiyet kaybı ve solgun renk.

Ritidler yaşlı bir görünümün ortaya çıkmasında anahtar bir rol oynar. Ritidlerin temel nedenleri arasında UV ışınlarından kaynaklı hasar, cilt elastikiyetinin kaybı, yüz kaslarının tekrarlayan hareketi, yağ dokunun yeniden dağılımından kaynaklanan hacim değişiklikleri ve kemik ile kıkırdak rezorpsiyonu bulunmaktadır.

Dr. Richard Glogau tarafından geliştirilen basit bir foto yaşlanma türleri sınıflaması (Tür İden IV'e kadar) mevcuttur (Tablo 1). Ancak, bu tabloda özetlenen genellemeler, kümülatif güneş maruziyeti miktarından etkilenir. Genellikle daha koyu pigmentli ciltlere sahip kişilerde ve ileri yaşlarda daha az kullanılır.

Foto yaşlanma süreci ilerledikçe, kolajen ve elastin liflerinde daha fazla hasar meydana gelir. Kolajen üretimi, sağlam kolajen lifleri tarafından uygulanan dinamik mekanik gerilimle fibroblastlar tarafından

Tablo 1. Glogau Foto Yaşlanma Sınıflandırması – Kırışıklık Ölçeği

TİP 1- Erken fotoyaşlanma bulduları
• Cilt rengi tekdüze veya hafif pigment değişiklikleri
• Keratoz yok
• Kırışıklıklar
• Göz ve ağız kenarında bile kırışıklık yok
• Hasta yaşı (yıl) – 20'ler veya 30'lar
• Minimal veya hiç makyaj yok
TİP 2-Hafif ve orta derecede fotoyaşlanma
• Erken güneş lentijinleri görünür
• Keratozlar hissedilebilir ancak görünür değil
• Kırışıklıklar
• Yüz dinlenme halindeyken, hasta tip 1'e benzer görünür
• Yüz ifadeyle canlandığında, paralel çizgiler belirir – ilk olarak ağız köşelerinde, sonra melolabial kıvrımlara paralel olarak, ardından göz köşelerinde ve son olarak malar yanaklar üzerinde
• Hasta yaşı (yıl) – 30'ların sonu veya 40'lar
• Genellikle biraz fondöten kullanır
TİP 3- Belirgin fotoyaşlanma
• Belirgin renk düzensizlikleri, telanjiektaziler
• Görünür keratozlar
• Kırışıklıklar
• Yüz kasları hareketsizken dahi mevcut
• Hasta yaşı (yıl) – 50 ve üzeri
• Yoğun fondöten kullanır
TİP 4- Şiddetli fotoyaşlanma
• Sarımsı–gri cilt rengi
• Önceden var olan cilt kanserleri
• Kırışıklıklar
• Normal cilt bulunmaksızın her yerde kırışıklık
• Normal cildin tamamen yerini almış, küçük, eşkenar dörtgen ve geometrik kırışıklıklar, özellikle en belirgin ağız çevresindeki ciltte olabilir
• Hasta yaşı (yıl) – 60'lar ila 70'ler
• Makyaj kullanamaz – katmanlaşır ve çatlar

devam ettirilir. Yaşlanma ve özellikle güneşle ilgili hasarla birlikte, tip I kolajen (15 yıllık yarı ömre sahip en yaygın form) giderek daha fazla parçalanır. Kolajenler parçalandıkça, fibroblastlar üzerinde daha az gerilme kuvveti oluşur. Sonuç olarak fibroblastlar daha fazla metaloproteaz ve daha az kolajen üretir. Bu, artan kolajen kaybı ve cildin incilmesi şeklinde bir kısır döngü yaratır. Sonunda, kolajen ve elastin liflerinin önemli ölçüde parçalanmasıyla, yüzün dinamik hareketlerinden kaynaklanan kırışıklıklar, yüz dinlenme durumundayken bile devam eder.

Genellikle kırışıklıklar, altıncı dekat ve sonrasında, gözlerin yan taraflarında ("kaz ayağı"), ağız köşelerinde, yanaklara doğru yayılan paralel çizgiler ve üst-alt dudakların çevresinde belirgin hale gelir. Bu hastaların, yüzlerinde dinlenme durumunda bile çizgili görünür ve tip III, "belirgin fotoyaşlanma" olarak sınıflandırılır.

Foto yaşlanma devam ettikçe, kırışıklıklar yavaş yavaş yüzün çoğunu kaplayacak şekilde yayılır. Dermis maddelerin birikimleri ile tamamen şişer ve cilde kalın, kaba bir görünüm kazandırır. Bu, foto yaşlanma türü tip IV, "Şiddetli fotoyaşlanma" olarak sınıflandırılır.³

Yaşlanmayla beraber meydana gelen bu değişimleri önleyebilmek ve geciktirebilmek için kozmetik uygulamalar yapılmaktadır. Geriatrik hasta popülasyon sayısı arttıkça yapılan uygulamaların optimal yaş sınırı yükselmektedir. Kozmetik uygulamalardan önce çoklu ilaç kullanımı ve ek komorbid hastalıkların göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Botulinum Toksin Uygulamaları

Botulinum toksini (BoNT) uygulamaları, günümüzde dünyada en yaygın yapılan kozmetik uygulamadır. BoNT, kozmetoloji alanında çok yönlü kullanılan ajanlardan biridir. Ek olarak kol ve bacak spazmlarından, blefarospazm, servikal distoni, strabismus, şiddetli hiperhidroz, kronik migren ve aşırı aktif mesane gibi birçok tıbbi uygulamada da kullanılmıştır. Her ne kadar Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış tek kozmetik endikasyon BoNT'nin dinamik kırışıklıklar için tedavi edilmesi olsa da, off-label şekilde kullanım alanları geniş yelpazeye sahiptir. Şu anda, estetik piyasasında birden fazla formülasyonu bulunmaktadır ve gelecekte daha fazlasının mevcut olması beklenmektedir. (Tablo 2)

Tüm ürünler, anaerobik gram pozitif, çubuk şeklinde olan Clostridium botulinum bakterisinin aynı suşu tarafından sentezlenmektedir. Ancak, botulinum nörotoksinlerin terapötik preparatları, moleküller ağırlık, karmaşık proteinler ve yardımcı maddeler açısından farklılık göstermektedir.⁴

Üretici etiketinin, botulinum toksini sadece 65 yaş altındaki yetişkinlerde glabellar hatların tedavisi için önerdiği halde, bu toksinin diğer estetik amaçlar için ve 65 yaşından büyük hastalar için yaygın olarak kullanımı mevcuttur.

Yaşlı hastalarda botulinum toksini kullanımının kanıt dayalı güvenlik ve etkinlik verileri sınırlıdır. Bununla birlikte, yaşa bağlı cilt değişiklikleri ve yaş-

Tablo 2. Ülkemizde mevcut botulinum toksin preparatları özellikleri

	BOTOX	DYSPORT	NABOTA
Üretici Firma	Allergan	Ipsen	Daewoong
Serotip	A	A	A
Kompleksin Molekül Ağırlığı	900 kDA	900 kDA	
Ambalaj(ünite)	100	500	100
Her flakonda nörotokson proteini	5	12.5	
Form	Vkum kurutulmuş	Liyofilize	Liyofilize toz
Ph	7.4	7.4	7.4
Saklama süresi	24 ay	15 ay	24 ay
Saklama koşulları	2-8 C	2-8 C	2-8 C
Etki şekli	SNAP25	SNAP25	SNAP25
Eşdeğer doz	1mu	1/3-4 mu	1 mu

lılarda kırışıklıkların çok faktörlü olması gibi nedenler göz önüne alındığında, eşlik eden hastalıklar ve tedaviler nedeniyle potansiyel yan etkiler için daha yüksek bir risk bulunmaktadır. Bu sebeple, botulinum toksininin yaşlı hastalarda kullanılmasına karar verilmeden önce dikkatli olunmalı ve yarar-zarar değerlendirilmesi yapılmalıdır.

BTX-A, yüz ifadesinin yorgun, olumsuz veya yaşlı bir görünüm almasına yol açan kaşlarını çatma veya alın kırışıklığı gibi yüz kaslarının kasılmalarını geçici, doz bağımlı ve odaklı bir şekilde zayıflatarak etki eden bir nöromusküler blokaj ajanıdır. BTX-A enjeksiyonları için ideal adaylar, yüz kırışıklıkları zamanla tekrarlayan, alışkanlık haline gelmiş kas kasılmalarından kaynaklanan 40 ila 60 yaş arasındaki erkek ve kadınlardır. Üretici etiketinin BTX-A'nın 65 yaş altındaki yetişkinlerde kullanımını önermesine rağmen, yaşlı hastalar arasında BTX-A kullanımıyla ilgili anekdot niteliğinde raporlar bulunmaktadır. Ancak, geriatrik hasta grubu için estetik nedenlerle BTX-A'nın etkinliği ve güvenliği üzerine yayımlanmış çok az bilgi bulunmaktadır.⁵

Farmakoloji

BTX-A, Clostridia botulinum bakterisi tarafından üretilen sekiz güçlü botulinum toksin serotipinden biridir ve Gram-pozitif spor oluşturan bir anaerobdur. Ticari olarak temin edilebilen BTX-A, nörotoksinin saflaştırılmış ve seyreltilmiş bir formudur. Bir kas içine enjekte edildikten sonra, BTX-A presinaptik sinir terminaline bağlanır ve nöromusküler kavşakta asetilkolin salınımını seçici bir şekilde bloke ederek kas kasılmasını engeller. Etkisi geçicidir ve zamanla yeni aksonların filizlenmesi ve ekstrakavşak asetilkolin reseptörlerinin gelişmesiyle tersine dönebilir. Motor fonksiyon genellikle yaklaşık 3-6 ay içinde geri kazanılır. Asetilkolin sentezi ve depolanması etkilenmez.

BTX-A, kas kasılmasından kaynaklanan kırışıklıklar için en etkili olup, kasın zayıflamasıyla üzerindeki cildin düzleşmesi ve pürüzsüzleşmesini sağlar. Bir BTX-A enjeksiyonundan sonra, görünümde 1 ila 14 gün içinde bir iyileşme meydana gelir, yaklaşık 4 hafta içinde zirveye ulaşır ve 10-12 hafta sonra etkisi azalmaya başlar. Bu nedenle, BTX-A'nın estetik etkisini sürdürmek için yaklaşık her 3-4 ayda bir tekrar enjeksiyon yapılması gerekmektedir. BTX-A, kas kasılması dışında güneş hasarı, çevresel kirlenmeler veya subkutan yumuşak doku atrofisi gibi mekanizmalarla oluşan yüz kırışıklıkları için etkili değildir.

Yaşlılarda Dikkate Alınması Gerekenler

65 yaşındaki hastaların BTX-A'ya genç hastalardan farklı yanıtlar verip vermediğini kesin olarak söylemek zordur. Yaşlılar üzerinde BTX-A'nın kozmetik kullanımını özel olarak araştıran hiçbir çalışma yapılmamıştır ve klinik çalışmalara kaydedilen yaşlı hasta sayısı, anlamlı karşılaştırmalar yapmak için yeterli değildir. Ancak, yaşlıların daha ince ve daha az esnek ciltlere sahip olma, daha zayıf yüz kaslarına sahip olma ve zamanla yer çekimi etkisiyle oluşan doku sarkmaları ile gelişen kırışıklıklara sahip olma olasılıkları daha yüksek olduğundan; BTX-A tedavisine aynı ölçüde iyi yanıt vermeyecekleri beklenmektedir.

Enjeksiyon yeri, yaşlılar için özel dikkat gerektiren bir konudur. Örneğin, alın çizgilerinin tedavisi, birçok yaşlı kişinin kaşlarını ve göz kapaklarını kaldırmak için kullandığı frontal kasına enjeksiyon gerektirir. Yaşlı hastaların ayrıca kaşın altında fazla deri (pseudoptosis) olabileceğinden, bu durum BTX-A tedavisiyle daha da kötüleşebilir. Glabellar hatlar için BTX-A alan yaşlı hastalar, eğer göz boşluğunun septumu azalmış veya yoksa, göz kapağı düşüklüğü gibi komplikasyonlar için daha yüksek risk altında olabilirler. Üretici, yaşlı hastalar için mümkün olan en düşük etkili dozdan başlamayı önermektedir.

Yaşlı hastalar, hassas ciltleri nedeniyle BTX-A enjeksiyonları sonucunda morarmaya daha duyarlıdır. Morarma riski, vitamin E, aspirin, NSAİD, ginseng, ginkgo biloba ve sarımsak gibi bitkisel ürünler gibi pıhtılaşmayı engelleyici ilaçlar alan hastalarda daha da yüksektir. Birçok hekim, tedaviden 10-14 gün önce bu ilaçların ve ürünlerin kullanılmamasını önermektedir. BTX-A uygulanmadan önce tüm hastalardan tam bir ilaç ve takviye öyküsü alınmalıdır. Bu durum, birden fazla ilaç veya takviye kullanma olasılığı daha yüksek olan yaşlı hastalar için özellikle önemlidir. Geriatrik hastalarda artan yan etki riski göz önünde bulundurularak, botulinum toksini gibi tedavilerin planlanması ve uygulanması sırasında dikkatli bir değerlendirme yapılması gerekir.

En yaygın yan etkiler, enjeksiyon tekniğiyle ilgili olup, lokal kızarıklık, morarma, şişlik ve hafif ağrı gibi durumları içerir. Bu yan etkiler, uygun enjeksiyon teknikleri ve ihtiyatlı dozaj kullanılarak azaltılabilir. Şiddetli kırışıklıklara sahip olan (daha yüksek doz BTX-A gerektiren), yüz anatomisi değiştirilmiş olan veya önceden var olan nöromusküler hastalığı olan hastalar komplikasyonlar için daha yüksek risk altındadır. Diğer yan etkiler arasında göz kapağı düşüklüğü, lokal yüz zayıflığı ve baş ağrısı bulun-

maktadır. Ciddi advers olaylar, disfaji, grip benzeri semptomlar ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarını içermektedir. Enjeksiyon noktasına komşu kasların zayıflamasıyla oluşan komplikasyonlar, toksinin istenmeyen kaslara yayılmasından kaynaklanmaktadır; bu komplikasyonlar uygun enjeksiyon tekniği ile en aza indirilebilir.

Enjeksiyon öncesinde uygulanan topikal anestezikler, daha küçük kalibre iğneler kullanmak, yavaş enjeksiyon, küçük dozlar ve enjeksiyondan hemen sonra buz uygulamak, BTX-A enjeksiyonları sonrasında ağrı ve rahatsızlığı minimize etmeye yardımcı olabilir. Birçok hekim, hastaların prosedürden sonra 3-4 saat dik pozisyonda kalmasını, tedavi alanını masaj yapmaktan kaçınmasını ve toksinin hedef kaslar tarafından alınmasını teşvik etmek için enjeksiyonlu kası aktif bir şekilde kasmaını teşvik etmektedir. BTX-A'nın uygun seyreltilmesi ve saklanması da olumsuz sonuçları minimize etmek için esastır.

BTX-A'nın kozmetik kullanımıyla ilgili pazarlama sonrası izleme çalışmalarında, aritmi de dahil olmak üzere ciddi kardiyovasküler olaylar bildirilmiştir. Çalışmalarda, ciddi aritmi insidansı %2,8 (1/36) ve herhangi bir ciddi kardiyovasküler olay insidansı %5,6 (2/36) olarak kaydedilmiştir. Bu vakaların çoğunda, hastalarda olumsuz olaylarla ilişkilendirilebilecek önceden mevcut kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, BTX-A'nın kardiyovasküler komorbiditeleri olan hastalarda, özellikle de geriatrik hasta grubunda dikkatli bir şekilde kullanılması gerekmektedir.

Sonuç

Hekimler, yaşlı hastalar için BTX-A'nın uygunluğunu, kırışıklıkların etiyojisini, cilt kırılmasını, yüz anatomisini, eşlik eden ilaçları ve tıbbi durumu, yan etki riskini ve tedavi faydası olasılığını dikkate alarak değerlendirmelidir. BTX-A'nın yan etki riski düşük olarak algılansa da yaşlı hastalar bu etkilere daha duyarlı olabilirler. Yaşlı bireylerdeki kırışıklıklar, tekrarlayan kas kasılmasından başka faktörlerden kaynaklanma olasılığı daha yüksek olduğundan, BTX-A tedavisinin faydası da sorgulanabilir. Tam bir ilaç ve tıbbi geçmiş almak, düşük dozlarla başlamak ve uygun enjeksiyon tekniği kullanmak gibi önlemler, BTX-A estetik enjeksiyonları için iyi aday olarak değerlendirilen yaşlı hastalarda optimal sonuçlar için özellikle önemlidir.⁵

Dolgu Uygulamaları

Dermal dolgu uygulamalarının popüleritesi giderek artış göstermiştir; bu uygulamalar, cerrahi işlemlere kıyasla daha düşük maliyet ve kısa iyileşme süresi sunar. Botulinum toksini, kozmetik uygulamalar arasında, dermal dolgu enjeksiyonlarından daha popüler görünse de yalnızca mimik kaslarının azaltılması, yaşlanan yüzü tatmin edici bir şekilde gençleştirmek için genellikle yeterli olmamaktadır.

Enjekte edilebilir dolgular, kırışıklıkları ve kıvrımları azaltarak, daha derin hacim artırımı sağlayarak dermal yenileme için etkili ve çok yönlü bir seçenek sunar. Bu uygulamalar arasında yanak ve çene büyütme, gözaltı dolgu, burun şekillendirme, orta yüz dolgunlaştırma, dudak hacimlendirme, el gençleştirme ve yüz asimetrisinin düzeltilmesi bulunmaktadır.^{2,6}

Etki mekanizmalarına göre dolgu maddeleri

Dolgu maddeleri ya hacim arttırıcı ya da doku uyarıcı olarak etki ederler. Bazı ajanlar ise her iki mekanizmayı birden kullanır. (Tablo-3)

Tablo 3. Etki mekanizmalarına göre dolgu maddeleri

1-Hacim arttırıcı:

Kollajen- sığır, domuz, insan

Hyaluronik asit-kanatlı, fermente bakteri

PMMA- polimetilmetakrilat

CaHA- kalsiyum hidroksilapatit mikrokürecikleri

PAAG-poliakrilamid jel

LIS-silikon (tıbbi polidimetil siloksan yağ)

2-Uyarıcı:

PLLA- poli-L-laktik asit

HEMA-hidroksietilmetakrilat

PMMA- polimetilmetakrilat

DEAE- sefadesks partikülleri (dekstran)

CaHA- kalsiyum hidroksilapatit mikrokürecikleri

PVA-polivinil alkol

Kitosan

Kültüre insan fibroblastları

Hyalüronik asit

Hyaluronik asit (HA) ekstrasellüler matrikste yer alıp, sodyum glukronat ve N-astilglukozaminin düzenli tekrarlayan disakkarit ünitelerinden oluşan bir glikozaminoglikandır. Hyaluronik asit, dermisteki bağ dokusu matrisinin önemli bir bileşenidir. Kola-jen ve elastin liflerinin gömüldüğü elastoviskoz sıvı matrisini oluşturur. Kolajenden farklı olarak, kimyasal yapısı tüm canlı türlerinde uniformdur. Tür veya doku spesifikliğı olmadığı için immünolojik reaksiyon olasılığı yoktur. Hyaluronik asidin hidrofilik doğası, suyu ekstrasellüler alanda çekip tutarak dermal hacmi ve sıkışabilirliğı artırır.

Yaşlı cildin, genç cilde göre daha düşük hyaluro-nik asit seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir ve bu da doku hidrasyonunun kaybına yol açmaktadır. Bu durum, yaşlı cilde özgül kolajen ve elastin lifleri-nin düzensizliğini açıklayabilir.⁷

Hyaluronik asidin dokuda uzun süre kalması ge-rekli olduğu için bazı kimyasal işlemlerden geçmek-tedir. HA doğal formunda sadece 1-2 gün dayanır (yarı ömrü, 20 saat) çünkü yerel olarak parçalanır ve nihayetinde karaciğerde CO₂ ve suya metabolize edi-lir. Dayanıklılığını artırmak için, doğal hyaluronik asitlerin çapraz bağlama işlemi ile stabilize edilmesi gerekir. Çapraz bağlı veya modifiye hyaluronan, hy-lan olarak adlandırılır. Hylanlar veya hyaluronik asit jelleri, su ile (ağırlıklarının %95'i) şişmiş olup, di-namik viskoziteye sahip olma özelliğı ile de dikkat çekerler. (Viskozite, kesme kuvvetinin artmasıyla azalır) Ürünün uzun ömürlülüğünde öncelikle kon-santrasyon ve çapraz-bağlanma derecesi etkilidir. Çapraz bağ sayısı, konsantrasyonu, partikül büyü-lüğü ve elde edildiğı kaynak gibi özelliklerine bağlı olarak hyalüronik asit dolguların etki süresi genellik-le 6 ila 18 ay arasında değişmektedir.^{7,8} HA, hidrofilik durumu sayesinde büyük miktarlarda su bağlama kapasitesini korur ve cildin sıkı ve nemli kalmasını sağlar. HA yavaşça parçalandıkça, her molekül daha fazla su sağlar ve zamanla aynı hacim daha az HA ile korunabilir, bu da kalıcı sonuçlar sağlar. Bu duruma izovolometrik degradasyon denir.

Son yıllarda üretilen yeni hyalüronik asit prepa-ratları ile komplikasyon oranı düşük olduğundan ve komplikasyon oluştuğı durumlarda bile hyaluronidaz kullanımı ile tedavi edilebildiğinden en uygun dolgu maddeleridir. İşlem öncesinde deri testi gerek-mediyğinden hızlıca işlem yapılabilir. Renksiz yapısı ve yüzeyden görülmemesi nedeniyle yüzeyel uyu-lamalarda tercih edilebilir. Seri delme tekniğı ile ko-

layca dermise uygulanabilmesi bir başka avantajdır. Başlıca endikasyonları nazolabial kıvrım ve glabella-daki kırışıklardır.

HA ürünleri, polimer zincir uzunluğı, mole-küler çapraz bağlanma derecesi ve tipi, jel sertliğı, partikül boyutu, gereken ekstrüzyon kuvveti ve hid-rasyon derecesi gibi faktörlere bağlı olarak farklılık gösterir. Zincir uzunluğı, HA'nın viskozitesini ve dayanıklılığını etkiler. Çapraz bağlama, HA'yı stabi-lize eder. Yaygın çapraz bağlayıcılar arasında sıklıkla 1,4-butanediol diglycidyl ether (BDDE) ve divinyl sulfone (DVS) kullanılmaktadır. Çapraz bağlı hya-luronik asitlerde uygulama alanında dokuda kalma süresi dolgunun elastisitesine ve konsantrasyonuna da bağlıdır.^{7,8}

G yani elastikiyet yeteneğı; bunlar içerisinde en önemlisi G değeridir. Bu dolgunun elastik gücünü göstermektedir. G pratik anlamda dolgunun sertliğı anlamına gelmektedir. Bu da klinik olarak dokuya uygulandığında derin ve orta kırışıklıklarda ne ka-dar etkili olabileceğini göstermektedir. G dolgunun viskoz özellik ölçüsü, "viscous modulus" olarak ta-nımlanır. Dolguya uygulanacak bir kuvvetin dolgu-da kalıcı deformasyon için gerekli kuvvettir, dolguya uygulanan kuvvet ortadan kalktığında dolgunun tek-rar eski haline dönmeme özelliğini göstermektedir.

Enjekte edilebilme özelliğı (extrusion force), hyaluronik asitin yoğunluğı ve akışkanlık özellikle-rini ifade eder. Uygulama kolaylığı sağlar. Dolguların enjektör iğnesinden geçme gücüdür. Extrusion kuv-veti yani dolgunun iğneden ya da kanülden uygula-ması sırasında gerekli kuvvet dolgunun viskozitesine bağlıdır. Ayrıca iğne ya da kanülün uzunluğı ve iç çapıda burada önemlidir.⁸

Kalsiyum hidroksiapatit

Kalsiyum hidroksiapatit, doku implantasyonu için ideal niteliklere sahip bir üründür. Uzun ömürlü-dür, düşük yan etki profiline sahiptir, nonantijenik ve biyouyumlu özelliklere sahiptir. Uygulama öncesi alerji testi gerektirmemektedir. Bu özellikleriyle yu-muşak doku arttırmak için ideal dolgulardan biridir.⁹

CaHA veya Radiesse (Merz Aesthetics), %30 kal-siyum hidroksiapatit (CaHA) mikro küreciklerinden oluşan, steril, lateks içermeyen, sentetik ve yarı kalıcı bir dolgu maddesidir. 25–45 µm çapındaki mikro kürecikler, %70 su bazlı karboksimetilselüloz jel ta-şıyıcı içinde askıda bulunur. Hidrojel taşıyıcı, anında düzeltme sağlarken zamanla emilir. CaHA parçacık-ları, yeni doku oluşumuna yönelik bir iskele görevi

görerek mikro kürecikler etrafında kolajen üretimini destekler. Bu mekanizma, parçacıkların yerinde kalmasını sağlarken göç etmelerini engeller. CaHA'nın 8-12 aylık uzun etkisi, yavaş parçalanması ve kolajen üretimini artırmasından kaynaklanır. Küresel CaHA parçacıkları zamanla fagositoz yoluyla kalsiyum ve fosfatlara ayrışır ve daha sonra böbrek aracılığıyla atılır. Kalsiyum hidroksiapatit (CaHA), kemiklere benzer bir bileşime sahiptir ve düşük antijenik potansiyeli ile minimal yabancı cisim reaksiyonu riski taşıyan biyouyumlu bir dolgu maddesidir. Etki süresi 1-2 yıl kadar devam eder ve bu süre hyaluronik aside göre daha uzundur.

CaHA, depresif ağız köşesini kaldırmak ve marionet çizgileri, çene altı oluk, labiomenta oluk, çene ve orta yüze kaybedilen hacmi geri kazandırmak için mükemmel bir seçenek olarak hizmet etmektedir. Ancak, nekroz ve nodül oluşumu riski nedeniyle dudaklar ve glabella bölgesine enjeksiyon için kontrendikedir.⁹ Ayrıca el dolgusu uygulamalarında da etkili bir tedavi seçeneğidir.

Enjeksiyon dermal-subkutanöz sınıra yapılmalıdır. Birçok önemli avantajı bulunan bu dolgu maddesinin önemli bir yan etkisi yoktur. Geri dönüşümlü olmaması ise önemli bir dezavantajdır. Bir diğer dezavantajı ise radyo-opak oluşundan dolayı fasyal radyografilerde görülmesidir. Bununla birlikte radyografik olarak çevreleyen dokuyu maskeleyemez.

Poli-L-laktik asit (PLLA)

2004 yılında insan immun yetmezlik virüsü (HIV) olan hastalarda yüz lipodistrofisinin düzeltilmesi için ve 2009 yılında kozmetik amaçlarla estetik hacim yenilemesi için onaylanan Sculptra (Valeant Pharmaceuticals), bir kolajen uyarıcısıdır. Polilaktik asit, emilebilir dikiş malzemesine benzer sentetik bir polimerdir. Steril su ile yeniden yapılandırılarak, metilselüloz taşıyıcılı bir hidrojel oluşturur. Polilaktik asit, dermal fibroz ile bir yabancı cisim reaksiyonu oluşturarak kolajen oluşumunu uyarır. Optimal yüz hacmi restorasyonu için birkaç tedavi seansı gerekmektedir ve hastalara sonuçların kademeli olarak ortaya çıkacağı konusunda bilgilendirme yapılmalıdır. PLLA yüz bölgesinde derin kıvrımların tedavisinde onaylanmışsa da el üstü, boyun, dekolte, düzensiz cerrahi skatrisler ve akne skatrislerinde de off-label olarak kullanılmaktadır. Bu bölgelerde nodül oluşumu bildirilse de hasta memnuniyet oranları yine de yüksektir.

Polilaktik asit, yüzeyel subkutan veya periosteal dokulara, fanning, çaprazlama veya depo tekniği ile

enjeksiyon yapılmalı, ardından ürünü eşit şekilde dağıtmak için birkaç gün masaj yapılmalıdır. Ürünle ilgili erken deneyimler nodül oluşumuna yol açmıştır; ancak, artırılmış parçacık boyutu eşitliği ile yüksek seyreltilme oranlarının bir araya gelmesi, yan etkilerin daha az sıklıkta görülmesini sağlamıştır.⁹

Polimetilmetakrilat (PMMA)

FDA tarafından onaylanmış tek kalıcı dolgudur. İlk kullanılan formülasyonları, kabul edilemeyecek kadar yüksek bir oranda granülom oluşturuyordu; bu nedenle, parçacıkların negatif yükünü kaldırmak, düzgün bir küre üretimi ve sürecin iyileştirilmesi ile granülom oluşumunun oranı azaltıldı. PMMA üretimindeki bu tür modifikasyonlar, Arteplast için granülom oluşumunu %2.5'ten ArteFill için %0.01'den daha az bir seviyeye düşürdü.

ArteFill, %3.5 sığır kaynaklı kolajen ve %0.3 lidokain içeren mikro küreciklerin polimeridir. Mikro küreciklerin çapı 30 ila 45 mikron arasındadır, düzgün ve yuvarlaktır; ürün başına yaklaşık 6 milyon mikro kürecik bulunmaktadır. Sığır kolajeni içeriği nedeniyle enjeksiyondan en az 1 ay önce cilt testi yapılması gerekmektedir. 2006 yılından bu yana, PMMA nazolabial kırışıklıkların tedavisi için FDA onayı almıştır. ArteFill, kullanılmadan önce buzdolabında saklanır ve enjeksiyon öncesinde akışını kolaylaştırmak amacıyla oda sıcaklığına getirilir. Enjeksiyon sonrası, başlangıçta görülen etki kolajen bileşeni tarafından elde edilir ve bu madde 1-3 ay içinde parçalanır. Bu süreçte, PMMA bağ dokusu ile kapsülendir ve hacim artışı sağlanır. Kalıcı mikro kürecikler parçalanmaz veya fagositoz edilemez, bu nedenle sonuçlar geri dönüşümsüzdür. Dudaklar ve göz çevresine enjeksiyon yapıldığında, topaklanma veya nodül oluşumu gibi komplikasyonlar meydana gelebilir; bu yüzden bu bölgelerde enjeksiyon önerilmemektedir.⁹

Otolog fibroblastlar

Başlangıçta Isolagen teknolojisi (Isolagen Inc) olarak bilinen bu işlemde, hastalardan postauriküler punch biyopsi ile doku alınır ve bir fibroblast hücre hattı üretmek için kültürlenir. Doku otolog olduğundan, biyouyumlu olup, aşırı duyarlılık reaksiyonları açısından düşük bir insidansa sahiptir.⁹

Özellikle büyük kırışıklıkların tedavisinde, sığır kolajeni, silikon, hyaluronik asit veya hastanın karın ya da uyluk bölgesinden alınan yağın enjekte edilme-

siyle anlamlı iyileşmeler sağlanabilmektedir. Her bir yöntem, doğru endikasyonlarla ve uzman hekimler tarafından uygulandığında, beklentileri karşılayacak şekilde yüksek verimlilik sunmaktadır.

Sonuç olarak, yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan cilt kusurlarının tedavisinde, doğru dolgu maddesinin seçimi ve bu maddelerin uzman kişiler tarafından uygulanması, elde edilecek sonuçların kalitesini belirleyen en önemli faktörlerdir.¹

Mezoterapi Uygulamaları

Mezoterapinin kelime anlamı embriyonik dönemde üç germ tabakasından biri olan mezodermin tedavisi anlamına gelmektedir. Mezoderm bağ dokusu, kas ve dolaşım sistemini oluşturan germ tabakasıdır.⁸

Mezoterapi, doğal ekstraler, homeopatik ajanlar, ilaçlar ve vitaminler gibi çeşitli terapötik ajanların mikroskobik miktarda cilde uygulanmasını içeren bir tıbbi uzmanlık dalıdır. Yunanca mesos (orta) ve therapeia (tıbbi tedavi) kelimelerinden türemiştir. Farmasötik ve homeopatik ilaçların, bitki özlerinin, vitaminlerin ve diğer biyolojik olarak aktif maddelerin dermis ve/veya subkutan yağ tabakasına çoklu subkutan veya intradermal enjeksiyonudur.¹⁰ Mezoterapinin daha yaygın kabul görmesini sağlayan faktörler arasında uygun maliyetli malzemeler, uygulayanlar için nispeten daha az eğitim gereksinimi, sınırlı ilaç dozu ile minimum yan etki olasılığı, minimal invaziv/ ağrısız ayakta tedavi prosedürü ve erken olumlu yanıtlar alınmasıdır.^{10,11} Dermatolojide en sık kullanıldığı endikasyonlar lipoliz, selülit, yüz gençleştirme, alopesi, skatris ve stria tedavisidir.¹²

Mezoterapinin etki mekanizması

Temelde, mezoterapi, kullanılan ajanın oral veya intravenöz yolun sistemik etkilerini atlmasını ve basit bir topikal tedaviye kıyasla daha derin bir seviyede etki göstermesini sağlar. Mezoterapinin, vücudun dolaşım, lenfatik ve bağışıklık sistemlerini harekete geçirerek biyolojik bir yanıt teşvik ettiğine inanılmaktadır.

Mezoterapi prosedürünün güvenli ve etkili bir yöntem olmasını sağlayan temel özellikleri şunlardır:

1. Büyük boyutlu moleküllerin cildin yüzeyel katmanlarına nüfuz etmesine yardımcı olur.
2. Mezoterapi, ilaçların dermis veya hedef bölgeye kademeli olarak nüfuz etmesini sağladığı için, dolaşım ile yavaşça temizlenir. Bu sayede, daha

uzun etki süresi, azalan dozaj ve daha hızlı sonuçlar elde edilmesine olanak tanır.

3. Prosedür sırasında yapılan çoklu iğne batmaları, mikro dolaşımın, epidermal döngünün ve kola-jen yeniden şekillenmesinin uyarılmasına neden olarak cildin tonunu ve dokusunu iyileştirir.
4. Uygulama, cildin üst katmanlarıyla sınırlı olması nedeniyle, hastalarda iyileşme süresininin kısa olmasını sağlar.¹³

Lazer Uygulamaları

Mevcut anti-aging tedavi yöntemleri lazerler, yoğun puls ışık, dolgu maddeleri, nörotoksinler, radyo frekans, mikrodermabrazyon ve kimyasal peeling gibi yöntemleri içermektedir. Son 50 yıl içinde dermatolojide lazer uygulamaları daha özellikli ve yaygın hale gelmiştir.¹⁴

Lazer, İngilizce 'Light Amplification by the Stimulated Emission Of Radiation' kelimelerinin baş harflerinin kısaltmasından oluşan bir terimdir. Uyarılmış radyasyonun yoğunlaştırılması ile güçlendirilmiş ışık demetini ifade etmek için kullanılmaktadır. Lazer ışık demetleri, medikal ve cerrahi özellikleri ile günümüzde birçok hastalığın tanı ve tedavisinde yer almaktadır. Ayrıca çeşitli hastalıklarda birçok yeni tekniğin geliştirilmesine de öncü olmuş ve olmaya devam etmektedir.

Dermatolojide kullanılan lazerler dalga boylarına ve kullanım alanlarına göre sınıflandırılmaktadır. Lazerleri dalga boyuna göre 4 gruba ayırabiliriz. Bunlar;

1. Ultraviyole lazerler,
2. Orta kızılötesi
3. Uzak kızılötesi lazerler
4. Görünür dalga boyunda olan lazerlerdir.

Görünür dalga boyundaki lazerleri ise kendi içinde yeşil ve sarı renkli milisaniye atımlı lazerler, kırmızı ve yakın kızılötesi milisaniye atımlı lazerler, yeşil ve sarı renkli düşük enerjili devamlı atımlı lazerler ve Q-anahtarlı lazerler olmak üzere 4 alt gruba ayrılmaktadır.

Yeşil ve sarı renkli milisaniye atımlı lazerlerin (KTP, PDL) temel kullanım alanları vasküler malformasyonlar, hemanjiyomlar, skarlar, fotoyaşlanma, proliferatif lezyonlar ve epidermal pigmentasyonun izlendiği lezyonlardır. Yeşil ve sarı renkli düşük enerjili devamlı atımlı lazerler yüzeyel telanjiektazilerde ve lezyonların fotokoagülasyonunda kullanılmakta-

Tablo 4. Lazer tipleri ve kullanım alanları

Lazer Tipi	Dalga Boyu	Kullanım Alanı
Görünür Işık Veren Lazerler		
Argon Lazer	418 nm mavi 514 nm yeşil	Vasküler ve pigmente lezyonlar
Argon iyon pompalayan Lazer	577,585 nm sarı	Vasküler lezyonlar
Copper-Vapor Lazer	578 nm sarı 511 nm yeşil	Vasküler ve pigmente lezyonlar
Kripton Lazer	568 nm sarı 521 ve 530 nm yeşil	Vasküler ve pigmente lezyonlar
Flashlamp-pumped dye lazer	585,595 nm sarı	Vasküler lezyonlar, sikatris, stria
Potasyum titanil fosfatlı Lazer (KTP)	522 nm yeşil	Vasküler ve pigmente lezyonlar
Yakın İnfrared Uzun Atım Süreli Lazerler		
Uzun atım süreli Ruby Lazer	694 nm	Kutanöz lezyonlarda selektif hasar
Uzun atım süreli Aleksandrite Lazer	755 nm	Kutanöz lezyonlarda selektif hasar
Diode Lazer	810 nm	Kutanöz lezyonlarda selektif hasar
Neodymium yttrium Aliminyum Garnet (Nd:YAG)	1064 nm	Kutanöz lezyonlarda selektif hasar
Uzak İnfrared Lazerler		
Karbondioksit lazer	10600 nm	Cerrahi işlem, siringoma, akne skatris
Erbium yttrium aliminyum garnet (Er-YAG)	2940 nm	Fotoyaşlanma, akne skatrisi, küçük tümörler
Kısa Atım Süreli Pigment Lazerler		
Q anahtarlı Ruby Lazer	694 nm yüksek yoğunlukta kırmızı	Pigmente lezyonlar, mavi-siyah-yeşil tatuaj
Frekans kısaltılmış Q-Switched Nd:YAG(KTP)	532 nm yeşil	Vasküler ve pigmente lezyonlar, kırmızı tatuaj
Q anahtarlı Aleksandrite Lazer	755 nm infrared	Pigmente lezyonlar, mavi-siyah-yeşil tatuaj
Pulsed Dye Lazer(PDL)	510 nm yeşil	Lentigo, efelid, turuncu-yeşil tatuaj
Ksenon Klorid Excimer Lazer	308 nm sarı	Darbant UVB ye benzer etki

dır. Q anahtarlı lazerler tatuajların silinmesinde, dermal melanositlere yönelik tedavilerde ve ilaca bağlı hiperpigmentasyon gibi birçok pigmente lezyonun tedavisinde kullanılmaktadır. Kırmızı ve yakın kızılötesi milisaniye atımlı lazerler (ruby, alexandrite, Nd:YAG) ise hipertirikozun ve pigmente derin venöz lezyonların tedavisinde kullanılmaktadır.

Yakın kızılötesi lazer ışınları en derin penetrasyonun izlendiği dalga boyuna sahiptir (700-1200 nm). Bu dalga boyundaki ışınlar kan ve melanin tarafından düşük düzeyde absorbe edilir. Yakın kızılötesi lazerler alexandrite lazer (755 nm), diode lazer (810 nm) ve Nd:YAG lazerdir (1064 nm). Alexandrite ve Nd:YAG lazer sistemlerinin hem uzun atımlı (milisaniye) hem de Q-anahtarlı sürümleri bulunmaktadır. Diode lazer ise lazer ortamı olarak yarı

iletken bir maddenin kullanıldığı ancak Q-anahtar özelliği olmayan lazer sistemleridir. Diode lazer epilasyon amacıyla en sık kullanılan lazerdir.

Lazerler başta vasküler (yüzeysel vasküler lezyonlar, hemanjiyomlar, telenjektaziler, anjiokeratom, anjiyofibrom, piyojenik granülom, vb.) ve pigmente lezyonlar (efelid, solar lentigo, epidermal nevüsler, becker nevüs, nevüs spilus, epidermal-dermal melazma, ota nevüs, vb.) olmak üzere dövmelemlerin çıkarılmasında, istenmeyen kılların, skarların tedavisinde, deri yenilenmesinde ve kutanöz cerrahide kullanılmaktadırlar. Ayrıca stria, akne, psoriasis, verrü gibi dermatolojik problemlerin tedavisinde de kullanılırlar. Tablo 4'te lazer tipleri ve kullanım alanları gösterilmektedir.¹⁵

Dermabrazyon ve fraksiyonel lazer yenileme (FLR) gibi fotorejuvenasyon teknikleri, uzun yıllardır daha genç görümlü ciltler oluşturmak için kullanılmaktadır. Spandau DF ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar, geriatri yaş grubundaki güneşten korunmuş cildin dermabrazyon işlemi ile genç yetişkin cildinin IGF-1 seviyesine benzer bir seviyeye getirilebileceğini ortaya koymuştur. Bu araştırmalar, geriatrik ciltte gözlemlenen uygunsuz UVB yanıtının düzeltililebileceğini göstermektedir. Ancak, bu umut verici sonuçlar, dermabrazyonun yol açtığı yoğun travmatik etkiler nedeniyle gölgelenmektedir.

Buna karşılık, FLR hastalar için çok daha az rahatsız edicidir. FLR sonrasında hasta aktivitesindeki toparlanma süresi ihmal edilebilir düzeydedir. Mevcut çalışmalar, FLR'nin yaşlanmış fibroblast sayılarını azaltma, dermal IGF-1 seviyelerini artırma ve UVB kaynaklı DNA hasarına sahip proliferatif keratinositlerin üretimini koruma yeteneğini incelemiştir. Ayrıca, FLR'nin yaşlı, güneşten korunmuş ve güneşe maruz kalan cilt üzerindeki etkisini test etmiştir. Bu çalışmalar, fotorejuvenasyon prosedürlerinin geriatri cildindeki uygunsuz UVB yanıtının tamamen geri dönüşümünü sağlamıştır. Ek olarak FLR'nin aktinik neoplazinin oluşumunun engellenmesine yönelik potansiyel taşıdığını ortaya koymuştur. Geriatrik gönüllüler de güneşten korunan (üst kalçalar) veya kronik olarak güneşe maruz kalan (el sırtı) cilt bölgelerine fraksiyonel lazer yenileme terapisi uygulanmıştır. Bu terapi, yaşlı ciltte yaşlanmış fibroblastların oluşumunu azaltmada, dermal insülin benzeri büyüme faktörü-1 seviyelerini artırmada ve tedavi edilmemiş yaşlı ciltte gözlemlenen uygunsuz UVB yanıtlarını düzeltmede etkili olduğunu göstermiştir.

Fraksiyonel lazer yenileme tedavisinin sonuçları, daha agresif bir yöntem olan dermabrazyon sonrası elde edilen etkilerle eşdeğerdir. Ayrıca, fraksiyonel lazer ile yenileme hem güneşten korunan hem de güneşe maruz kalan ciltlerde eşit derecede etkili bulunmuştur. Fraksiyonel lazer yenilemenin, UVB hasarına uğramış proliferatif keratinositlerin oluşumunu engelleme yeteneği, bu tedavinin yaşlanma ile ilişkili melanom dışı cilt kanserlerini azaltma veya önleme potansiyelini ortaya koymaktadır.¹⁶

Trombosit Zengin Plazma (PRP)

PRP, kanın santrifüj edilerek trombosit açısından zengin plazma hacmi elde edilmesiyle uygulanan bir yöntemdir. Cilt hastalıkları için yüksek kaliteli PRP tedavisinde önerilen ideal trombosit konsantrasyonu

1–1.5 milyon trombosit/ μ L'dir. PRP enjeksiyonundan 10 dakika sonra alfa granüllerinden büyüme faktörleri salınımı başlar ve bunların en az %95'i bir saat içinde serbest kalır. Trombositler yedi gün boyunca ek büyüme faktörleri üretmeye ve salınımına devam eder. Enjeksiyon bölgesindeki hücreler, büyüme faktörü reseptörlerini ifade eder ve bu reseptörlerin aktivasyonu, hücresel proliferasyon, matriks oluşumu, anjiyogenez, osteoid üretimi, kollajen sentezi ve doku yeniden şekillenmesi gibi olumlu sonuçlara yol açar.

PRP, geleneksel tedavilere direnç gösteren hastalar için umut verici sonuçlar sunar. Skar bırakmayan alopesiler, yara iyileşmesi, izler ve cilt gençleştirme konularında PRP'nin faydalarına dair güçlü kanıtlar vardır.¹⁷ Ancak, yaşlı hastalarda yapılan araştırmalar PRP'nin etkilerinin genç gruplara kıyasla aynı olmayabileceğini göstermektedir.

Yaşlı nüfus dünya genelinde belirgin bir artış göstermeye devam ederken, diyabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalık (KVD) insidansları da artmaktadır. Ju Tian ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yaşlanma, DM ve antiplatelet ilaçların, PRP içindeki büyüme faktörleri ve yaşlanma karşıtı proteinler üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu araştırma, yaşlanma, DM ve antiplatelet ilaçların bazı büyüme faktörlerinin ve GDF11'in konsantrasyonunu azaltabileceğini, bu durumun PRP'nin rejeneratif kapasitesini ve anti-aging etkilerini zayıflatarak PRP'nin kalitesini düşürdüğünü ortaya koymuştur.¹⁸

İp Yardımlı Fasiyal ve Rejyonel Süspansiyon Teknikleri

Yüz, boyun ve vücut bölgelerinde ip veya askılarla yapılan estetik işlemler, yüksek memnuniyet düzeyleri ve kolay uygulanabilirlikleri nedeniyle son yıllarda giderek artan bir şekilde tercih edilmektedir. Bu minimal invaziv uygulamalar, estetik açıdan etkili sonuçlar sunarken, aynı zamanda hastaların iyileşme süresini ve yan etki riskini azaltır. 75 yaş ve üzeri hastalarda yüz germe prosedürlerinden kaynaklanan postoperatif komplikasyon riskleri orta yaşlı hastalara benzer bulunmuştur.

Yaşlanma süreci, genellikle yaşamın üçüncü on yılında, özellikle orta yüz ve periorbital bölgelerde kendini göstermeye başlar. Yaşlanma ile periorbital deride oluşan incelleme, ince kırışıklıklar, renk değişiklikleri, gözaltı morlukları, gözaltı torbalanması, kaz ayakları oluşumu, göz kapağı düşüklüğü gibi bulgular daha yorgun görünüme neden olur.

Zamanla, yüzün tutucu bağları zayıflar. Bu bağlar artık yumuşak yüz dokusunu destekleyemez. Tarso-ligamentöz gevşeklik, alt kapağın gözle görülür şekilde uzamasına neden olur ve gözler negatif bir kantale eğimle yuvarlak hale gelir. Orta yüzün dış bükey yumuşak doku çıkıntıları, inferomedial olarak zigoma ve orbital kenarları ortaya çıkarır. Bu noktada, malar yağ yastığı orta yüz yaşlanmasında önemli bir rol oynar ve orta yüz germe prosedürlerinde ele alınır. Yüzü askı ile gererken, asıl amaç yanaktaki aşağı inmış yağ yastıklarının yukarıya ve eski yerlerine getirmektir.

Son zamanlarda, hastalar kırışıklıkları ve gevşekliği düzeltmek için yan etki riski ve iyileşme süresi azaltılmış minimal invaziv tedavilere yönelme eğilimindedir. İp ile kaldırma teknikleri, estetik prosedürler alanında artık üçüncü on yılını doldurmuştur.

Bazı hastalar, yüz yumuşak dokularında kalıcı olarak kalan emilmeyen ipliklerin yerleştirilmesi fikrinden hoşlanmamaktadır. Bu nedenle, yeni ve emilebilir ip tasarımları geliştirilmiştir. Bu yeni tasarımlar, hastaların estetik ihtiyaçlarına daha iyi yanıt vermeyi ve tedavi sürecini daha konforlu hale getirmeyi hedeflemektedir.^{8, 19, 20, 21}

İp etki mekanizmaları

1. lifting: ipler sorunlu bölgeye tutunarak çekme etkisiyle fibroblastların kollejen üretimini tetikler, deri kalitesini artırarak antiaging etki oluşturur.
2. mekanik destek: doku sıkılığını ve canlılığını artırarak tüm cilt altına mekanik destek sağlar.
3. biyostimulan: tüm dokuları canlandırır, stimüle eder.
4. kan ve lenf damar sirkülasyonunu artırıp anjiogenezi uyarak yüzdeki toksin ve ödemin atılışını kolaylaştırır. Lenf drenajındaki artış ile de yağların atılımını düzenler ve liporegülarizasyona katkı sağlar.
5. yabancı cisim reaksiyonu ve fibröz köprüleşmeyi doku içinde artırarak, immün sistemi stimüle eder; makrofajlardaki artış ile yara iyileşmesi hızlanır.

Sonuç

Dermatoloji uygulamasında, yıllardır pediatri ilkelelerinin dermatolojiye dahil edildiği gibi, geriatri ilkelelerini de açıkça dahil etmemiz gerekiyor. Bu değişim, geriatrik hastayı muayene ederken, yaşam beklentileri, multimorbidite, polifarmasi, fonksiyon, biliş,

hareketlilik, sosyal destek ve hasta tercihleri gibi benzersiz özelliklerini dikkate almayı gerektirir.²²

Estetik prosedürler açısından, 65 yaş üstü hastalar daha genç hasta popülasyonundan farklıdır. Bu büyüyen hasta grubunun ihtiyaçlarını daha iyi karşılamak için daha fazla bilimsel araştırma gereklidir. Herhangi bir estetik prosedür uygulanmadan önce mevcut hastalıklar ve gerekli tedavileri dikkate alınmalıdır. Örneğin, pıhtılaşma sistemi ile etkileşime giren ilaçlar, kozmetik enjeksiyonlar için göreceli bir kontrendikasyon olarak kabul edilebilir. Bu yaş grubunda dermal dolgu maddeleri, kimyasal ve lazer peelingler ile non-ablatif fotogenleştirme etkili yöntemlerdir ve her biri tek başına tedavi olarak kullanılabilir. Ancak, botulinum toksin (BTX) enjeksiyonları genellikle diğer prosedürlerle kombinasyon halinde daha sık tercih edilmektedir.^{23,24}

Yaşlanan ciltlerini korumak için yaşlı hastalara öneriler şunlardır:

- Hayatın erken dönemlerinde güneşten korunma ve güneşten kaçınma.
- Oksidatif stres etkenlerinden kaçınma (örneğin; sigara, alkol, uykusuzluk, diyet).
- C vitamini, resveratrol, likopen, beta-karoten, E vitamini, flavonoidler ve lutein gibi kanıtlanmış antioksidanlar içeren taze meyve ve sebzelerle sağlıklı bir diyet ile beslenmek. Yüksek glisemik indeksli yiyeceklerden ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar içeren ızgara yiyeceklerden kaçınmak.
- Cilt üzerinde kanıta dayalı etkileri olan farmakozmetik ürünler kullanmak.
- Fraksiyonel lazerler, orta derinlikte kimyasal peelingler, fotodinamik tedavi ve kolajeni hedef alan kozmetikler gibi cilt yenileme prosedürlerini tercih etmeleri önerilir.²³

Literatür incelendiğinde, geriatrik hastalara özel kozmetoloji uygulamaları hakkında kısıtlı bilgiye ulaşılmıştır. 65 yaş üstü hasta grubuna yönelik bilgi ve çalışmaların eksikliği dikkat çekmektedir. Ancak, yaşlı hasta popülasyonu arttıkça bu konudaki bilgi, gözlem ve tecrübelerimizin mutlaka artacağına inanıyoruz.

Kaynaklar

1. Ramos-e-Silva M, da Silva Carneiro SC. Elderly skin and its rejuvenation: products and procedures for the aging skin. *J Cosmet Dermatol.* 2007 Mar;6(1):40-50. doi: 10.1111/j.1473-2165.2007.00289.x. PMID: 17348995.
2. Rooks *Textbook of Dermatology*. Chapter 156. Skin Aging.

- Elisabeth A.Pedersen. 2024
3. Bologna Dermatology.Chapter152.Evaluation of Beauty and the Aging Face.Naissan O.Wesley.2024
 4. Dorizas A, Krueger N, Sadick NS. Aesthetic uses of the botulinum toxin. *Dermatol Clin.* 2014 Jan;32(1):23-36. doi: 10.1016/j.det.2013.09.009. PMID: 24267419.
 5. Cheng CM. Cosmetic use of botulinum toxin type A in the elderly. *Clin Interv Aging.* 2007;2(1):81-3. doi: 10.2147/cia.2007.2.1.81. PMID: 18044078; PMCID: PMC2684082.
 6. Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Plast Surg Nurs.* 2015 Jan-Mar;35(1):13-32. doi: 10.1097/PSN.000000000000087. PMID: 25730536.
 7. Johl SS, Burgett RA. Dermal filler agents: a practical review. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006 Oct;17(5):471-9. doi: 10.1097/01.icu.0000243021.20499.4b. PMID: 16932063.
 8. 15. Adan Z'ye Dermokozmetik Uygulamalar.Dolgu enjeksiyonları.Zekayi Kutlubay.2023
 9. Kontis TC. Contemporary review of injectable facial fillers. *JAMA Facial Plast Surg.* 2013 Jan;15(1):58-64. doi: 10.1001/jamafacial.2013.337. PMID: 23183718.
 10. Lee JC, Daniels MA, Roth MZ. Mesotherapy, Microneedling, and Chemical Peels. *Clin Plast Surg.* 2016 Jul;43(3):583-95. doi: 10.1016/j.cps.2016.03.004. Epub 2016 May 11. PMID: 27363773.
 11. Zeba Siddiqui, Ashutosh Shukla, Rahul Srivastava. Mesodermal minuscule depot
 12. Amin SP, Phelps RG, Goldberg DJ. Mesotherapy for facial skin rejuvenation: a clinical, histologic, and electron microscopic evaluation. *Dermatol Surg.* 2006 Dec;32(12):1467-72. doi: 10.1111/j.1524-4725.2006.32353.x. PMID: 17199654.
 13. Kandhari R, Kaur I, Sharma D. Mesococktails and meso-products in aesthetic dermatology. *Dermatol Ther.* 2020 Nov;33(6):e14218. doi: 10.1111/dth.14218. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32827194.
 14. Lipozenčić J, Bukvić Mokos Z. Dermatologic lasers in the treatment of aging skin. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2010;18(3):176-80. PMID: 20887699.
 15. Erol Koç, Didem Dinçer. Introduction to Laser and General Information. . 2012; 46(1): 2-6
 16. Spandau DF, Lewis DA, Somani AK, Travers JB. Fractionated laser resurfacing corrects the inappropriate UVB response in geriatric skin. *J Invest Dermatol.* 2012 Jun;132(6):1591-6. doi: 10.1038/jid.2012.29. Epub 2012 Mar 1. PMID: 22377757; PMCID: PMC3352957.
 17. Vladulescu, D.; Scurtu, L.G.; Simionescu, A.A.; Scurtu, F.; Popescu, M.I.; Simionescu, O. Platelet-Rich Plasma (PRP) in Dermatology: Cellular and Molecular Mechanisms of Action. *Biomedicines* 2024, 12, 7. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010007>
 18. Tian J, Lei XX, Xuan L, Tang JB, Cheng B. The effects of aging, diabetes mellitus, and antiplatelet drugs on growth factors and anti-aging proteins in platelet-rich plasma. *Platelets.* 2019;30(6):773-792. doi:10.1080/09537104.2018.1514110. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30252623.
 19. Kaçar N, Uçgun H. Kaş ve göz askılamada ip uygulamaları. Ataseven A, editör. *İp Uygulamaları. 1. Baskı.* Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.26-32.
 20. Suh DH, Jang HW, Lee SJ, Lee WS, Ryu HJ. Outcomes of polydioxanone knotless thread lifting for facial rejuvenation. *Dermatol Surg.* 2015 Jun;41(6):720-5. doi: 10.1097/DSS.0000000000000368. PMID: 25993611.
 21. Becker FF, Castellano RD. Safety of face-lifts in the older patient. *Arch Facial Plast Surg.* 2004 Sep-Oct;6(5):311-4. doi: 10.1001/archfaci.6.5.311. PMID: 15381577.
 22. Linos E, Chren MM, Covinsky K. Geriatric Dermatology-A Framework for Caring for Older Patients With Skin Disease. *JAMA Dermatol.* 2018 Jul 1;154(7):757-758. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.0286. PMID: 29710117; PMCID: PMC6596420.
 23. <https://www.consultant360.com/articles/geriatric-dermatology-generational-approach>
 24. Wollina U, Payne CR. Aging well--the role of minimally invasive aesthetic dermatological procedures in women over 65. *J Cosmet Dermatol.* 2010 Mar;9(1):50-8. doi: 10.1111/j.1473-2165.2010.00475.x. PMID: 20367673.

Antihistaminikler

Özlem Aпти Sengkioun, Andaç Salman

Özet

Antihistaminikler cilt hastalıkları için en sık reçete edilen ilaçlar arasındadır. Esas olarak cilt ve alerjik hastalıklarda kullanılan H1 antihistaminikler, birinci jenerasyon (daha az H1 reseptör seçiciliği) ve ikinci jenerasyon (daha fazla H1 reseptör seçiciliği) olmak üzere iki gruba ayrılabilir. İkinci jenerasyon H1 antihistaminikler daha az lipofiliktir, kan-beyin bariyerini geçme riskleri daha düşüktür, daha az yan etki ve ilaç etkileşimi gösterirler. Ancak yaşlılarda fizyolojik değişimler ve olası komorbiditeler ilacın farmakokinetiğini ve farmakodinamisini olumsuz yönde etkileyebilir. Ayrıca yaşlılarda en sık görülen sorunlardan biri olan polifarmasi günümüzde ciddi bir sorundur. Yaşlılarda, ilaç etkileşimi ve yan etkilerinin az olması nedeniyle ikinci jenerasyon antihistaminiklerin kullanımı önerilmektedir. Aynı zamanda komorbiditeler ve kullanılan ilaçlar kapsamlı bir şekilde incelenmeli ve mümkün olan en güvenli yaklaşım tercih edilmelidir.

Kaşıntının Patojenik Mekanizmaları

Kaşıntı, pruritus olarak da bilinir, kaşıma tepkisini tetikleyen rahatsız edici bir his olarak tanımlanır. Kaşıntı, akut bir durumdan sonra kronik kaşıntıya dönüşebilir ve pruriseptif, nöropatik, nörojenik ve psikojenik kaşıntı olarak sınıflandırılabilir. ¹

Kaşıntının patojenik mekanizmaları oldukça çeşitlidir. Afferent sinir liflerini uyaran ve kaşıntıya

neden olan araçlar (biyojenik aminler, proteazlar, sitokinler ve peptitler) bilinmektedir. ² En iyi bilinen histaminerjik yolak olmasına rağmen, kaşıntı genellikle nörodejenerasyon ve inflamasyon gibi histaminerjik olmayan bir tetikleyici tarafından başlatılmaktadır. ³

Histamin

Histamin en yaygın olarak bilinen ve araştırılan pruritojendir. Ciltteki histaminin ana kaynağı mast hücreleridir. Alerjen maruziyetinden sonra mast hücrelerinden histamin degranülasyonu olur ve duysal C lifleriyle etkileşime girer. ² Histamin, G-protein bağlı reseptörler ve bugüne kadar tanımlanmış dört histamin reseptörü (H1R, H2R, H3R ve H4R) aracılığıyla etki etmektedir. ⁴

Biyojenik bir monoamin ve nörotransmitter olan histamin, reseptör türüne bağlı olarak farklı etkilere sahip olabilir. ⁵ Alt tiplerin en yaygın reseptörü, öncelikle alerjik semptomlardan ve pruritustan sorumlu olan H1'dir. H2 reseptörleri öncelikle gastrik asit salgılanmasından sorumlu olsa da, insanlarda kaşıntının etiolojisinde minör de olsa rol aldıkları gösterilmiştir. ^{6,7} H3 reseptörleri esas olarak merkezi sinir sisteminde (MSS) bulunurken, H4 reseptörleri hematopoietik dokularda ve nöronal hücrelerde bulunur. ⁵

Antihistaminikler

Histamin reseptör antagonistleri (sırasıyla anti-H1R ve anti-H2R), alerjik ve gastrik hastalıklarda etkili

bir şekilde kullanılırken; diğer reseptörlerin etkinliği ise nörolojik ve immün aracılı hastalıklarda (sırasıyla anti-H3R ve anti-H4R) incelenmektedir.

H1 antihistaminikler ciltteki akut alerjik reaksiyonlarla ilişkili kutanöz vasküler geçirgenliği, lokal vazodilatasyonu ve akson reflekslerini baskılar.⁸ H1 antihistaminikler mast hücreleri, bazofiller ve inflammatuar hücreler üzerindeki 'membran stabilize edici' özellikleri nedeniyle antiinflammatuar etkilere de sahip olabilir.⁹

H1 reseptör antagonistleri birinci kuşak (hidrokizin, klorfeniramin, difenhidramin, klemastin vb.) ve ikinci kuşak (setirizin, levosetirizin, loratadin, feksofenadin, bilastin, rupatadin vb.) olmak üzere sınıflandırılabilir.

İkinci kuşak antihistaminikler nispeten yüksek periferik H1R seçiciliğine sahiptir ve bu nedenle daha az antikolinergik yan etkiye neden olur. Bu daha az lipofilik grup daha uzun etkilidir ve daha uzun doz aralıklarına olanak sağlar, bu da önemli bir avantajdır. İkinci kuşak ajanlar arasındaki sedatif etkilerdeki farklılıklar beyindeki taşıyıcı proteinlere bağlanma afinitesiyle ilişkilendirilmiştir. Setirizin difenhidraminden daha az sedatiftir, ancak feksofenadinden daha sedatiftir ve bu da taşıyıcı için P-glikoprotein afinitesinin etkisini destekler.⁵

Yaşlılarda antihistaminik kullanımı

Ortalama yaşam süresinde artışla birlikte yaşlı nüfus önemli ölçüde artmıştır. Alerjik hastalıkların yaygınlığı tüm yaş gruplarında, ancak özellikle de yaşlılarda önemli ölçüde artmıştır.¹⁰

Geriatrik hastalarda ilaç farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkileyen birkaç faktör vardır.¹¹

- Yaşlılarda mide asiditesi azalır, emilim yüzeyi daha azdır, bağırsak peristaltizmi ve mide boşalması yavaşlar.
- Antihistaminikler yaşlı hastalarda pruritus tedavisinde daha az etkilidir ve vücut kompozisyonundaki değişiklikler nedeniyle tehlikeli olabilir. Yaşlılarda kas oranı azalır ve yağ oranı artar, bu da ilaç metabolizmasında değişikliklere neden olur. Örneğin; yaşlılarda hidrofilik ilaçların dağılım hacmi lipofilik ilaçlardan daha düşüktür. Özellikle lipofilik olan birinci kuşak antihistaminikler, uzun yarı ömürleri nedeniyle yaşlılarda artmış ve uzun süreli yan etkilere neden olabilir.
- Yaşlılarda, azalmış albümin ve taşıyıcı proteinler ilaçların periferik dokulara daha az dağılmasına neden olur.

- Yaşlanmanın fizyolojik etkileri sonucu hepatik kan akışı azalır ve mitokondriyal enzim fonksiyonları yavaşlar. İlaç metabolizmasında değişiklikler kaçınılmaz hale gelir. Ayrıca, birinci kuşak H1 antihistaminikler sitokrom P450'yi inhibe eder ve karaciğerde metabolize olan birçok ilaçla etkileşime girebilir.¹²
- Yaşa bağlı kreatinin klerensindeki fizyolojik azalma aynı zamanda ilaç atılım süreçlerini yavaşlatır ve bu da vücuttaki ilaçların yarı ömrünü artırabilir.
- Yaşlanmayla birlikte ilaç reseptörlerinde duyarlılık farklılıklar olabileceğinden, ilaç farmakodinamiğindeki değişiklikler fizyolojik sürecin bir parçasıdır.
- Birinci kuşak antihistaminikler oldukça lipofiliktir ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilir. Bu, özellikle hassas olan yaşlı hastalarda, koordinasyon bozukluğu, sedatif değişiklikler, somnolans, diskinezi ve epilepsi gibi yan etkilere daha yatkın hale getirir. Deliryum riski, birinci kuşak antihistaminiklerle bazı ilaçların (örn. benzodiazepinler, narkotikler veya trisiklik antidepressanlar) birlikte kullanımında artar.¹³
- Birinci kuşak antihistaminikler antikolinergik, antiserotoninerjik ve antidopaminerjik özelliklere sahiptir. Yaşlılarda bu, altta yatan primer patolojileri (idrar retansiyonu, aritmiler, periferik vazodilatasyon, postural hipotansiyon, taşikardi ve midriyazis) kötüleştirir. Bu nedenle, özellikle yaşlılarda, birinci nesil antihistaminiklerin monoamin oksidaz inhibitörleri, antidepressanlar ve antipsikotik ilaçlarla eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.
- Polifarmasi yaşlılarda önemli bir sorundur ve ilaç etkileşimleri sonucunda artan yan etkiler görülebilir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre yaşlıların yaklaşık %65-90'ı ilaç kullanmakta, büyük bir yüzdesi ise birden fazla ilaç kullanıyor. ¹¹ İlaç etkileşimi riski, özellikle birinci kuşak antihistaminiklerle yüksektir, örnekler listelenmiştir: ¹⁴

Hidroksizin

- (Hidroksizin, oksikodon, tramadol) = MSS depresyonu ve koma
- (Amiodaron, aripiprazol, azitromisin, simetidin, essitalopram, pantoprazol, trazodon, ketiapiin) = QT intervalinde uzama

- (Ketiapin) = Kardiyak aritmiler
- (Topiramet) = Isı çarpması
- (Aripiprazol, siklobenzaprin) = Uyuşukluk, bulanık görme, idrar yapmada zorluk, konfüzyon
- (Duloksetin, gabapentin, lamotrijin, SSRI'lar) = Uyuşukluk, baş dönmesi, konfüzyon

Difenhidramin

- (Alkol, benzodiazepinler, MAOI'ler) = MSS depresyonu, konfüzyon, azalmış motor koordinasyonu, düşmeler
- (Uyku ilaçları) = Konfüzyon, dengesizlik
- (Sentetik opioidler) = Uyuşukluk, konfüzyon, koma
- (Tramadol, dekstrometorfan, SSRI'lar, pregabalin) = Artan baş dönmesi, uyuşukluk, konfüzyon, motor koordinasyonunda zorluk
- (Demans ilaçları) = Bilişsel semptomların kötüleşmesi

Feksofenadin

- (Eritromisin) = Feksofenadin düzeylerinde artış
- (Fenitoin) = Feksofenadin düzeylerinde azalma

Loratadin

- (Ketokonazol, simetid, eritromisin) = Loratadin düzeylerinde artış

Antikolinergik yan etkiler ve polifarmasi

Antihistaminikler, kuru göz, midriyazis, taşikardi, kabızlık, idrar retansiyonu ve demans gibi antikolinergik yan etkileriyle bilinir. Yaşlılar bu yan etkilere daha yatkındır.⁹

65 yaş üstü hastaların ortalama altı ilaç kullandığını gösteren çalışmalar vardır.¹⁵ Yaşlılarda polifarmasi ve özellikle birden fazla antikolinergik ilacın kullanımı, demans riskinin artmasıyla ilişkili olan "yüksek antikolinergik yük skoruna" yol açar.¹⁶ Yüksek antikolinergik aktiviteye sahip en sık kullanılan ilaçlar arasında birinci kuşak antihistaminikler, inkontinans tedavisinde kullanılan ilaçlar, anti-Parkinson ilaçlar ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar yer almaktadır.¹⁷

Yaşlılarda bu endikasyonlarda reçete edilen ilaç sayısı fazla olduğundan, tedavi başlangıcında antihistaminik listesi ayrıntılı olarak sorgulanmalı ve gereksiz antikolinergik yükten kaçınılmalıdır.

Yaşlılarda komorbiditeler ve antihistaminikler

Yaşlılarda komorbid hastalıklar yaygındır ve antihistaminik kullanımı altta yatan hastalıkların kötüleşmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle, H1 antihistaminikleri reçete edilmeden önce eşlik eden sistemik hastalıklar ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Hastalarda öncelikle denge ve hafıza sorunları, düşme öyküsü, idrar sorunları veya glokom olup olmadığı sorgulanmalıdır. Dar açılı glokomu olan hastalarda daha belirgin olarak, antihistaminikler akut açı kapanması glokomuna ve hatta total görme kaybı gibi ciddi sonuçlara neden olabilir.¹⁴ Ayrıca difenhidraminin deliryum ve bilinç değişikliği riskini önemli ölçüde artırdığı bilinmektedir.¹⁸ Birinci kuşak antihistaminikler denge bozukluklarına, düşme riskinin artmasına ve kırıklara yol açabilir.¹⁹

Birinci kuşak antihistaminikler QT intervalinde uzama ve taşikardi gibi kardiyak yan etkilere sahip olabilir. H1 antihistaminikler ayrıca uyuşukluğa neden olabilir, birinci kuşakta daha belirgindir ancak ikinci kuşakta da (setirizin gibi) görülür. Birinci kuşak antihistaminikler idrar retansiyonuna neden olduğundan, yaşlı hastalar prostat hiperplazisi açısından özellikle sorgulanmalıdır.¹⁴

Yaşlılarda güvenli yaklaşım

Yaşlılarda antihistaminikler yalnızca gerekli olduğunda kullanılmalı ve mümkünse ikinci kuşak antihistaminikler tercih edilmelidir. İkinci kuşak antihistaminikler daha az lipofiliktir, kan-beyin bariyerini geçme riski daha düşüktür ve H1 reseptörüne daha spesifik olarak bağlanır. Sonuç olarak daha az yan etkiye sahiptirler. Bu grubun ilaç etkileşimleri ve diğer yan etkilerinin birinci nesil ilaçlara göre nispeten daha az olması tercih sebebidir. Bunun en önemli nedenlerinden biri ikinci nesil H1 antihistaminiklerin karaciğer izoenzimleri CYP3A4 ve CYP2D62 üzerinde olumsuz etkilere neden olmamasıdır.²⁰

Bununla birlikte, yaşlılarda antihistaminik kullanımı, hastanın topikal tedavilere yanıt vermeyen hastalıkta eşlik eden hastalıklarının kapsamlı bir değerlendirmesi yapıldıktan ve kar-zarar hesabından sonra düşünülmelidir. Genel bir yaklaşım olarak, yaşlı grubunda birinci kuşak antihistaminiklerden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Her bir vaka değerlendirirken, özellikle renal ve hepatik eşlik eden hastalıklar için sistem değerlendirmesinin ardından doz planlaması yapılmalıdır. Ayrıca, diğer antihistaminikler veya psikiyatrik ilaçlar gibi öyküde önemli olabilecek ayrıntılar sorgulanmalıdır.

Yaşlılarda yaygın olarak kullanılanlar arasında feksofenadin, levosetirizin/setirizin, loratadin/ desloratadin, bilastin, ebastin ve rupatadin bulunur.¹¹

Feksofenadin

Feksofenadin, yüksek dozlarda bile sedatif etki göstermemesi ve psikomotor fonksiyonlar üzerinde olumsuz bir etkisinin olmaması nedeniyle pruritus dahil birçok endikasyon için iyi bir tercihtir.²¹ Feksofenadin, terfenadinin majör metabolitidir. Oral kullanımda %11'i böbrekler ve yaklaşık %80'i dışkı ile atılır. Toplam dozun yalnızca yaklaşık %5'i karaciğerde metabolize edildiğinden, karaciğer metabolizmasından hafif etkilenmesi önemli bir avantajdır.²² Karaciğer yetmezliğinde feksofenadinin doz ayarlamasına gerek olmadığı gösterilmiştir.²³ Feksofenadinin 800 mg/güne kadar olan dozlarda yapılan çalışmalarda kardiyak açıdan güvenli olduğu ve QT intervalinde anlamlı bir değişiklik gözlenmediği görülmüştür.²⁴

Bilastin

Yapılan çalışmalarda bilastinin bağırsaklarda veya karaciğerde metabolize olmadığı görülmüştür.²⁵ Birinci faz çalışmada, günde 20 mg oral yoldan alınan bilastinin üçte ikisinin dışkıda, üçte birinin ise idrarda tespit edildiği bulunmuştur.²⁶ Bilastin metabolize edilmez ve böbrekler ana eliminasyon yoludur. Bu nedenle karaciğer yetmezliğinde dozu ayarlamak gerekli değildir.¹¹ Böbrek yetmezliğinde de bilastinin plazma konsantrasyonlarındaki artışın güvenli aralıkta olduğu bulunmuştur. Ancak, orta veya şiddetli böbrek yetmezliğinde P-glikoproteini inhibe edebilen ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.²⁷

Desloratadin / Loratadin

Loratadin'in aktif metaboliti olan desloratadin, loratadinin yaklaşık beş katı kadar antihistaminik etkiye sahiptir.⁹ Desloratadin esas olarak karaciğerde metabolize edilir ve ana metaboliti 3-hidroksidesloratadindir. Desloratadin %45 oranında idrarla ve %47 oranında dışkıyla atılır.²⁸

Desloratadin'in böbrek yetmezliğindeki uygunluğunu değerlendiren yeterli çalışma yoktur. Ancak diyaliz hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, loratadinin yarı ömründe ve C(max) ve T(max)'ında sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı bir fark bulunmamıştır.^{11,29} Desloratadin'in terapötik dozlarda karaciğer yetmezliğinde güvenli olduğu kanıtlan-

mıştır.²⁸ Kardiyak değerlendirme açısından desloratadin'in QT aralığı ve elektrokardiyografi üzerine herhangi bir olumsuz etkisine rastlanmamıştır.³⁰

Ebastin

Ebastin, oral alımdan sonra belirgin bir ilk geçiş etkisinden sonra aktif metaboliti olan karebastine dönüşür.³¹ Ebastinin karaciğerde esas olarak CYP-450 enzimleri tarafından metabolize edilir. Renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekmez.³² Karaciğer yetmezliğinde farmakokinetik parametrelerde bir değişiklik gözlenmemiştir, ancak çalışmalarda sadece 10 mg ve tek başına kullanım değerlendirilmiştir.³³ Ebastin, CYP450 enzimleri tarafından metabolize edildiğinden, sistemi kullanan diğer ilaçlarla etkileşime girebilmektedir.³⁴ Ebastinin 10 ve 20 mg dozlarında tek başına kullanıldığında QT intervali üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.³⁵ Ancak QT uzaması ve hipokalemi olan hastalarda ebastinin dikkatli kullanılması önerilir.¹¹

Levosetirizin / Setirizin

Levosetirizin, R enantiyomeri ve setirizinin ana aktif metabolitidir ve çok az metabolize edilir, ilacın çoğu idrarda geri kazanılır.³⁶ Levosetirizin renal yetmezlikte yeterli çalışması olmamakla birlikte, setirizin ile yapılan çalışmalarda yarı ömrünün uzadığı ve renal klerensinin azaldığı gösterilmiştir.²⁹ Haftada üç kez 5 mg dozunda alınan setirizin tabletlerinin diyaliz hastalarında güvenli olduğu bulunmuştur.³⁷ Ancak ikinci kuşak olmasına rağmen setirizinin sedatif etkisinin de olduğu, yarı ömrünün yaşlılarda daha uzun olabileceği, renal yetmezliği olanlarda yarı düzenli dozda kullanılması ve mümkünse birinci basamakta kullanılmaması önerilmektedir.³⁸

Levosetirizin karaciğerde metabolize olmadığından, karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.¹¹ Levosetirizin kardiyak etkileri incelendiğinde QT intervali üzerinde bir etkisinin olmadığı görülmüştür.³⁹

Rupatadin

Rupatadin oral uygulama üzerine presistemik eliminasyona uğrar ve çeşitli metabolitlere dönüştürülür. Safra başlıca atılım yoludur. Rupatadin ve CYP-450 inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı olası etkileşimler nedeniyle önerilmemektedir.⁴⁰ Renal ve hepatik yetmezlikte güvenliğine dair çalışma olmadığından kullanımı önerilmez. Rupatadinin QT intervalinde

uzama, hipokalemi ve bradikardi veya akut miyokardiyal iskemi gibi proaritmik hastalıkları olanlarda dikkatli kullanılması önerilmektedir.¹¹

Kaynaklar

1. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *The Lancet*. 2003;361(9358):690-694. doi:10.1016/S0140-6736(03)12570-6
2. Potenziari C, Udem BJ. Basic mechanisms of itch. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(1):8-19. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03791.x
3. Alikahn A, Hocker T. Review of Dermatology. Elsevier; 2017.
4. Shim WS, Oh U. Histamine-induced itch and its relationship with pain. *Mol Pain*. 2008; 4:29. [PubMed: 18667087].
5. Shirley DW, Sterrett J, Haga N, Durham C. The therapeutic versatility of antihistamines: A comprehensive review. *Nurse Pract*. 2020;45(2):8-21. doi:10.1097/01.NPR.0000651112.76528.ed
6. Davies MG, Greaves MW. Sensory responses of human skin to synthetic histamine analogues and histamine. *Br J Clin Pharmacol*. 1980; 9:461-465. [PubMed: 6446929].
7. Cataldi M, Borriello F, Granata F, Annunziato L, Marone G. Histamine Receptors and Antihistamines: From Discovery to Clinical Applications. In: Bergmann KC, Ring J, eds. *Chemical Immunology and Allergy*. Vol 100. S. Karger AG; 2014:214-226. doi:10.1159/000358740
8. Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H: Effects of bepotastine, cetirizine, fexofenadine and olopatidine on histamine induced whealand flare-response, sedation and psychomotor performance. *Exp Dermatol* 2004;29:526532.
9. Greaves MW. Antihistamines in Dermatology. *Skin Pharmacol Physiol*. 2005;18(5):220-229. doi:10.1159/000086667
10. Hansen J, Klimek L, H+Ármann K. Pharmacological management of allergic rhinitis in the elderly: safety issues with oral antihistamines. *Drugs Aging* 2005; 22(4):289-296.
11. Dávila I, Montoro J, Sastre J, Valero A. Use of Second Generation H1 Antihistamines in Special Situations. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23.
12. Hutchison LC, Sleeper RB. Fundamentals of Geriatric Pharmacotherapy: An Evidence-Based Approach. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists; 2010.
13. Alagiakrishnan K, Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad Med J*. 2004;80:388-393.
14. Grinnell M, Price KN, Shah A, Butler DC. Antihistamine safety in older adult dermatologic patients. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(2):381-386. doi:10.1016/j.jaad.2021.01.027
15. Masoudi FA, Baille CA, Wang Y, et al. The complexity and cost of drug regimens of aging patients hospitalized with heart failure in the United States, 1998-2001. *Arch Intern Med*. 2005; 165(18):2069-2076.
16. Gray S, Anderson M, Dublin S, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*. 2015;175(3):401-407.
17. Rudolph J, Salow M, Angelini M. The Anticholinergic Risk Scale and anticholinergic adverse effects in aging persons. *Arch Intern Med*. 2008;168(5):508-513.
18. Agostini J, Leo-Summers L, Inouye S. Cognitive and other adverse effects of diphenhydramine use in hospitalized aging patients. *Arch Intern Med*. 2001;161(17):2091-2097.
19. Cho H, Myung J, Suh HS, Kang HY. Antihistamine use and the risk of injurious falls or fracture in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2018;29:2163-2170.
20. Barta J, Valero A, Cuvillo A, et al. Interactions of the H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(1):29-36.
21. Philpot E. Safety of second generation antihistamines. *Allergy Asthma Proc*. 2000;21(1):15-20.
22. Molimard M, Diquet B, Benedetti MS. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004; 18(4):399-411.
23. Lippert C, Rao N, Eller M, Weir S. Pharmacokinetics of fexofenadine in liver diseased patients. *Pharm Res*. 1996;13 (Suppl), 431.
24. Pratt CM, Mason J, Russell T, Reynolds R, Ahlbrandt R. Cardiovascular safety of fexofenadine HCl. *Am J Cardiol*. 1999; 83(10):1451-1454.
25. Lucero ML, Gonzalo A, Mumford R, Betanzos M, Alejandro A. An overview of bilastine metabolism during pre-clinical investigations. *Drug Chem Toxicol*. 2012;35(Suppl 1):18-24.
26. Sologuren A, Lucero ML, Valiente R, Charles H, Mail S.J. Human mass balance with [14C]-bilastine following oral administration to healthy volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 105[Suppl 1], 106-107. 2009.
27. Church MK. Safety and efficacy of bilastine: a new H(1) antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Expert Opin Drug Saf*. 2011; 10(5):779-793.
28. Henz BM. The pharmacologic profile of desloratadine: a review. *Allergy*. 2001; 56 Suppl 65:7-13.
29. Matzke GR, Halstenson CE, Opsahl JA, Hilbert J, Perentesis G, Radwanski E, Zampaglione N. Pharmacokinetics of loratadine in patients with renal insufficiency. *J Clin Pharmacol*. 1990; 30(4):364-371.
30. Kreutner W, Hey JA, Anthes J, Barnett A, Young S, Tozzi S. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and non-sedating histamine H1 receptor antagonist. 1st communication: receptor selectivity, antihistaminic activity, and anti-allergenic effects. *Arzneimittelforschung*. 2000;50(4):345-352.
31. Vincent J, Liminana R, Meredith PA, Reid JL. The pharmacokinetics, antihistamine and concentration-effect relationship of ebastine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1988; 26(5):497-502.
32. Sastre J. Ebastine in allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *Allergy*. 2008; 63 Suppl 89:1-20.
33. Lasseter KC, Dilzer SC, Vargas R, Waldman S, Noveck RJ. Pharmacokinetics and safety of ebastine in patients with impaired hepatic function compared with healthy volunteers: a phase I open-label study. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43(2):121-129.
34. Hurst M, Spencer CM. Ebastine: an update of its use in allergic disorders. *Drugs*. 2000; 59(4):981-1006.
35. Moss AJ, Chaikin P, Garcia JD, Gillen M, Roberts DJ, Morganroth J. A review of the cardiac systemic side-effects of antihistamines: ebastine. *Clin Exp Allergy*. 1999; 29 Suppl 3:200-5.:200-205.

36. Benedetti MS, Plisnier M, Kaise J, Maier L, Baltes E, Arendt C, Mc Cracken N: Absorption, distribution, metabolism and excretion of [14C]levocetirizine, the R enantiomer of cetirizine in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:571-582.
37. Noiri E, Ozawa H, Fujita T, Nakao A. Pharmacokinetics of cetirizine in chronic hemodialysis patients: multiple-dose study. *Nephron*. 2001; 89(1):101-104.
38. Matzke GR, Yeh J, Awni WM, Halstenson CE, Chung M. Pharmacokinetics of cetirizine in the elderly and patients with renal insufficiency. *Ann Allergy*. 1987; 59(6 Pt 2):25-30.
39. Hulhoven R, Rosillon D, Letiexhe M, Meeus MA, Daoust A, Stockis A. Levocetirizine does not prolong the QT/QTc interval in healthy subjects: results from a thorough QT study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63(11):1011-1017.
40. Sudhakara RM, Dwarakanatha RD, Murthy PS. Rupatadine: pharmacological profile and its use in the treatment of allergic rhinitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 61(4):320-332.

Topikal ve Sistemik Steroidler

Gizem Demir, Andaç Salman

Özet

Topikal ve sistemik kortikosteroidler, çeşitli dermatolojik hastalıkların tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Ancak, steroidlerin uzun süreli kullanımı, bilinen yan etkiler nedeniyle sınırlanmalıdır. Geriyatrik popülasyonda bu ilaçlarla tedavi, yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler, eşlik eden hastalıklar ve çoklu ilaç kullanımı göz önünde bulundurularak daha dikkatli yapılmalıdır. Bu faktörler, kortikosteroid tedavisinin etkinliği ve güvenliği üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Bu bölüm, steroidlerle yapılan tedaviye yönelik incelemeleri, kullanım endikasyonlarını, yan etki risklerini ve yaşlılarda tedavi sonuçlarını optimize etmek amacıyla alınması gereken önlemleri ele almayı amaçlamaktadır.

Yaşlanma Fizyolojisi ve Kortikosteroid Farmakokinetiği

İlerleyen yaşla birlikte bireylerin ilaçlara karşı yanıtı önemli derecede değişkenlik gösterir. Bu kısmen, majör organ fonksiyonlarındaki yaşa bağlı değişiklikler, farmakolojik dağılım hacmi ve deri tabakalarının yapısı ile açıklanabilir. İnsan vücudunda ilaçların tipik olarak metabolize edildiği başlıca organlar olan karaciğer ve böbreklerin fonksiyonları, azalan kan akışı nedeniyle yaşla birlikte belirgin şekilde azalır.^{1,2} Bu nedenle, bu faktörler herhangi bir sistemik tedavi seçilirken göz önünde bulundurulmalıdır. Deri tabakalarını incelediğimizde, epidermisin kalınlığı yaşla birlikte azalır, dermo-epidermal bileşke yassılaşır ve dermiste atrofi görülür. Ek olarak, stratum

Tablo 1. Sistemik glukokortikoidlerin farmakolojik özellikleri (GC)(5)

Glukokortikoid	Potens (Rölatif)	Mineralokortikoid Aktivite (Rölatif)	Etki Süresi (Saatler)
Kortisol (Hidrokortizone)	1	0.8	Kısa (8-12)
Prednizone	4	0.25	Orta (24-36)
Prednizolon	4	0.25	Orta (24-36)
Metilprednizolon	5	0	Orta (24-36)
Triamsinolon	5	0	Orta (24-36)
Deksametazon	25-30	0	Uzun (36-54)
Betametazon	30-35	0	Uzun (36-54)

corneum'un hidrasyonundaki azalma, hidrofilik topikal ilaçların emilimini bozabilir. Benzer şekilde, yaşlanan deride lipid içeriğinin azalması nedeniyle lipofilik topikal ilaçların emiliminde bozulma beklenbilir. Ancak, güncel çalışmalar transdermal ilaçların yaşa göre emiliminde belirgin farklılıklar göstermemiştir.³

Tüm kortikosteroidler, üç heksan halkası ve bir pentan halkası içeren dört halkalı kolesterol yapısı içermektedir. Steroid moleküllerinin bu çekirdek yapısındaki modifikasyonlar, farklı poteste, farklı glukokortikoid ve mineralokortikoid aktivitesine sahip farklı topikal ve sistemik steroidlerin oluşmasını sağlar. Örneğin, prednizon gibi inaktif steroidler, aktif molekül olan prednizolon haline gelebilmek için karaciğer dönüşümüne ihtiyaç duyar; bu durum, özellikle karaciğer fonksiyon bozukluğu olan yaşlı hastalar için önemlidir. Öte yandan, hipertansiyon gibi bu popülasyonda yaygın olan komorbiditeler göz önünde bulundurularak, mineralokortikoid aktivitesi minimal olan bir sistemik glukokortikoid seçmek daha makul olabilir.⁴

Geriyatrik Dermatolojide Kortikosteroid Kullanımının Endikasyonları

Genç bireylerde olduğu gibi, birçok inflamatuvar dermatoz, geriyatrik popülasyonda da steroidlerle etkili bir şekilde tedavi edilebilir. Yaygın alerjik kontakt dermatit gibi ciddi durumlar genellikle sistemik steroid tedavisi gerektirirken, seboreik dermatit, kserotik egzama, psoriasis ve atopik dermatit gibi hafif vakalar topikal steroidlere iyi yanıt verebilir. Ayrıca, sistemik steroid kullanımına karşı kontrendikasyonları olan hastalar, steroidlerin alternatif kullanım yöntemlerinden yararlanabilir. Örneğin, etkilenen

bölgeye düşük veya orta potensli topikal steroidlerin uygulanmasının ardından nemli bir sargı ve üzerine kuru bir katman giysi uygulanarak yapılan "nemli sargı" tedavisi hastalığın yönetiminde iyi bir çözüm olabilir.⁶

Başlangıç tedavi yöntemi olarak, birçok büllöz dermatolojik hastalık topikal veya sistemik steroidlerle tedavi edilir.^{7,8} Pemfigoid grubu hastalıklar yaşlı bireylerde daha yaygın olduğu için, bu hastaları sistemik steroidlerle tedavi ederken yan etkiler ve çoklu ilaç kullanımıyla ilgili riskler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, mümkünse yüksek potensli topikal kortikosteroidlerin birincil tedavi seçeneği olarak tercih edilmesi gerekmektedir.⁸ Diğer dermatolojik hastalıklar, tablo 2'de özetlenmiştir.^{4,9}

Topikal Tedavi

Tüm steroidler, insan vücudu hücrelerine girdikten sonra, nükleer reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterir. Topikal steroidlerin epidermal hücrelere penetrasyonu üzerinde birçok faktör etkili olabilir. Kserotik ve yaşlı ciltte topikal ilaçların emiliminin azalması ihtimali göz önüne alındığında, merhem formda olanları tercih etmek, nemli bölgeler hariç, daha iyi bir seçenek olabilir. Ancak, steroidlerin uygulandığı bölgeler dikkatle değerlendirilmelidir ve potent steroidler reçete edilirken cilt atrofisi gözlemlenebilecek alanlardan kaçınılmalıdır.

Yukarıda bahsedildiği gibi, topikal steroidlerin potens kimyasal yapılarına bağlıdır. Hidrokortizon, birçok topikal steroidin temel bileşimidir. Bu molekülün farklı pozisyonlarında flor ile halojenlenmesi, steroidlerin potensini artırır. Buna ek olarak, esterifikasyon yoluyla lipofiliteleri ve penetrasyonları da artırılabilir.^{10,11} Steroidlerin vazokonstriktör

Tablo 2. İleri yaş bireylerde tedavide steroidlerin kullanıldığı durumlar.

Dermatolojik Hastalıklar	
İnflamatuvar Dermatozlar	Atopik Dermatit, Kontakt Dermatit, Psoriasis, Liken Planus, Seboreik Dermatit
Ciddi İlaç Reaksiyonları	DRESS, Makülopapüler İlaç Reaksiyonu, SDRIFE (İlaçla İlişkili Simetrik İntertriginöz ve Fleksural Eritem), Stevens-Johnson Sendromu
Otoimmün Büllöz Hastalıklar	Pemfigus Vulgaris, Büllöz Pemfigoid, Sikatrisyel Pemfigoid, Epidermolizis Büllöza (Edinilmiş)
Vaskülitler	Behçet, Kutanoz Poliarteritis Nodoza, Lökositoklastik Vaskülit
Bağ Doku Hastalıkları	Diskoid Lupus Eritematozus, Dermatomyozit, Morfea (generalize varyantlar), Sistemik Skleroz
Diğer	Prurigo Nodularis, Sarkoidoz, Piyoderma Gangrenozum, Akut Ürtiker

etkilerine dayalı potensliğini tanımlayan McKenzie ve Stoughton sınıflandırması iyi bilinir ve klinik sonuçlarla iyi bir korelasyon gösterir.¹² Günümüzde, WHO topikal steroidleri ileri altbaşlıklar ile birlikte 4 ana sınıfa ayırmaktadır ve yaşlı popülasyonda en sık kullanılan steroidler ve formları tablo 3'te özetlenmiştir.^{5,13}

Sık Kullanılan Topikal Steroidler

Potens seçimi

Belirli bir bölgeye uygulanacak en uygun steroidi seçerken birçok parametreye dikkat edilmelidir. Hastalığın şiddeti ve etkilenen alanın genişliği, yaşlı popülasyonda göz önünde bulundurulması gereken önemli faktörlerden biridir. Çarpıcı bir örnek olarak, büllöz pemfigoid tedavisinde hastalığın ilerlemesini engellemek ve hızlı çözüm sağlamak için ilk adım olarak ultra potent steroidlerin kullanılabilmesini ele alabiliriz. Orta ila şiddetli büllöz pemfigoid hastalarında topikal ve sistemik steroidleri karşılaştıran randomize bir çalışmada, topikal steroidlerin sistemik steroidler kadar etkili olduğu bulunmuştur. Dahası,

ciddi hastalarda topikal tedavi, sistemik tedavinin ciddi yan etkileri nedeniyle daha üstün bulunmuştur.¹⁴ Ancak, özellikle ultra potent topikal steroidler daha fazla olmak üzere, steroidlerin geniş alanlara ve yüksek dozlarda uygulanması, sistemik yan etkilere yol açabilir. Danimarka'da yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında, potent veya ultra potent topikal steroidlerle tedavi, osteoporoz ve kırık riskini önemli ölçüde artırmıştır.¹⁵ Ayrıca, potent topikal steroidlerle yapılan tedavi sonucu iatrojenik Cushing sendromu oluşabileceği de iyi bilinmektedir. Mukoza üzerine uygulanan bu ilaçlar daha yüksek risk taşıırken, diğer bölgeler de aynı riski barındırır.^{16,17} Literatürde çok fazla vaka olmamasına rağmen, diyabetik hastaların tedavisinde, yaşlı erişkinlerde kan şekeri düzeylerinin yakından izlenmesi gerektiği belirtilmiştir.¹⁸

Uygulamalar ve süre

Süper potent ve potent topikal steroidlerin uzun süreli kullanımı, klinik açıdan oldukça önemli bir konudur. Bu ilaçların, özellikle haftada 50 gramdan fazla halobetasol veya 60 gramdan fazla klobetasol kullanıldığında, 14 günün aşan sürelerde uygulanma-

Tablo 3. Sık kullanılan topikal steroidler

WHO potens grubu	Sınıf	Topikal glukokortikoid ajan ve formülasyon
Süperpotent (ultra-yüksek)	1	Betametazon dipropiyonat merhem ve jel %0.05, Klobetazol propiyonat jel, merhem, krem, losyon, köpük, solüsyon (saç uygulaması), sprey ve şampuan %0.05, Halobetasol propiyonat merhem ve krem %0.05
Potent (yüksek)	2	Betametazon dipropiyonat merhem, krem ve losyon %0.05, Mometazon furoat merhem %0.1, Triamsinolon asetonid merhem %0.5
	3	Betametazon dipropiyonat krem ve losyon 0.05%, Betametazon valerat merhem 0.1% ve köpük 0.12%, Triamsinolon asetonid merhem 0.1% veya krem 0.5%
Orta	4	Betametazon valerat köpük %0.12, Fluosinolon asetonid merhem %0.025, Flurandrenolid merhem %0.05, Hidrokortizon valerate merhem %0.2, Mometazon furoat krem ve losyon %0.1, Triamsinolon asetonid krem ve merhem %0.1 veya sprey %0.2
	5	Betametazon dipropiyonat losyon 0.05%, Betametazon valerat krem ve losyon 0.1%, Hidrokortizon bütirat krem, merhem, losyon, ve solüsyon 0.1%, Hidrokortizon valerat krem 0.2%, Prednikarbat krem and merhem 0.1%, Triamsinolon asetonid merhem 0.025% veya losyon 0.1%
Düşük	6	Alklometazon dipropiyonat krem ve merhem %0.05, Betametazon valerate losyon %0.05, Triamsinolon asetonid krem ve losyon %0.025
	7	Deksametazon sodyum fosfat krem %0.1, Hidrokortizon (asetat) krem, merhem, jel, losyon ve solüsyon %0.5-2.5, Metilprednizolon asetat krem %0.25

ması gerektiği iyi bilinmektedir. (19) Bununla birlikte, daha elverişli yan etki profiline sahip alternatif tedavi seçeneklerinin bulunduğu (örneğin sedef hastalığı) gibi hastalıklarda bu makul olabilir. Ancak, büllöz pemfigoid gibi ciddi seyirli hastalıklarda, yaşlı popülasyonda dozun kademeli olarak azaltılması planı ile 6 ila 12 ay boyunca güçlü topikal steroidlerin uzun süreli uygulanması gerektiği durumlar olabilir.²⁰

Ek olarak, çocuklar ve yetişkinlerde egzama tedavisinde topikal steroid kullanımını inceleyen bir çalışmada, tedavi etkinliğinde uygulama sıklığının rolü araştırılmış ve bu ilaçların günde bir veya iki kez uygulanmasının benzer terapötik sonuçlar verdiği görülmüştür. Ayrıca, hastalığın alevlenmesini önlemek amacıyla topikal steroidlerin hafta sonları proaktif olarak kullanılması, tedavinin tamamen kesilmesine kıyasla daha faydalı bulunmuştur. Bu bulgu, nüksleri etkili bir şekilde yönetmek için stratejik steroid uygulamasının önemini vurgulamaktadır. Sonuç olarak, topikal kortikosteroidlerle dermatolojik hastalıkların uzun vadeli yönetiminde etkinlik ve güvenlik arasındaki dengeyi anlamak hayati öneme sahiptir.²¹

Sistemik Tedavi

Kısa süreli sistemik steroid tedavisi, yani üç hafta veya daha kısa süren tedavi, tüm yaş gruplarında ve yaşlı bireylerde şiddetli alerjik kontakt dermatit ve akut ürtiker gibi birçok dermatolojik durumun yönetiminde yaygın olarak kullanılır. Ancak, steroidlerin potentliği ve tedavi süresi seçilirken her bir hastanın eşlik eden hastalıkları vaka bazında dikkate alınmalıdır. Üç haftayı aşan tedavi gerektiğinde, potansiyel olumsuz etkileri hafifletmek için steroid koruyucu ajanların eklenmesi düşünülmelidir.⁵

Sistemik steroid tedavisinin endojen hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksenini baskılayabileceği iyi bilinmektedir, bu da sabah erken saatlerde tek bir günlük dozun uygulanması yönünde spesifik önerilere yol açmıştır. Bununla birlikte, literatürdeki bulgular, sistemik steroid dozlarının bölünmesinin terapötik etkinliği artırabileceğini öne sürmektedir. Ancak, bu uygulama aynı zamanda yaşlı bireylerde HPA ekseninde değişiklikler de dahil olmak üzere yan etkilerin ciddiyetini artırma riskini taşımaktadır ve bu nedenle dikkatli bir şekilde düşünülmelidir. Sonuç olarak, bölünmüş dozlama, akut ciddi dermatozlarda nadiren kullanılmasına rağmen, yaşlı popülasyonda yan etkilerin riski arttığı için ekstra dikkat gerektirmektedir.²²

Yaş fark etmeksizin, sistemik steroid kullanımı üç haftayı aştığında, dozun kademeli olarak azaltılması ve uygulama günlerinin dönüşümlü olarak düzenlenmesi önerilir. Bu yaklaşım, Hipotalamik-pitüiter-adrenal eksenin baskılanmasını hafifletmeye ve adrenal toparlanmayı desteklemeye yardımcı olur.²³

Steroidlerin Yan Etkileri

Hem sistemik hem de topikal steroid kullanımı ile cilt yan etkileri meydana gelebilir. Ciltte atrofi ve artan kırılabilirlik gibi değişiklikler sıkça gözlemlenir ve bu değişiklikler sonunda kırmızı striyalara yol açabilir. Bu değişiklikler, sistemik yan etkilere kıyasla daha az ciddi olmasına rağmen, kozmetik açıdan rahatsız edicidir. Deride gözlenen değişiklikler, özellikle fleksural bölgeler gibi hassas alanlarda daha belirgin hale gelir. Bu bölgelerde, mümkün olduğunca potent ve süper potent steroidlerden kaçınılması önerilir. Ayrıca, düşük kalorili diyet, sistemik steroid kullanımının dozu ve süresinin sınırlandırılması gibi önlemler, bu yan etkilerin ve diğer birçok yan etkinin önlenmesinde kritik öneme sahiptir. Önleyici tedbirler, steroid yan etkileri ile başa çıkmada birincil kaygı olmalıdır.

Bozulmuş yara iyileşmesi, sistemik steroidlerin bilinen ve önemli bir yan etkisidir. Bu, özellikle diyabetik ülserler, venöz ülserler gibi mevcut kronik yaraları olan yaşlı bireyler için kritik öneme sahiptir. Kısa süreli yüksek doz steroid kullanımının yara iyileşmesi üzerindeki etkileri sınırlı olabilir, ancak bu etkiler uzun süreli kullanımda daha belirgin hale gelir. Bu riskleri hafifletmek için dikkatli bir izleme tavsiye edilir.^{24,25}

Sistemik steroid tedavisinin diğer ana yan etkileri, risk faktörleri, önleyici tedbirler ve öneriler Tablo 4'te özetlenmiştir.

GC tedavisi başlamadan önce, GC yan etkilerini gözlemlemek için bazı incelemeler yapılmalıdır. Temel incelemeler açısından; hastaların ağırlık ve boyları (vücut kitle indeksi - VKİ) kaydedilmeli ve kan basınçları ölçülmelidir. Buna ek olarak, tam kan sayımı, lipidler ve açlık glukozu gibi tetkikler önerilmektedir. Ancak, prednizon 5 mg/gün (veya eşdeğer) için üç ay veya daha uzun süre tedavi edilmesi beklenen hastalar için bazal kemik dansitometrisi değerlendirmesi önerilir.²⁶

İmmünsupresif tedavi uygulanacak ileri yaşlı erişkinler için uygulanması önerilen aşılarda dikkate alındığında, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi-CDC'ye göre; canlı aşılarda (Zostavax® vb), GC teda-

Tablo 4. Sistemik Steroidlerin Major Yan Etkileri

	Risk Faktörleri	Önleme/Profilaksis Öneriler	Değerlendirme için öneriler
Osteoporoz and osteonekroz	<ul style="list-style-type: none"> • Erken menopoz 	<ul style="list-style-type: none"> • Doz ve sürenin mümkün olduğunca azaltılması • Kalsiyum ve vitamin D replacement • Farmakolojik tedavi <ul style="list-style-type: none"> - Bifosfonatlar - Hormone replasman tedavisi - Parathoromon - Kalsitonin • Aşırı alkol ve sigaradan kaçınma • Vücut ağırlığı ile yapılan egzersizler • Düşmelerin önlenmesi 	<ul style="list-style-type: none"> • Yıllık boy ölçümü ve kırılabilirlik kırığı ile ilgili anket • GC tedavisinin 1. yılı sonunda kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü <ul style="list-style-type: none"> → Eğer stabilse: Her 2-3 yılda bir → Eğer azalmışsa: Yılda bir • 65 yaş ve üstü yetişkinlerde omurga röntgeni ile vertebra kırıkları incelenmeli • Kırık riskini tahmin etmek için FRAX kullanın <ul style="list-style-type: none"> → Erişim: http://www.sheffield.ac.uk/FRAX • Yüksek kırık riski olan ve/veya KMY düşen hastalar için endokrinolog/romatolog yönlendirmesi düşünülmeli
Miyopati	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek dozlar • Nöromusküler blokör ajanların ek kullanımı 	<ul style="list-style-type: none"> • Doz ve sürenin mümkün olduğunca azaltılması • Orta düzey egzersizler 	<ul style="list-style-type: none"> • Her ziyaret sırasında kas zayıflığı değerlendirilmesi
Avasküler nekroz	<ul style="list-style-type: none"> • Alkol tüketimi • Böbrek nakli • Gut • HIV • Bazı hiperkoagülopatiler/ damar tıkaçıcı hastalıklar (SLE antifosfolipid antikorları, orak hücre anemisi) • Travma²⁷ • Radyasyon maruziyeti (28) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mümkünse başlangıç dozunun düşürülmesi (toplam dozdan bağımsız olarak)²⁹ • Her ziyarette eklem ağrısı ve hareket açıklığı değerlendirilmesi 	<ul style="list-style-type: none"> • Her ziyarette femoral ağrı gibi belirtiler değerlendirilir
Gastrointestinal etkiler	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrit, ülserasyon, perforasyon, kanama ve dispepsi geçmişi • Eşzamanlı NSAID kullanımı 	<ul style="list-style-type: none"> • Doz ve sürenin mümkün olduğunca azaltılması • Kontrendikasyon yoksa proton pompa inhibitörleri ile başlama • NSAİİ'lerden kaçınma 	<ul style="list-style-type: none"> • Her ziyarette dispepsi, karın şişkinliği ve ağrı değerlendirilmesi
Metabolik etkiler			
<ul style="list-style-type: none"> • Adrenal baskılanma 	<ul style="list-style-type: none"> • Uzun etkili formülasyonlar • Sabah erken doz haricinde uygulama zamanı 	<ul style="list-style-type: none"> • Alternatif gün tedavisi • Kademeli azaltma 	<ul style="list-style-type: none"> • Adrenal baskılama belirtileri açısından inceleme: <ul style="list-style-type: none"> - Zayıflık, halsizlik, kusma, ishal, ateş, kilo kaybı vb.

Tablo 4. Sistemik Steroidlerin Major Yan Etkileri (Devam)			
	Risk Faktörleri	Önleme/Profilaksis Öneriler	Değerlendirme için öneriler
• Cushing	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek dozlar ve daha uzun süre kullanım • Daha yüksek vücut kitle indeksi ve yüksek kalori almı olan daha genç hastalar³⁰ 	<ul style="list-style-type: none"> • Doz ve sürenin mümkün olduğunca azaltılması 	<ul style="list-style-type: none"> • Her ziyarette kilo ölçümü
• Hiperglisemi ve diyabet	<ul style="list-style-type: none"> • Önceden var olan ve yeni başlayan diyabet 	<ul style="list-style-type: none"> • Doz ve sürenin mümkün olduğunca azaltılması 	<ul style="list-style-type: none"> • Her ziyarette poliüri, polidipsi, kilo kaybı taraması • GC tedavisinin 48. saatinde/3-6 ayda bir kan şekeri takibi
Kardiovasküler etkileri	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek dozlar ve daha uzun süre • Önceden var olan diyabet, hipertansiyon, obezite, böbrek veya kalp hastalığı³¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Doz ve sürenin mümkün olduğunca azaltılması • Yaşam tarzı değişiklikleri 	<ul style="list-style-type: none"> • GC başladıktan 1 ay sonra kan lipidleri, ardından her 6-12 ayda bir • Hastaların kardiyovasküler riski değerlendirilir
Immüno-supresyon-Enfeksiyon	<ul style="list-style-type: none"> • Yaş • Altta yatan hastalıklar • Eşzamanlı immüno-supresif tedavilerin veya biyolojiklerin kullanımı³² 	<ul style="list-style-type: none"> • Doz ve sürenin mümkün olduğunca azaltılması 	<ul style="list-style-type: none"> • Sistemik muayene
Norolojik/Psikiyatrik etkiler	<ul style="list-style-type: none"> • Ailede depresyon/alkolizm öyküsü³³ 	<ul style="list-style-type: none"> • Doz ve sürenin mümkün olduğunca azaltılması • Sabah tek doz uygulama • Gece yatıştırıcı ilaçların eklenmesi 	<ul style="list-style-type: none"> • Uyku bozuklukları, hafıza bozukluğu, anksiyete, ajitasyon, hipomani, sinirlilik, öfori, depresyon gibi belirtilerin değerlendirilmesi
Katarakt/Glokoma	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek dozlar ve daha uzun süre • Glokom için önceden var olan göz tansiyonu³⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Önceden risk faktörleri olan hastalar için göz doktoruna yönlendirme 	<ul style="list-style-type: none"> • Göz doktoru tarafından yıllık muayene • Belirli risk faktörleri varsa erken yönlendirme

visi kısa süreli (2 haftadan az); düşük ila orta dozda; uzun süreli, alternatif günlük tedaviyle kısa etkili preparatlar kullanıldığında; fizyolojik dozlarda (yerine koyma tedavisi) ya da topikal veya intralezyonel enjeksiyonla yapıldığında kontrendike değildir.³⁵ Ancak, tedavi ciddi immüno-supresyona neden olduğunda, klinisyenler canlı virüs aşılarının güvenliği konusunda dikkatli olmalıdır. Steroid tedavisinin immüno-supresif etkileri değişiklik gösterse de, doz 2 mg/kg vücut ağırlığı veya günde toplam 20 mg prednizonun eşdeğerine ulaştığında immüno-supresyon olarak kabul edilir. Yüksek doz, sistemik steroidleri

iki hafta veya daha uzun süre alan hastalar, canlı virüs aşılarını en az bir ay sonra yaptırmalıdır. Bu kural, immünojenitesini sağlamak için inaktive edilmiş aşılar için de geçerlidir.³⁶ Literatürdeki bulgular değişiklik gösterse de, genellikle uzun süreli steroid tedavisi alacağı öngörülen hastalarda, inaktive edilmiş aşılar için iki hafta, canlı aşılar için tedaviye başlamak için dört hafta beklemek önerilmektedir.³⁷ Son olarak, influenza aşısı ve pnömokok aşısı (0.hafta-PCV13, 8.hafta-PPSV23), uzun süreli veya yüksek doz steroid tedavisine başlanmadan önce uygulanması önerilen aşılardandır.³⁸

Kaynaklar

- Weinstein JR, Anderson S. The Aging Kidney: Physiological Changes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010 Jul;17(4):302–7.
- Flammiger A, Maibach H. Drug dosage in the elderly: dermatological drugs. *Drugs Aging*. 2006;23(3):203–15.
- Kaestli LZ, Wasilewski-Rasca AF, Bonnabry P, Vogt-Ferrier N. Use of transdermal drug formulations in the elderly. *Drugs Aging*. 2008;25(4):269–80.
- Jackson S, Gilchrist H, Nesbitt LT. Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids. *Dermatol Ther*. 2007;20(4):187–205.
- Courtney R, Schadt, Scott M, Jackson. 125 - Glucocorticoids. In: *Bologna Dermatology*. 4th ed. p. 2186–99.
- Sidbury R, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, Drucker AM, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Jul;89(1):e1–20.
- Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol J EADV*. 2020 Sep;34(9):1900–13.
- Updated S2 K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) - Borradori - 2022 - Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2024 Aug 28]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.18220>
- Mehta A, Nadkarni N, Patil S, Godse K, Gautam M, Agarwal S. Topical corticosteroids in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(4):371.
- Katz M, Gans EH. Topical corticosteroids, structure-activity and the glucocorticoid receptor: discovery and development--a process of "planned serendipity." *J Pharm Sci*. 2008 Aug;97(8):2936–47.
- Mori M, Pimpinelli N, Giannotti B. Topical corticosteroids and unwanted local effects. Improving the benefit/risk ratio. *Drug Saf*. 1994 May;10(5):406–12.
- McKenzie AW, Stoughton RB. Method for Comparing Percutaneous Absorption of Steroids. *Arch Dermatol*. 1962 Nov 1;86(5):608–10.
- ATCDDD - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2024 Aug 29]. Available from: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=D07A&showdescription=no
- Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med*. 2002 Jan 31;346(5):321–7.
- Egeberg A, Schwarz P, Harsløf T, Andersen YMF, Pottegård A, Hallas J, et al. Association of Potent and Very Potent Topical Corticosteroids and the Risk of Osteoporosis and Major Osteoporotic Fractures. *JAMA Dermatol*. 2021 Mar 1;157(3):275.
- Iatrogenic Cushing's syndrome and topical steroid therapy: case series and review of the literature: *Journal of Dermatological Treatment*: Vol 25, No 6 - Get Access [Internet]. [cited 2024 Aug 30]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09546634.2012.755252>
- Arya V, Sharma A, Ali M. Iatrogenic Cushing's syndrome from topical steroid use. *Eur J Rheumatol*. 2022 Apr;9(2):106.
- Sue LY, Milanesi A. Acute Hyperglycemia Due to Topical Corticosteroid Administration. *Case Rep Endocrinol*. 2019;2019:6058076.
- Habif TP. *Clinical Dermatology E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2015. 1089 p.
- Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Delaporte E, D'Incan M, Dreno B, et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol*. 2009 Jul;129(7):1681–7.
- Lax SJ, Harvey J, Axon E, Howells L, Santer M, Ridd MJ, et al. Strategies for using topical corticosteroids in children and adults with eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Mar 11;3(3):CD013356.
- Stamou MI, Colling C, Dichtel LE. Adrenal aging and its effects on the stress response and immunosenescence. *Maturitas*. 2023 Feb;168:13–9.
- Allan S, Brett MD. Glucocorticoid-Induced Adrenal Insufficiency: A New Guideline. *NEJM J Watch* [Internet]. 2024 Jul 18 [cited 2024 Aug 30];2024. Available from: <https://www.jwatch.org/NA57722/2024/07/18/glucocorticoid-induced-adrenal-insufficiency-new-guideline>
- Anstead GM. Steroids, retinoids, and wound healing. *Adv Wound Care J Prev Heal*. 1998 Oct;11(6):277–85.
- Wang AS, Armstrong EJ, Armstrong AW. Corticosteroids and wound healing: clinical considerations in the perioperative period. *Am J Surg*. 2013 Sep 1;206(3):410–7.
- Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 2013 Aug 15;9(1):30.
- Moghadam-Kia S, Werth VP. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. *Int J Dermatol*. 2010 Mar;49(3):239–48.
- The Pathogenesis of Nontraumatic Osteonecrosis - Seamon - 2012 - Arthritis - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2024 Aug 31]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2012/601763>
- Abeles M, Urman JD, Rothfield NF. Aseptic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. Relationship to corticosteroid therapy. *Arch Intern Med*. 1978 May;138(5):750–4.
- Incidence and risk factors for corticosteroid-induced lipodystrophy: A prospective study - ScienceDirect [Internet]. [cited 2024 Sep 2]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S019096220700775X>
- Severe adverse cardiovascular effects of pulse steroid therapy: Is continuous cardiac monitoring necessary? - ScienceDirect [Internet]. [cited 2024 Sep 2]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962208815083>
- Saag KG. Short-term and Long-term Safety of Glucocorticoids in Rheumatoid Arthritis. | *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* | EBSCOhost [Internet]. 2012 [cited 2024 Sep 2]. p. S21. Available from: <https://openurl.ebsco.com/contentitem/gcd:83916607?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:gcd:83916607>
- Minden SL, Orav J, Schildkraut JJ. Hypomanic reactions to ACTH and prednisone treatment for multiple sclerosis. *Neurology*. 1988 Oct;38(10):1631–1631.
- Urban RC, Cotlier E. Corticosteroid-induced cataracts. *Surv Ophthalmol*. 1986 Sep 1;31(2):102–10.

35. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of Vaccines and Immune Globulins in Persons with Altered Immunocompetence [Internet]. [cited 2024 Sep 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00023141.htm>
36. Part 4: Biological Products (Vaccines & Immune Globulins) [Internet]. [cited 2024 Sep 2]. Available from: <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/communicable-disease-control-manual/immunization/biological-products>
37. British Association of Dermatologists [Internet]. [cited 2024 Sep 4]. Available from: <https://www.bad.org.uk/pils/immunisation-advice-for-people-on-immune-suppressing-medicines/>
38. Immunization Manual [Internet]. [cited 2024 Sep 4]. Available from: <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/communicable-disease-control-manual/immunization>

Geriatrik Popülasyonda Topikal ve Sistemik Retinoidler

Merve Akbay, Sevilay Ertürk

ÖZET

Retinoidler, retinoik asit reseptörlerine bağlanarak hücrelerin çoğalmasını ve değişimini aktive eden moleküller olarak tanımlanır. Vücutta üretilmediğinden, dışarıdan besinlerle vücuda alınması gerekir. Retinoidlerin doğal ve sentetik formları bulunur. Topikal ve sistemik retinoidler geriatrik dermatolojide pek çok hastalıkta kullanılmaktadır. Literatürde 65 yaş üstü geriatrik popülasyonda retinoidlerin kullanımı, etkinliği ve yan etkileriyle ilgili fazla çalışma ve veri bulunmamaktadır. Topikal retinoik asitlerin 65 yaş ve üzeri hastalarda daha fazla tahrişe sebep olabileceği belirtilmiştir. Geriatrik popülasyonda tolerans az olduğundan sistemik retinoidlerin gençlere göre daha düşük dozlarda başlanması ve düşük dozlarda kullanılması gerekebileceği belirtilmiştir. Sistemik retinoidler için geriatrik popülasyonda özel bir doz önerisi olmamakla birlikte; geriatrik popülasyonda kullanımı, etkinliği ve yan etkileriyle ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Gençlere göre tedavi cevabının farklı olup olmadığı da tam olarak bilinmemektedir. Hastalarda doz ayarlanırken geriatrik popülasyonda hepatik, renal ve kardiyak fonksiyonların azaldığı göze alınarak mümkün olan en düşük dozlar kullanılmalıdır.

Genel Özellikleri ve Etki Mekanizması

Retinoidler A vitamininden türetilen ve A vitamini-ne yapı ve/veya işlev bakımından benzerlik gösteren

moleküllerdir. Retinoidlerin görme, kemiklerin büyümesi ve gelişmesi, üreme, hücresel iletişim ve farklılaşma, immün yanıt ve tümör supresyonu gibi pek çok önemli işlevi mevcuttur.¹

Vücutta üretilmediğinden, dışarıdan besinlerle vücuda alınması gerekir. A vitamini, insan diyetine A vitamini (retinol) ve provitamin A (karotenoidler) olmak üzere 2 formda alınır. Her iki form da karaciğerde depolanır. Keratinositler, deride A vitamini-nin çoğunu retinil esterlere dönüştürür ve depolar.² Retinoidler; hepatik sistemde metabolize edilerek, safra veya böbrek yoluyla elimine edilirler.³

Retinoidlerin doğal ve sentetik formları bulunur. Doğal formlar retinoik asit, retinil esterler, retinol ve retinaldir.⁴ Retinol dolaşımdaki ana form, retinoik asit ise esas aktif metabolittir. Retinil esterler, hayvansal kaynaklı ana depolama formu ve besin kaynağıdır. Ek besin kaynakları arasında provitamin A karotenoidler olan beta-karoten, alfa-karoten ve beta-kriptoksantin yer alır. Retinol, retinol bağlayıcı protein 4'e bağlı olarak dolaşımda bulunan baskın olan A vitamini formudur. 11-cis retinal, 9-cis retinoik asit ve all-trans retinoik asit ise A vitamininin aktif formlarıdır. 3,4-didehidroretinol (ddretinol), esteri (ddretinil ester), aldehiti (ddretinal) ve karboksilik asidi (dd-retinoik asit) ile ciltte ayrıca bulunan benzersiz bir retinoiddir.³ Birçok dermatolojik hastalığın tedavisinde kullanılan çeşitli sentetik retinoidler de geliştirilmiştir.⁴

Retinoidlere bağlanabilen iki ana sınıf reseptör vardır. Bunlar retinoid nükleer reseptörleri ve retinoid bağlayıcı proteinlerdir. Retinoid nükleer reseptörleri ise retinoik asit reseptörleri (RAR'lar) ve retinoid X reseptörlerinden (RXR) oluşmaktadır. Bunların her birinin, farklı ligand bağlanma afinitelerine sahip α , β ve γ olmak üzere üç izotipi vardır³. Retinoidler, fizyolojik etkilerinin çoğunu, nükleer reseptör ailesi olan RAR'lara ve RXR'lere bağlanarak DNA transkripsiyonu üzerinde gösterirler⁵. RAR'lar, doğal olarak oluşan iki ana A vitamini türevi olan all-trans ve 9-cis retinoik asite bağlanırken, RXR'ler yalnızca 9-cis retinoik asite bağlanır. Yalnızca RXR'lere bağlanan ligandlara reksinoidler denilmektedir³.

Retinoid bağlayıcı proteinler hidrofobik retinoidlerin sulu ortamda stabilizasyonu için gereklidir. Plazma retinol bağlayıcı protein (RBP 4), interstisyel retinol bağlayıcı protein (RBP 3) ve hücrel retinol bağlayıcı proteinler (CRBP'ler veya RBP 1, RBP 2, RBP 5 ve RBP 7) olarak ayrılabilirler³.

Sınıflandırma

Temel olarak üç kuşak retinoid vardır ancak bazı araştırmacılara göre trifaroten gibi piranon türevleri; dördüncü nesil olarak kabul edilmektedir^{3,6}. İzotretinoin (13-cis-retinoik asit), tretinoin (all-trans retinoik asit) ve alitretinoin (9-cis-retinoik asit) birinci kuşak retinoidlerdir. Asitretin ve etretinat; keratinizasyon bozuklukları ve psoriasisde etkili bulunan ikinci kuşak retinoidlerdir¹. RAR ve RXR'lerin keşfi

ile spesifik retinoid reseptörlerine bağlanma özellikleriyle geliştirilmiş beksaroten, tazaroten ve adapalen ise üçüncü kuşak retinoidlerdir⁵.

Topikal Retinoidler

Retinol (A vitamini) deride normal keratinizasyon için gerekli bir bileşiktir. Retinoidler, foliküler epitelial dönüşümü artırarak ve korneositlerin dökülmesini hızlandırarak, olgun komedonların atılmasına ve mikrokomedon oluşumunun baskılanmasına yol açarak aknedeki anormal deskuamasyonu normalleştirir². Komedolitik etkisi vardır. Kan akımını artırır, bozulmuş keratinizasyonu düzeltir, mitotik hızı artırır, hücre olgunlaşmasını düzenler, granüler tabakayı kalınlaştırır, parakeratozu normale çevirirler. Keratolitik etkisi vardır, keratinositlerin ürettiği kolejanızı inhibe eder⁷.

Literatürde 65 yaş üstü geriatrik popülasyonda topikal retinoidlerin kullanımı, etkinliği ve yan etkileriyle ilgili fazla çalışma ve veri bulunmamaktadır.

Endikasyonlar

Topikal retinoidlerin onaylanmış endikasyonları arasında akne vulgaris, psoriasis, fotoyaşlanma, kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL) ve Kaposi sarkomu yer alır. Ayrıca keratozis pilaris ve hiperpigmentasyon gibi durumlarda da endikasyon dışı olarak kullanılırlar².

Yan Etkiler

Retinoid reaksiyonu veya retinoid dermatiti olarak da bilinen cilt kuruluğu, soyulma, kaşıntı ve eritemle seyreden cilt iritasyonuna neden olabilirler³. Özellikle beksaroten ve alitretinoinde iritasyon çok daha fazla olmaktadır⁷. Adapalen ise en iyi tolerans/güvenlik profiline sahip retinoiddir. Çalışmalarda topikal retinoidlerle ilişkili iritasyonun tipik olarak ilk 1-2 hafta içinde ortaya çıktığı, daha sonra azaldığı gösterilmiştir⁸. Bu nedenle tedaviye en düşük doz ve uygulama sıklığıyla başlanarak tolerans geliştikçe tedavi yoğunluğunun artırılması önerilir.

Hastalar nemlendiriciler ve güneş koruyucuların kullanımı konusunda da eğitilmelidir. Birçok hasta, tedavi sırasında güneş ışığına toleransının azaldığını bildirmektedir. Ayrıca ultraviyole (UV), ciltteki retinoid reseptörlerinin ekspresyonunu azaltarak tedavi etkinliğini azaltmaktadır³.

Yaygın olmayan yan etkiler arasında geçici hipo veya hiperpigmentasyon, psoriasisin koebnerizasyo-

Tablo 1. Retinoid Sınıflandırması⁶

KUŞAK	KİMYASAL YAPI	ÜYELER
Birinci Kuşak	Non-Aromatik	Retinol Retinaldehit Tretinoin İsotretinoin Alitretinoin
İkinci Kuşak	Mono- Aromatik	Etretinat Asitretin
Üçüncü Kuşak	Poli-Aromatik	Adapalen Tazaroten Beksaroten
Dördüncü Kuşak	Piranon	Seletinoid G Trifaroten

Tablo 2. Topikal Retinoid Endikasyonları^{1,5}

FDA Onaylı Endikasyonlar ve Ajanlar	Endikasyon Dışı Kullanımlar
Psoriasis (tazaroten)	Aktinik lentigo
Foto yaşlanma (tretinoin, tazaroten)	Aktinik keratoz
KTHL (beksaroten)	Verruka
Akne vulgaris (tretinoin, adapalen, tazaroten)	Premalign oral lezyonlar
Kaposi sarkomu (alitretinoin)	Rozase
	Melazma
	Hipertrofik skar, keloid
	Akne izleri
	Stria
	Liken planus
	Darier hastalığı
	Yara iyileşmesi
	Alopesi areata
	Granüler parakeratoz
	Akantozis nigrikans
	Keratozis pilaris
	Kortikosteroidle indüklenen atrofi
	İktiyozis gibi kornifikasyon bozuklukları
	Deri kanseri tedavisi ve önlenmesi (Bazal hücreli karsinom, kseroderma pigmentozum)

nu (özellikle tazaroten ile), alerjik kontakt dermatit ve ektopion yer almaktadır⁵.

Kontrendikasyonlar

Hamilelik ve emzirme döneminde topikal retinoidlerden kaçınılmalıdır. Topikal tretinoin ve adapalen C kategorisi, tazaroten ise X kategorisindedir^{2,5}.

İrritan topikal ajanların eş zamanlı kullanımından da kaçınılmalıdır⁵.

Topikal Retinoid Ajanları

Tretinoin (All-trans retinoik asit):

Geliştirilen ilk topikal retinoiddir. Tretinoin Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylı olarak akne vulgaris ve fotoyaşlanma tedavisinde endikedir. Özellikle fotoyaşlanma için resmi endikasyona sahip tek ajandır². Komedolitik etkilidir ayrıca ince kırışıklık, benekli hiperpigmentasyon ve

fasyal derinin pürüzsüzlüğü üzerinde palyatif etkileri vardır. Endikasyon dışı olarak aktinik keratozlar, hiperpigmentasyon (melazma, solar lentijinler), hiperkeratotik bozukluklar, yara iyileşmesini artırmak, erken çatlaklar ve abdominal striaları tedavi etmek için kullanılmaktadır⁹. Verruka, molluskum ve lökoplaki gibi prekanseröz lezyonlar için de kullanılmaktadır⁷.

Krem ve jel gibi farklı formülasyonları vardır. Tretinoin, daha uygun maliyetli retinoidlerdendir ancak biraz daha iritandır ve diğer retinoidlere göre ışığa daha duyarlıdır. Ancak geliştirilen mikrosfer teknoloji ile bu durumlar iyileştirilmiştir. Akne tedavisi ile kullanılan kombine formları da bulunmaktadır.²

Aktinik keratoz prevalansı yaşla artan, skumöz hücreli karsinoma progrese olabilen bir lezyondur. Toplam 1265 aktinik keratoz hastası için 31 merkezde yapılan çift-kör çalışmalarının analizinde, kontrole kıyasla tretinoinle tedavi edilen lezyonlarda anlamlı

azalmalar bulunmuştur¹⁰. Başka bir randomize kontrollü çalışmada ise bir yıldan uzun bir süre günlük %0,1 tretinoinin topikal uygulamasının, skuamöz hücreli karsinom riskinin azalması üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir³.

Tretinoin %0,02 krem ile yapılan bir çalışmada 65-71 yaşları arasındaki hastalar, 65 yaşın altındaki hastalarla karşılaştırıldığında ince kırışıklıklarda iyileşme açısından anlamlı bir fark göstermemiştir. Tretinoin krem ile 65 yaş ve üzeri hastalarda biraz daha fazla tahriş görülebileceği belirtilmiştir. Çalışmalarda tretinoin %0,02 kremin 71 yaşın üzerindeki bireylerde güvenliği ve etkinliği ise belirlenmemiştir^{11,12}.

İsotretinoin (13-cis-retinoik asit)

Akne vulgaris tedavisinde kullanılmaktadır. Topikal izotretinoin etki mekanizması, izotretinoinin tretinoine intraepitelyal izomerizasyonu nedeniyle topikal tretinoine benzerdir. Oral izotretinoinin aksine, topikal izotretinoin muhtemelen tretinoinden biraz daha az etkilidir⁵.

Alitretinoin (9-cis retinoik asit)

AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomunun (KS) tedavisi için endikedir. AIDS ilişkili olmayan kaposi sarkomu, foto yaşlanma ve el egzemalarında da endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır.

Alitretinoinin sistemik emilimi klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Alitretinoin uygulayan bireylerde ilacın plazma düzeyleri tedavi görmeyen bireylerdekine benzer bulunmuştur. Bu da sistemik absorpsiyonun minimum düzeyde olduğunu düşündürmüştür⁹.

Adapalen

Başlıca akne tedavisinde kullanılmaktadır. Hiperpigmentasyon ve aktinik keratoz için de endikasyon dışı olarak kullanılmıştır.⁹ Randomize bir deneyde %0,1 ve %0,3 adapalen jeli ile tedavi edilen hastalar ortalama aktinik keratoz sayısında sırasıyla 0,5 ve 2,5 oranında bir azalma saptanmıştır.¹⁰

Tazaroten

Tazaroten psoriasis tedavisinde kullanılan ilk topikal retinoid olup, 2000 yılında onaylanmıştır. Akne ve fotoyaşlanmada da kullanılmaktadır⁹. Tazaroten, tazarotenik asite hidrolize olan sentetik bir asetilenik retinoiddir. Tazarotenik asitin diğer retinoidlerden farkı, epidermiste eksprese edilen retinoik asit reseptörleri (RAR) - γ ve - β için seçici bir afiniteye sahip olmasıdır. İn vitro deneylere göre RAR- α üzerinde daha az etki gösterir. Retinoid X reseptörleri üzerinde ise hiçbir etkisi yoktur. Tazarotenin RAR'lere bağlanmasıyla stratum korneum tabakasının yapısı değişir, bariyer fonksiyonları bozularak inflamatuvar sitokinler salınır. Bu nedenle irritasyon yan etkisi görülebilmektedir¹³.

Tazaroten bazal hücreli karsinom tedavisi için de önerilmiştir. Bir çalışmada, 154 küçük süperfisyal ve nodüler bazal hücreli karsinomu olan hastaya %0,1 tazaroten jel günlük olarak uygulanmıştır. 24 haftalık tedaviyle %71'i anlamlı klinik ve dermoskopik gerileme göstermiştir. Bu çalışmada yaşları 41-91 arasında değişen (ort. 69,6 \pm 12,6) 109 hasta yer almaktadır. Çalışmada cinsiyet ve yaşın regresyonu etkilemediği de saptanmıştır¹⁴.

Akne tedavisine yönelik 65 yaş ve üzeri hastalarda test edilmemiştir. Ancak plak psoriasis hastalarında tazaroten krem kullanımıyla ilgili klinik deneylerdeki toplam denek sayısından 120'si 65 yaşın üzerinde olduğu belirtilmiştir. Bu denekler ile genç denekler arasında güvenlik veya etkinlik açısından genel bir fark gözlenmemiştir. Ancak bazı yaşlı bireylerde daha fazla duyarlılık olabileceği saptanmıştır¹⁵.

Yüzdeki ince kırışıklık, benekli hiper/hipopigmentasyon ve yüz lentijinleriyle ilişkili çalışmalarda, 1131 hastadan 44 erkek ve 180 kadın 65 yaşın üzerinde olduğu belirtilmiştir. Bu hastalar ile genç hastalar arasında güvenlik veya etkililik açısından genel bir fark gözlenmemiştir. Diğer klinik çalışmalar da, yaşlılar ve gençler arasındaki yanıtlarda farklılıklar gözlenmediği ifade edilmiştir¹⁶.

Yüzdeki ince kırışıklık, benekli hiper/hipopigmentasyon ve yüz lentijinleriyle ilişkili çalışmalarda, 1131 hastadan 44 erkek ve 180 kadın 65 yaşın üzerinde olduğu belirtilmiştir. Bu hastalar ile genç hastalar arasında güvenlik veya etkililik açısından genel bir fark gözlenmemiştir. Diğer klinik çalışmalar da, yaşlılar ve gençler arasındaki yanıtlarda farklılıklar gözlenmediği ifade edilmiştir¹⁶.

Beksaroten

Retinoid X reseptörü için seçici bir retinoid olan beksaroten, kutanöz T hücreli lenfoma tedavisinde endikedir. Beksaroten, RXR'ye bağlanarak onları aktive eder, hücre döngüsünün G1, G2 ve M fazlarının inhibisyonuna yol açarak proliferasyonu azaltır ve apoptozu artırır².

Topikal beksaroten %1'lik jel formülasyonundadır. Diğer topikal tedavilere dirençli erken evre KTHL'da kullanılmaktadır. FDA, jelin ilk hafta günde bir kez, daha sonra iyi tolere edildiği takdirde daha sık (günde dört defaya kadar) uygulanmasını önermiştir³.

Beksaroten jel ile yapılan klinik çalışmalarda, KTHL hastalarının %38'i 65 yaş ve üzerinde olduğu

belirtilmiştir. Çalışmalarda 65 yaş ve üzeri hastalar ile daha genç hastalar arasında güvenlik açısından genel bir fark gözlenmemiştir ancak bazı yaşlı bireylerin beksaroten jele karşı daha fazla duyarlı olduğu saptanmıştır¹⁷.

Sistemik Retinoidler

Retinoidler hücrel büyüme, farklılaşmayı ve morfogenez etkiler. Tümör oluşumunu ve malign hücre büyümesini inhibe eder. Korneosit kohezyonunu, sebum üretimini, sebosit proliferasyonunu azaltır. Anti enflamatuvar ve immün modülatör etkileri vardır. T hücre aktivitesini arttırarak hücrel ve humoral immunitiyi uyarırlar¹.

Yan Etkileri

Sistemik retinoidlerin mukokutanöz, oküler ve sistemik pek çok yan etkisi bulunmaktadır. Retinoidlerin yan etkileri Tablo 4'te belirtilmiştir.

Sistemik Tedavi Ajanları

Asitretin

Asitretin, psoriasis ve keratinizasyon bozuklukları gibi çeşitli dermatolojik hastalıklarının tedavisinde sıklıkla kullanılan sistemik bir retinoiddir. İmmün sistemi düzenler ve keratinosit proliferasyonunu azaltır. Psoriasisite asitretin kullanımının diğer sistemik tedavilere kıyasla en büyük avantajlarından biri, immünsupresif olmamasıdır. Bu nedenle yaşlı nüfus

Tablo 3. Sistemik Retinoid Endikasyonları^{5,18}

FDA Onaylı Endikasyonlar ve Ajanlar	Endikasyon Dışı Kullanımlar
Psoriasis (Asitretin)	Rozase
KTHL (Beksaroten)	İktiyoz
Akne (Isotretinoin)	Hidradenitis süpürativa
	Pitriyazis rubra pilaris
	Darier hastalığı
	Kseroderma pigmentozum
	Keratoderma
	Papillon-Lefevre sendromu
	Epidermodisplazya verrüsiformis
	Nevoid bazal hücre karsinomu
	Lökoplaki
	Skuamöz hücreli karsinom
	Bazal hücreli karsinom
	Sebase hiperplazi
	Kaposi sarkomu
	Keratoakantom
	Langerhans hücreli histiyositoz
	Epitelyal prekanseröz lezyonlar
	Likenoid hastalıklar
	Sarkoidoz
	Lupus ve diğer otoimmün hastalıklar
	Sikatrisyel alopesiler
	Subkorneal püstüler dermatoz

Tablo 5. Sistemik Retinoidlerin Yan Etkileri⁵

Akut yan etkiler	Mukokutanöz	Keilit
		Kaşıntıyla birlikte kuruluk
Mukozalarda kuruluk: oral mukoza, burun mukozası (burun kanamaları), göz		
Retinoid dermatiti		
Fotosensivite		
Tırnak fragilitesi, yumuşama, onikoliz, paronişi		
Deri fragilitesi		
Palmoplantar soyulmalar		
Granülasyon dokusu (pyojenik granülom benzeri oluşumlar)		
İntertrijinöz bölgelerde erozyonlar		
Yüz terlemesi		
El ve ayaklarda yapışkanlık hissi		
Telogen effluvium, saçlarda incelme		
Staphylococcus aureus enfeksiyonu		
Oküler	Kseroftalmi	
	Blefarokonjunktivit	
	Keratit, fotofobi, korneal ülserasyon, bulanık görüş	
	Gece görüşünün azalması	
Sistemik	Artralji	
	Miyalji	
	Baş ağrısı, nadiren psödötümör serebri	
	Anoreksi, diare, bulantı, karın ağrısı	
	Toksik hepatit (nadir)	
	Depresyon, intihar düşünceleri (nadir ve tartışmalı)	
	Yorgunluk, letarji, iritabilite	
	Hipotiroidizm (beksaroten ile)	
	Hipertrigliseridemiye sekonder pankreatit gelişimi (nadir)	
Hiperürisemiye sekonder gut gelişimi		
Laboratuar	Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme (Genelde geçici ve az düzeyde görülür): AST, ALT, alkalen fosfataz, LDH, bilirubin	
	Hiperlipidemi: Hipertrigliseridemi; kolesterol, VLDL ve LDL değerlerinde yükselme; HDL'de düşme	
	Serbest tiroksin (T4) 'te düşme (beksaroten ile)	
	Hiperkalsemi	
	Trombositopeni, trombositoz	

Tablo 5. Sistemik Retinoidlerin Yan Etkileri⁵ (devam)

Kronik Yan Etkiler	Mukokutanöz	Göz kuruluğu, korneal opasitler(nadir)
	Sistemik	Uzun kemiklerde osteoporotik değişiklikler (nadir, uzun süreli etretinat kullanımına bağlı)
		DISH sendromu benzeri kemik değişiklikleri: Özellikle vertebrada osteofit ve kemik köprüsü oluşumu (akne dozajlarında klinik olarak nadiren anlamlıdır). Anterior> posterior spinal ligament kalsifikasyonu. Ekstraspinal ligament ve tendon kalsifikasyonu.
		Miyopati
		Prematür epifiz kapanması
		Periosteal kalınlaşma

için uygundur^{10,19}. Teratojenitesi nedeniyle genç hastalarda kullanımı sınırlı olan asitretin, geriatrik hastalarda rahatlıkla kullanılabilir¹⁹.

Asitretinin psoriasisde istenilen etkiye ulaşması birkaç hafta sürebilir. Plak tip psoriasisde Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PASI) 75 yanıtının sağlanması diğer sistemik tedavilere göre daha düşük olabilir. Yanıt genellikle doza bağımlıdır¹⁹. Asitretin tedavisinde verilecek doz hastaya göre ayarlanmalıdır. Tedavide istenilen yanıtı ulaşmak birkaç hafta sürebileceğinden, maksimum yanıtı ulaşmak için daha uzun süre beklemek gereklidir²⁰. 2012 yılında asitretinin doz aralığını belirlemek için yapılan randomize, çift kör bir çalışmada, tarama yapılan hastalar günlük 25, 35 ve 50 mg ile tedavi edilip PASI skorlarındaki değişiklikler kaydedilmiştir. Hastalarda 12 haftalık tedaviden sonra PASI skorlarında sırasıyla %54, %76 ve %54 PASI azalma izlenmiştir²¹. Yaşlı hastalarda psoriasisde sistemik tedavilerin etkinliği ve güvenliğini inceleyen 12 haftalık başka bir çalışmada, ortalama 0.38 mg/kg asitretin ile tedavi edilen hastaların %27'sinin PASI 75 yanıtına ulaştığı gözlenmiştir²⁰.

Asitretin, melanom dışı deri kanserleri için kemoprevansiyon olarak kullanılır. Psoriasis hastalığıyla birlikte melanom dışı deri kanseri öyküsü bulunan geriatrik hastalarda asitretin kullanımı ekstra fayda sağlayabilir. PASI 75'e ulaşmada diğer sistemik ve yeni biyolojik ajanlara kıyasla etkinliği eksik olsa da ilaç etkileşimleri veya komorbiditeler nedeniyle başka sistemik tedavilerin kullanılması uygun olmayan hastalarda rahatlatma sağlayabilir¹⁹.

Normalde erişkin hastalarda kronik plak psoriasis için önerilen başlangıç dozu günde bir kez 25-30 mg veya 0.5 mg/kg olup, klinik yanıt ve yan

etkilere göre 2-4 hafta sonra doz ayarlaması yapılır. Başlangıçta plak psoriasis alevlenmesi görülebilir, ancak iyileşme genellikle 4 hafta içinde belirginleşir. Optimal yanıtı ulaşmak 3 aydan fazla sürebilir²². Geriatrik popülasyon için özel bir doz önerisi yoktur. Asitretinin 65 yaş üstü geriatrik popülasyonda kullanımı, etkinliği ve yan etkileriyle ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Gençlere göre tedavi cevabının farklı olup olmadığı da tam bilinmemektedir. Hastalarda doz ayarlanırken geriatrik popülasyonda hepatik, renal ve kardiyak fonksiyonların azaldığı göze alınarak mümkün olan en düşük dozlar kullanılmalıdır. Yine yaşlılarda gençlere göre asitretin plazma konsantrasyonu 2 kat daha fazla olmasına rağmen eliminasyon yarı ömrü aynıdır. Bu nedenle dikkatli olunmalıdır²³.

Asitretinin yan etkileri arasında mukokutanöz irritasyon, artmış karaciğer enzimleri ve serum trigliseridleri görülür. En sık advers etkiler keilit, cilt kuruluğu ve deskuamasyonu, kaşıntı, rinit ve saç dökülmesi yer alır. Kaşıntı dışında bu yan etkilerin hepsi doza bağımlıdır. Konjunktivit de sıklıkla görülür bu nedenle kontakt lens kullanan hastalar gözlük kullanmaya teşvik edilmelidir¹⁹. Asitretinin cilt kurutma etkilerine zaten kseroz geliştirme eğiliminde olan yaşlı hastalarda özellikle dikkat edilmelidir¹⁰. Geriatrik popülasyonda tolerans zor olduğundan daha düşük dozlarda kullanılması ve başlangıçta düşük dozda başlanması gerekebilir²⁴. İki 24 haftalık randomize çift kör çalışmanın retrospektif analizinde, 25 mg/gün dozunda asitretin verilen hastaların %57'sinde keilit görülürken, 50 mg/gün verilen hastalarda bu oran %77 olarak kaydedilmiştir. En sık görülen ikinci yan etki deskuamasyondur. Düşük doz verilen hastalarının %25'inde, yüksek doz kul-

lanalarda ise %47'sinde izlenmiştir²⁵. Yaşlı psoriasis hastalarda 12 hafta süre ile yapılan bir çalışmada, ortalama 0.38 mg/kg dozunda tedavi edilen 62 hastadan dördünde kseroz ve birinde ise alopesi gözlenmiştir²⁰.

Oral retinoidler hücre olgunlaşmasını ve farklılaşmasını artırarak neoplazmi engelleyebilir ancak kardiyovasküler olayları azaltma yeteneği henüz kanıtlanmamıştır. Trigliserid ve kolesterolde yükselme eğilimleri, koroner hastalık riski taşıyan hastalar için tehlikeli olabilir. Asitretin kullanımına bağlı sekonder hipertrigliseridemi genellikle yıllar alır, bu nedenle kısa süreli asitretin kullanımı yaşlı popülasyonda güvenlidir¹⁰. Asitretin tedavisine sekonder hiperlipidemi, geriatric popülasyonda özellikle daha önceden hiperlipidemisi olanlarda ek risk oluşturduğundan dikkat edilmelidir. Asitretin klinik denemeleri sırasında, 10-75 mg/gün dozu verilen hastaların %66'sında trigliserid seviyelerinde 20 mg/dL'den fazla artış gözlenirken, hastaların %33'ünde kolesterol seviyelerinde %100'den fazla yükselme kaydedilmiştir²⁶. Geriatric hastalarda asitretin tedavisi üzerine yapılan bir çalışmada, 0.38 mg/kg dozunda 12 haftalık tedavi verilen 62 hastadan 6'sında serum trigliseridlerinin arttığı bildirilmiştir²⁰. Hipertrigliseridemi gelişen hastalarda Avrupa S3 kılavuzlarının önerisi doğrultusunda tedaviyi sonlandırmak yerine, trigliserid seviyeleri 5 mmol/L'nin üzerine çıkan hastalarda lipid düzenleyici ilaçlar kullanmadan önce diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri yapılması önerilmelidir²⁷.

Asitretin kullanan hastaların üçte birinde serum karaciğer enzim seviyelerinde artış görülebilir²⁶. Bu değişiklikler sıklıkla geçicidir. Tedavinin dozu azaldığında veya sonlandırıldığında sıklıkla normale döner²⁸. İki yıl boyunca asitretin tedavisi verilen 128 hastayı içeren bir çalışmada, serum karaciğer enzim seviyelerinde artış görülen hastalarda yapılan karaciğer biyopsilerinde asitretin kullanımının anlamlı değişikliklere yol açmadığı görülmüştür. Yine de karaciğer hasarı riski taşıyan hastalarda serum karaciğer enzim seviyelerinin takip edilmesi önerilmektedir²⁷. Asitretin tedavisi sırasında alkol kullanımı, asitretinin etretinata dönüşmesine neden olabilir. Bu durum kronik aktif hepatitle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle tedavisi sırasında alkol kullanımı hastaya yasaklanmalıdır^{19,26}. Karaciğer fonksiyon bozukluğu veya alkolizm öyküsü olan yaşlı hastalarda asitretin kullanırken dikkatli olunmalıdır²⁷.

Asitretinde, diğer sistemik psoriasis tedavilerine oranla daha az ilaç etkileşimi bildirilmiştir. Asitretin

kullanırken dikkat edilmesi gereken birkaç husus mevcuttur. Asitretin kullanırken hipervitaminozise neden olabileceğinden diyet ve takviyeler yoluyla aşırı A vitamini tüketiminden kaçınmaları diğer popülasyonlarda olduğu gibi yaşlı hastalarda da önemlidir. Tetrasiklin grubu ilaçlar fotosensitivite artışına neden olabilir, ayrıca psödötümör serebri riski nedeniyle de birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır. Metotreksat ile kombinasyon hepatotoksisite riskinin artması nedeniyle tercih edilmez. Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan bireylerde asitretin kullanımı kontrendikedir¹⁹.

Gebelik ve emzirmede, kontrolsüz şiddetli hiperlipidemisi olanlarda, retinoid ve yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu, ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu, alkol bağımlılığı, pankreatit öyküsü, diyabet, obezite, hiperlipidemi, arterioskleroz, kontakt lens kullananlar, ciddi retina hastalıkları ve psikiyatrik hastalık öyküsü ve geçmişi olanlarda ekstra dikkatli olunmalıdır²².

Beksaroten

1999 yılında FDA tarafından KTHL tedavisi için onaylanmış, RXR'nin α , β , γ alt tiplerine seçici olarak bağlanan üçüncü nesil bir retinoiddir. Beksaroten tedavisine yanıt evreye göre değişmektedir. Evre I-IIA'nın yanıt oranı 300 mg/m²'de %54 ve daha yüksek dozlarda %67; evre IIIB-IVB'nin yanıt oranı 300 mg/m²'de %48 ve daha yüksek dozlarda %55 olarak saptanmıştır¹⁹.

KTHL'da kullanımı için beksarotenin onaylanması iki adet faz II-III çalışmasına dayanmaktadır. Bu denemelerdeki klinik yanıtlar doza bağlı olduğu görülmüştür¹⁹. Beksarotenin hem monoterapi hem de kombinasyon tedavisinde dirençli erken evre KTHL için etkili ve güvenli bir tedavi olduğu da gösterilmiştir. Dikkatli takip gerektirir. Dozaj vücut yüzey alanına dayanmaktadır²². Beksaroten oral 75 mg kapsül olarak piyasada bulunmaktadır. Başlangıç dozu 300 mg/m²/gündür. Klinik yanıt ve yan etkiler takip edilerek doz 650 mg/m²/gün'e artırılabilir²⁹. Bazı kılavuzlar daha düşük dozlarda 150 mg/m²/gün başlanarak toksisite ve laboratuvar tetkik sonuçlarına göre 4 hafta sonra 300 mg/m²/gün dozuna yükseltilmesini de önermiştir²².

KTHL klinik çalışmalarındaki hastaların çoğunluğu 60 yaş ve üzerindedir, bu nedenle yaşlı kişilerde yaygın olarak test edilmiştir²². Beksaroten ile yapılan klinik çalışmalarda KTHL'li toplam hastaların %64'ü

60 yaş veya üzerinde, %33'ü ise 70 yaş veya üzerinde olduğu ifade edilmiştir. 70 yaş ve üzeri hastalar ile daha genç hastalar arasında güvenlik açısından genel bir farklılık gözlenmemiştir, ancak bazı yaşlı bireylerin beksarotene karşı daha fazla duyarlı olduğu saptanmıştır. Beksarotene verilen yanıtlar, herhangi bir yaş farketmeden tüm gruplarda gözlenmiştir ³⁰.

Diğer tüm retinoidler gibi beksaroten de X gebelik kategorisidir ve hipertriglisideremi ve hiperkolesterolemi gibi benzer advers olaylar görülmektedir. Beksaroten kullananların asitretin ve izotretinoin ile karşılaştırıldığında bu etkileri yaşama olasılıkları çok daha yüksektir ve yakından izlenmelidir. Doz ayarlamaları veya lipit düşürücü ajanların başlatılması gerekli olabilir. Gemfibrozil aslında hem beksaroten hem de trigliserit düzeylerinde artışa neden olabileceğinden lipit düşürücü ajanların seçiminde dikkatli olunması tavsiye edilir. Beksarotenin ayrıca benzersiz bazı yan etkileri de vardır. Beksaroten alan neredeyse tüm hastalarda tiroid hormonu takviyesi gerektiren hipotiroidizm gelişir. Pek çok hastada genellikle tedavinin 1-2 ayında ortaya çıkan, doza bağlı fakat geri dönüşümlü lökopeni görülebilir ¹⁹.

Beksaroten pankreatit öyküsü, hipervitaminoz A, kontrolsüz hiperlipidemi, kontrolsüz tiroid hastalığı, gebelik ve emzirme, depresyonda kontrendikedir ²².

Beksaroten kullanırken takip, izotretinoin takibine benzer ancak beksaroten tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında yapılması gereken tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve serbest tiroksin (serbest T4) gibi ek laboratuvar testleri de bulunmaktadır. Beksarotene lipit yanıtı oluşuncaya kadar her 1-2 haftada bir açlık lipit paneli takibi yapılmalıdır. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, TSH, serbest T4 ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda gebelik testleri ilk 3-6 ay boyunca ayda bir ve daha sonra her 3 ayda bir yapılmalıdır ¹⁹. Lipid düşürücü ilaçlara beksaroten tedavisinden bir hafta önce başlanmalı ve tedavi boyunca lipitlerin düzenli olarak izlenmesiyle devam edilmelidir. Beksaroten tedavisinin 1. gününde tiroksin takviyesine başlanmalı ve doz tiroid hormon düzeylerine göre ayarlanmalıdır ²².

Alitretinoin

Alitretinoin, güçlü topikal kortikosteroidlere yanıt vermeyen ciddi kronik el egzaması olan hastalarda kullanılmak üzere Avrupa Birliği'nde onaylanan ilk sistemik tedavidir. Alitretinoin genel olarak iyi tolere edilmektedir, yan etkilerin çoğu geri dönüşümlü, doza bağımlı ve hafif veya orta şiddettedir. Önerilen

alitretinoin dozu günde bir kez 10 veya 30 mg'dır, önerilen başlangıç dozu günde bir kez 30 mg'dır. Etkinlik ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak dozaj ayarlamaları gerekebilir. 65 yaş üstü hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir ³¹.

İsotretinoin

Sistemik isotretinoin tedavisi orta ve şiddetli akne vulgaris ve diğer şiddetli akne tiplerinde 1980'li yıllardan itibaren sıklıkla kullanılmaktadır. Primer kullanım alanları şiddetli papülopüstüler, nodüler, tedaviye dirençli akne, akne konglabata, akne fulminanştır ³². Akne vulgaris tedavisinde topikal ve sistemik antibiyotik tedavilerine cevap alınamayan hastalarda kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır ³³. Akne dışında hidradenitis süpürativa, rozase, folikülit, saçlı derinin dissekan selüliti, seboreik dermatit, keratinizasyon bozuklukları, deri yaşlanması, nöroblastom, pityriazis rubra pilaris, liken planus, inflamatuar cilt hastalıkları, genodermatozlar, sarkoidoz, granüloma fasiyale, kollajen doku hastalıkları, verruka vulgaris gibi çok sayıda hastalıkta, non-melanoma cilt kanserinin kemoprevansiyonunda endikasyon dışı kullanılmaktadır ⁵.

İsotretinoin, akne tedavisinde oldukça etkili bir seçenektir. Sebace bezlerin boyutunu küçültüp, sebum salgısını düşürür, hücre proliferasyonunu düzenler ve keratinizasyonu azaltarak çalışır. İsotretinoin, Cutibacterium acnes sayısında azalmaya neden olur. Monositlerde TLR-2 ekspresyonunu azaltarak, inflamatuar sitokin yanıtını en aza indirir. Antineoplastik özelliklere sahiptir, bu da onu çeşitli cilt hastalıkları için değerli bir tedavi seçeneği yapar ³⁴.

İsotretinoinin geleneksel dozu, günde 0.5-1 mg/kg olup, standart kümülatif doz 120-150 mg/kg/kürdür. Akne tedavisinde hasta yönetimi, farklı kılavuzlar ve görüşlere göre değişebilir. Avrupa kılavuzları günlük 0.3-0.5 mg/kg dozunu önerirken, ABD kılavuzları günde 1 mg/kg'ya kadar önermektedir. Avrupa kılavuzları minimum tedavi süresini altı ay olarak önermektedir ³⁵. İsotretinoin tedavisi, 0.5 mg/kg dozu ile başlamalı; eğer hasta iyi tolere ederse, miktar 1 mg/kg'a çıkarılmalı, ancak yan etkiler tolere edilemezse, düşük doz veya aralıklı tedavi kullanılabilir ³⁶. Tedavi süresi, klinik yanıt ve yan etkilere göre ayarlanabilen günlük doza bağlı olarak yaklaşık 4-6 aydır ³⁷.

İsotretinoin tedavisi sonrası uzun dönemde özellikle genç hastalarda, yaşlı hastalara göre daha fazla nüks gözlenmektedir ³⁸. İsotretinoin tedavisi, hasta-

ların %61'inde akneyi tamamen temizler. Tedaviden sonraki ilk 18 ay içinde hastaların %39'unda nöks eder ve %23'ü ek bir isotretinoin kürüne ihtiyaç duyar³⁹. Tedaviden sonra beş yıl boyunca takip edilen 299 hastayı içeren bir çalışma, hastaların %17'sinin iki kür, %5'inin üç kür ve %1'inin 4-5 kür tedaviye ihtiyaç duyduğunu göstermiştir. Birden fazla isotretinoin tedavisi gerektiren faktörler arasında uzun akne öyküsü, şiddetli akne, düşük doz tedavi rejimleri ve 25 yaş üstü kadınlar bulunmaktadır⁴⁰.

Geriatrik popülasyonda yaşamın altıncı ve yedinci dekadında bile akne problemi yaşayan çok az sayıda hasta vardır. Bu hastalar yaşamlarının büyük bir kısmında, 30-60 yıl tekrarlayan akne tedavilerine maruz kalmışlardır. Bugüne kadar gerçekleştirilen çalışmalarda, yaşlılarda isotretinoinin kullanımını sınırlayacak geriatrik spesifik problemler saptanmamıştır. Ancak, yaşlı hastalarda ciddi istenmeyen etkiler daha olasıdır ve bu durum, izotretinoin alan hastalarda dikkat gerektirebilir. Seukeran ve arkadaşlarının 4 yıllık takibinde sistemik isotretinoin ile takip ettiği 10 geriatrik hasta mevcuttu. Bu hastalardan birine günlük 1 mg/kg oral izotretinoin verilmiştir. Ancak bu hastanın keilit yan etkisini tolere edemediği ve hiperlipidemi geliştiği bildirilmiştir. Daha sonra takip edilen dokuz hastada 6 ay boyunca günde 0.25 mg/kg oral izotretinoin ile tedavi verilmiştir. Hastaların altısında akneler 3-4 ay içinde, diğer üçünde ise 6 ay içinde neredeyse tamamen temizlenmiştir. Hastalar hem kısa hem de uzun vadede düşük doz isotretinoine iyi yanıt verdiklerinden ve az yan etki gördüklerinden, geriatrik hastalarda genç hastalara kıyasla 0.25 mg/kg/gün daha düşük başlangıç dozu ile tedavi edilmesi ve tedavinin 6 ay boyunca sürdürülmesi önerilmiştir⁴¹.

Sistemik retinoidlerin yan etkileri Tablo 4'te belirtilmiştir. Gebelik, emzirme, kontrolsüz şiddetli hiperlipidemi, retinoidlere veya yardımcı maddelere aşırı duyarlılık isotretinoin tedavisinin kontrendikasyonlarıdır⁴².

Kaynaklar

1. Taşlı L. Retinoidler. In: Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoğraz M, Önder M, Öztürkcan S, *Dermatolojide Tedavi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2020:962-968.
2. Melika Motamedi et al. Clinician's Guide to Topical Retinoids. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2022 Jan; 26(1): 71-78
3. Samar Khalil, T. B. Retinoids: A Journey from the Molecular Structures and Mechanisms of Action to Clinical Uses in Dermatology and Adverse Effects. *Journal of Dermatological Treatment*, 2017 Dec;28(8):684-696.
4. Helen B. Everts, Eleonore-Nausica Akuaïlou. Retinoids in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Nutrients*. 2021 Jan; 13(1): 153.
5. Saurat J-H, Sorg O. Retinoids. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th. Ed. Elsevier Limited. 2018. p. 2200-2214.
6. Santhosh P, Kidangazhiathmana A. Trifarotene - The latest retinoid. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021 Sep-Oct;87(5):742-745. doi: 10.25259/IJDVL_741_20. PMID: 34245524.
7. Karaali M, Gürel MS. Dermatolojide yerel tedavi. In: Gürel MS, Aksu AE, Durdu M, Erdemir VA, Karadağ AS. *Temel Dermatoloji*. İstanbul Tıp Kitabevi. 2020. p. 1125-1126
8. Şanlı, H. and Yıldızhan, I. K. Topikal Tedaviler. *TURK-DERM - Turkish Archives of Dermatology and Venereology*. 2020; 54(1): 23-29. |
9. Wolverton, S. E. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy, Fourth Edition, Comprehensive Dermatologic Drug Therapy, Fourth Edition*. 2020.
10. Chang, A. L. S. *Advances in geriatric dermatology, Advances in Geriatric Dermatology*. January 2015.
11. Renova cream (tretinoin) [prescribing information]. *Bridgewater, NJ: Valeant Pharmaceuticals North America LLC; March 2017*
12. Renova cream (tretinoin) [prescribing information]. *Bridgewater, NJ: Bausch Health US, LLC; September 2019*.
13. Adışen E. Tazarotene. In: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N. *Tüm Yönleriyle Psoriasis*. İstanbul: Galenos Yayınevi. 2020. p. 204-210
14. Bianchi, L. et al. Topical treatment of basal cell carcinoma with tazarotene: a clinicopathological study on a large series of cases, *The British journal of dermatology*. 2004; 151(1), pp. 148-156.
15. Tazarotene cream (tazarotene)[prescribing information]. *Raleigh, NC 27609; Mayne Pharma; 2022*.
16. Tazarotene Cream 0.1% (tazarotene)[prescribing information]. *Hawthorne, NY: Taro Pharmaceuticals U.S.A.;2017*.
17. Targretin gel (bexarotene) [prescribing information]. *Buffalo, NY; Pharmaceuticals Limited Niagara; 2000*.
18. Ana Arechalde, J.H. Saurat. Retinoids: unapproved uses or indications. *Clinics in Dermatology*. 2000 Jan Feb;18(1):63-76.
19. Yamauchi P. S. *Biologic and Systemic Agents in Dermatology*. Switzerland: Springer. 2018:281-282.
20. Piaserico S, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for psoriasis in elderly patients. *Acta Derm Venereol*. 2014 May;94(3):293-7.
21. Dogra S, Jain A, Kanwar A.J. Efficacy and safety of acitretin in three fixed doses of 25, 35 and 50 mg in adult patients with severe plaque type psoriasis: a randomized, double blind, parallel group, dose ranging study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Mar;27(3):e305-11.
22. Wakelin, S. H., Maibach, H. I. and Archer, C. B. *Handbook of Systemic Drug Treatment in Dermatology: Second Edition*. 2015. doi: 10.1201/b18491.
23. Karadağ AS. Asitretin. In: Alpsoy E, Ergun T, Şendur N. *Tüm Yönleriyle Psoriasis*. İstanbul: Galenos Yayınevi. 2020. p. 257-276
24. Kakşi S. Geriatrik Dermatoloji. In: Gürel MS, Aksu AE, Durdu M, Erdemir VA, Karadağ AS. *Temel Dermatoloji*. İstanbul Tıp Kitabevi. 2020. p. 970-971
25. Pearce D and et al. Low-dose acitretin is associated with

- fewer adverse events than high-dose acitretin in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol*. 2006 Aug;142(8):1000-4.
26. Katz HI, W. J. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Sep;41(3 Pt 2):S7-S12.
 27. Nast A, G. P. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2015 Dec;29(12):2277-94.
 28. Roenigk H, C. J. Effects of acitretin on the liver. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Oct;41(4):584-8.
 29. Kılıç MP. Sistemik Tedaviler ve Takip. In: Gürel MS, Aksu AE, Durdu M, Erdemir VA, Karadağ AS. Temel Dermatoloji. İstanbul Tıp Kitabevi. 2020. p. 1096-1099
 30. Targretin (bexarotene capsule) [prescribing information]. (2020). *Bridgewater, NJ; Bausch Health US, LLC*.
 31. Blair, H. A. and Scott, L. J. Alitretinoin: A Review in Severe Chronic Hand Eczema. *Drugs*. 2016; 76: 1271–1279.
 32. Nast A, B. D. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2016 Aug;30(8):1261-8.
 33. FDA. FDA approved drug products: accutane oral capsule;. (August 24, 2023). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=018662>. . adresinden alındı.
 34. Paichitrojjana, A. P. Oral Isotretinoin and Its Uses in Dermatology: A Review . *Drug Des Devel Ther*, 2023 Aug 25;17:2573-2591.
 35. Dessinioti C, Z. C. Comparison of guidelines and consensus articles on the management of patients with acne with oral isotretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2020 Oct;34(10):2229-2240.
 36. Goulden V, C. S. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. *Br J Dermatol*. 1997 Jul;137(1):106-8.
 37. Layton, A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*. 2009 May;1(3):162-9.
 38. Azoulay L, O. D. Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case-control study. *Br J Dermatol*. 2007 Dec;157(6):1240-8.
 39. Layton AM, K. H. Isotretinoin for acne vulgaris-10 years later; a safe and successful treatment. *Br J Dermatol*, 1993 Sep;129(3):292-6.
 40. Stainforth JM, L. A. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? . *Br J Dermatol*. 1993 Sep;129(3):297-301.
 41. D C Seukeran, W. J. Acne vulgaris in the elderly: the response to low-dose isotretinoin. *Br J Dermatol*, 1998 Jul;139(1):99-101.
 42. Sarah H. Wakelin, H. I. *Handbook of Systemic Drug Treatment in Dermatology*. Boca Raton: CRC Press. 2023.

Topikal ve Sistemik Antibiyotikler

Özlem Devran Gevher, İsa An

Giriş

Antibiyotikler uzun yıllardan beri kullanılan, deri hastalıklarının tedavisinde önemli yeri olan ilaç gruplarından biridir. Penisilin keşfinden sonra yıllar içinde gerek topikal gerekse sistemik çok sayıda antibiyotik üretilmiştir.¹

Topikal Antibiyotikler

Topikal antibiyotikler, antibakteriyel ajanların lokal olarak uygulanan formlarıdır. Topikal antibiyotik kullanımı ile daha az miktarda ilaç ile uygulanan bölgede yüksek konsantrasyona ulaşmak mümkündür. Sistemik uygulamalara göre avantajları kullanım kolaylığı, yan etki potansiyelinin düşüklüğü, uyumsuzluk riskinin az olması, maliyet düşüklüğü ve bakteriyel direnç gelişim riskinin az olması sayılabilir.² Geriatrik hasta grubunda birçok hastalık birlikte bulunmakta ve buna bağlı olarak çoklu ilaç kullanımı görülmektedir bu nedenle yaşlı hastalarda topikal ilaçların kullanımı daha güvenlidir.³

Deri hastalıklarında kullanım endikasyonları; bakteriyel enfeksiyonlar, yara ve yanık tedavisi, akne, rozase, hidradenitis suppurativa, girişimsel tedaviler ile ekzemalar, ülserler gibi sekonder olarak enfekte olan dermatolojik hastalıklardır.⁴ Topikal antibiyotik kullanımına bağlı olarak alerjik reaksiyonlar, direnç gelişimi gibi yan etkiler görülebilir.⁵

Hekim olarak amacımız ilaçları gerekli endikasyonda, uygun dozda yeterli süre kullanarak ve ge-

reksiz kullanımları da önleyerek akılcı yaklaşımlarla antibiyotik direncini önlemek olmalıdır.

Dermatolojide sık kullanılan topikal antibiyotikler şunlardır:

1. Mupirosin
2. Fusidik asit
3. Klindamisin
4. Tetrasiklin ve Oksitetrasiklin
5. Polimiksin
6. Neomisin ve gentamisin
7. Basitrasin
8. Eritromisin
9. Metronidazol
10. Sodyum sülfasetamid
11. Nadifloksasin
12. Nitrofurazon

1 . Mupirosin

Mupirosin, *Pseudomonas fluorescens*'den elde edilen bir fermantasyon ürünüdür ve diğer sistemik ve topikal antibiyotiklerden farklı bir yapısı vardır. Bakteriyel izolösil-tRNA sentetazın geri dönüşümlü inhibisyonu yaparak protein ve hücre duvarı sentezini engeller. Mupirosin bakterisidal etkili olup aerobik gram-pozitif koklara, özellikle *S.aureus*'a karşı oldukça etkilidir. Gram-negatif bakterilere ve anaeroblara karşı zayıf aktivite göstermektedir. Sekonder olarak enfekte olmuş lezyonların tedavisinde ve nazal stafilokok taşıyıcılığında da kullanımı mev-

cuttur.⁴ Rist ve ark. sekonder olarak enfekte olmuş ekzamalı hastaların tedavisinde günde 3 kez uygulanan mupirosin merhem ile günde 4 kez verilen oral sefalekssin tedavisini karşılaştırmışlar ve mupirosinin sefalekssin kadar etkili olduğu, onun kadar iyi tolere edildiğini ve hastalar tarafından kullanım kolaylığı açısından tercih edildiğini bildirmişlerdir.⁶ Bu nedenle geriatrik hasta grubunda polifarmasi varlığı da göz önünde bulundurulduğunda mupirosin yukarıdaki endikasyonlarda kullanımı ilaç etkileşimlerini önlemek, direnç gelişim riski de daha az olacağı için kullanımını uygundur.

Mupirosinin memeli izolösil t-RNA sentataza afinitesi çok düşük olduğundan belirgin yan etki görülmemektedir. İçerdiği profilden glikoz bazdan dolayı mukoza ve açık deriyi tahriş edebilir. Minimal allerjik kontakt dermatite neden olabilir, fototoksik etkisi yoktur. Topikal kullanıma karşı en sık bildirilen yan etkiler cilt tahrişi (yanma, batma veya ağrı) ve kaşıntıdır.⁷

2. Fusidik Asit

Fusidik asit, *Fusidium coccineum* mantarından elde edilen bir antibiyotiktir. Fusidik asit, uzama faktörü G'nin (EF-G) ribozomdan translokasyonunu önleyerek bakteriyel protein sentezinin inhibisyonu ile etki eder.⁸ Fusidik asit, *Staphylococcus* türleri ve *Corynebacterium* türleri gibi gram-pozitif bakterilere karşı etki eder. %2 sodyum fusidat içeren merhemler veya kremler, impetigo tedavisi için en sık reçete edilen topikal ajanlardan biridir. İmpetigo tedavisinde sistematik incelemelerden oluşan bir Cochrane verilerine göre, topikal mupirosin ve topikal fusidik asidin oral antibakteriyellerden eşit veya daha fazla etkili olduğuna dair sonuçlara varılmıştır. Fusidik asit ayrıca eritrazma ve pitted keratoliz tedavisinde kullanılabilir.⁹

Yapısının steroidlere benzerliği nedeniyle fusidik asit hem sağlam deriyi hem de hasarlı deriyi belirgin olarak penetre olur, bu yüzden paronishi ve yanık gibi derin enfeksiyonların tedavisinde faydalıdır. Bazı araştırmacılar topikal fusidik asit kullanımından sonra direnç oluşmadığını bildirmesine rağmen stafilokoklarda direnç oranının % 43'e ulaştığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Fusidik asidin yapısı diğer antibiyotiklerden belirgin olarak farklı olduğundan, diğer antibiyotiklerle çapraz reaksiyon oluşturma olasılığı çok düşüktür. Yan etki olarak kontakt duyarlılık bildirilmiştir.¹⁰

3. Klindamisin

Klindamisin, bakteriyel 50S ribozomal alt birimine bağlanarak protein sentezini baskılayarak etki eden eden bir linkozamid antibiyotiktir.¹¹ Bakteriyostatiktir ancak bazı organizmalarda in vitro daha yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal olduğu gösterilmiştir.⁵ Ülkemizde solüsyon, krem formları ve benzoil peroksit ile kombine preparatları bulunmaktadır.¹² Topikal klindamisin eritrazma, folikülit, Fox-Fordyce hastalığı, periorifisial fasiyal dermatit ve rosacea, hidradenitis suppurativa tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Topikal klindamisin yan etkileri kuruluk, kaşıntı, yanma ve eritemdir.¹¹ Nadiren psödomembranöz enterokolite yol açmaktadır.¹²

4. Tetrasiklin ve Oksitetrasiklin

Tetrasiklinler, aminoaçil-tRNA'nın bakteriyel ribozomun A bölgesine bağlanarak protein sentezini önleyen spesifik bakterilerin fermantasyonu ile oluşan geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Akne vulgaris ve yüzeysel deri enfeksiyonlarında endikedir.¹³ Yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal olabilen tetrasiklinler normalde Gram- pozitif ve Gram- negatif birçok bakteriye karşı bakteriyostatik etki gösterirler(12). Tetrasiklinin deriye penetrasyonu daha az olmakla birlikte topikal klindamisin ve eritromisinden daha az etkilidir. Yanma, batma, kötü koku gibi yan etkileri olabilir. Anafeksiye neden olabilen sodyum bisülfid içerdiğinden geriatrik hastalarda kullanırken dikkatli olunmalıdır.¹³

Oksitetrasiklin hidroklorür, tetrasiklin türevi olan, daha çok gram pozitif bakteriler olmak üzere gram negatifler, klamidya, spiroket türleri, aktinomiçes, mikoplazma ve riketsiya türlerine etkili antibiyotiklerdir. Oksitetrasiklinin gram negatif bakterisidal etkili polimiksin B ile kombine merhem formu mevcuttur.¹²

5. Polimiksin

Polimiksinler, *Bacillus polimiksa*'dan izole edilen siklik lipopeptid antibiyotiktir.¹³ Polimiksinler, *P.aeruginosa*, *E.coli*, Enterobakter türleri ve Klebsiella türleri dahil olmak üzere bazı gram-negatif organizmalara karşı bakterisidal aktiviteye sahiptir.⁴ Basitrasin ve neomisin ile olan kombinasyonları gram-negatif etki spektrumunu genişlemesini sağlar.¹⁴ Polimiksin-B hücre membranlarına çok yüksek afiniteyle bağlandığı için, sistemik absorpsiyonu az-

dır ve yan etki nadiren görülmekle birlikte kontakt duyarlanma olabilir.² Basitrasin ile polimiksin B arasında çapraz reaktivite görülebilir. Oksitetrasiklin ile kombine formu ülkemizde bakteriyel deri ve göz enfeksiyonlarında kullanılmaktadır.⁴

6. Neomisin ve Gentamisin

Neomisin, bakteriyel protein sentezinin inhibisyonu ile etki eden bakterisidal bir aminoglikozit antibiyotiktir.¹⁵ Neomisin, gram-negatif bakterilerin çoğuna karşı oldukça aktiftir ancak *P.aeruginosa*'ya ve bakteroides gibi anaerobik türlere genellikle daha az etkilidir. Gram pozitif bakterilerden stafilokoklara etkili iken diğer streptokoklara karşı etkili değildir. Yalnız başına ve basitrasin veya polimiksin B gibi diğer antibiyotiklerle birlikte yaygın olarak kullanılır.⁴ Özellikle deri ülserlerinde ve geniş alanda kullanımlarında allerjik kontakt dermatit gelişimi görülebilmektedir. Geriatrik hasta grubunda olduğu gibi renal fonksiyonların azalmış olduğu hasta gruplarında geniş alanlara kullanılmasıyla irreversible işitme kaybına neden olan ototoksisite görülebilir. Nefrotoksite, nöromusküler blokaj ve ölüm gibi yan etkiler de bildirilmiştir.¹³

Topikal gentamisin bakteriyel protein sentezini inhibe ederek etki eden, *Micromonospora purpurea*'dan izole edilen aminoglikozittir. Psödomonas gibi gram negatif organizmalara ve bazı Stafilokok suşları dahil bazı gram pozitif bakterilere karşı oldukça aktiftir. Anogenital enfeksiyonlar ve Psödomonas folikülit tedavisinde endikedir.⁴ Olası yan etkileri; kaşıntı, eritem, ödem ve fotosensitizasyondur.¹³

7. Basitrasin

Basitrasin, *Bacillus subtilis* tarafından üretilen bir polipeptit bir antibiyotiktir. Bakteri hücre duvarında bulunan C55- fenol pirofosfata bağlanarak bakteri hücre duvarı sentezini engellemektedir. Basitrasin öncelikle Stafilokoklar, Streptokoklar, Klostridiumlar ve korinebakteriler gibi gram-pozitif organizmalara karşı etkilidir. Lokal enfeksiyon tedavisinde ve yara profilaksisinde endikedir.⁴

Yan etki olarak iritan ve allerjik kontakt dermatit görülebilir. Kronik staz dermatiti ve allerjik kontakt dermatit oluşumunu kolaylaştırır. Bu nedenle özellikle venöz yetmezliği olan geriatrik hastalarda öncelikli tercih olmamalıdır. Ayrıca açık yaralara uzun süreli kullanımı sonrası anafaksi gelişen hastalar da bildirilmiştir.¹³

8. Eritromisin

Streptomyces erytreus' un fermantasyon ürünü olan ve ribozomal RNA'nın 50S subünitine bağlanarak bakteriyel protein sentezini inhibe eden makrolid grubu antibiyotiktir. %2-4'lük konsantrasyonlarda solüsyon, pomad ve jelleri bulunmaktadır. *P. acnes* ve gram pozitiflere etkinliği mevcut olup akne vulgaris ve yüzeysel deri enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir. Polimorfonükleer lökosit kemotaksisini inhibe ederek antiinflamatuvar etki de göstermektedir.⁵ Yan etkileri; göz irritasyonu, deride hassasiyet, gram- negatif folikülit, nadiren generalize ürtikeryal reaksiyonlardır.

9. Metronidazol

Metronidazol sentetik bir nitroimidazol antibakteriyel ve antiprotozoal ajandır. Çoğu anaerobik bakteri ve protozoa etkilidirler. İlacın nitro grubu, bakterideki mitokondriyal ferrodoksin tarafından kimyasal olarak indirgenir; indirgenmiş metabolit, DNA sarmal yapısını bozarak nükleik asit sentezini inhibe eder. Topikal metronidazol, rosacea tedavisi ve anaeroblarla enfekte olmuş bası yaraları ve ülserleri tedavi etmek için kullanılır.¹⁶

Deride kızarıklık, kaşıntı, kuruluk, hafif ödem, tahriş, yanma ve batma hissi ve rozaseada kötüleşme yan etki olarak görülebilirken daha nadir olarak el ve ayak parmaklarında uyuşukluk, ağızda metalik tat ve mide bulantısı da olabilir.¹³

10. Sodyum Sülfasetamid

Sodyum sülfasetamid sülfonamid grubu bir antibiyotiktir. Etkisini p-aminobenzoik asitin folik asite dönüşümünde rol alan dihidropteroat sentetaz enziminin inhibisyonu ile bakteriyel DNA sentezini engelleyerek gösterir. Gram-negatif ve *P. acnes* gibi gram-pozitif organizmalara karşı bakteriyostatik etki göstermektedir. Akne vulgaris ve rozasea tedavisinde kullanılır.⁵ Deride kızarıklık, kaşıntı, kuruluk, hafif ödem, tahriş, yanma ve batma hissi yan etki olarak görülebilir.

11. Nadifloksasin

Nadifloksasin, geniş spektrumlu bakterisidal aktiviteye sahip sentetik bir kinolondur. Nadifloksasin, DNA giraz enzimini bloke ederek bakterinin DNA sentezini ve replikasyonunu bozar. Akne vulgaris ve yüzeysel deri enfeksiyonlarında endikedir. Nadiflok-

sasının in vitro çalışmaları, *P. acnes* ve *Staphylococcus epidermidis* dahil olmak üzere aerobik gram-pozitif, gram-negatif ve anaerobik bakterilere karşı etkili geniş spektrumlu antibakteriyeldir. Kontakt dermatit ve deride tahriş yan etki olarak görülebilir.¹⁷

12. Nitrofurazon

Nitrofurazon; nitrofurazan sınıfına ait olup, bakteriyel metabolik enzimleri inhibe ederek bakterisidal etkinlik göstermektedir. *S.aureus*, *Streptococcus*, *E. coli*, *C.perfringens*, *Aerobacter aerogenes* ve *Proteus* türlerine karşı etkilidir. Özellikle dermatolog dışı hekimlerce yaygın kullanılması nedeni ile nitrofurazon uygulamasına bağlı alerjik kontakt dermatit, kaşıntı ve lokal ödeme oldukça sık rastlanmaktadır.¹⁸

Son yıllarda topikal antibiyotik direncinin artmasıyla beraber dirençli bakteriyel suşların tedavisi için yeni topikal antibiyotikler geliştirilmektedir. Bu yeni ajanlarla dirençli ajanların tedavi edilmesi ve konak florasının etkilenmemesi amaçlanmaktadır.¹⁹

Yeni topikal antibiyotiklerden olan ozenoksazin, minoksil jel, 4.jenerasyon topikal florokinolonlar, paromomisin-gentamisin kombinasyonu, vankomisin, nubiyotikler ve teiksobaktinden kısaca bahsedilecektir

Ozenoksazin %1 krem: Yapısında flor bulunmayan kinolon grubu bakterisidal etkilidir *S.aures* ve *S. Pyogenes*' e bağlı impetigoda kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Kanada'da büllöz ve non- büllöz impetigoda yetişkin hastalarda ve 2 yaşından büyük hastalar için onay almıştır. Yan etkileri lokal reaksiyonlar ve direnç gelişimidir. Bununla birlikte önceden var olan seboreik dermatit ve roseale hastalarda lezyonlarda kötüleşmenin olduğu vaka bildirimleri mevcuttur.²⁰

Minosiklin jel: Minosiklin tetrasiklin grubu uzun etkili bakteriyostatik bir antibiyotiktir. Minosiklin mRNA'yı bloke ederek bakteri gelişimi için gerekli proteinlerin sentezini bloke eder. Birçok gram pozitif ve negatif bakteriye etkilidir. Topikal formda, sistemik minosiklin kullanımında görülen, fotosensitivite, post inflamatuvar hiperpigmentasyon, diskolorasyon veya sistemik yan etkiler (vertigo, psödötümör serebri, lupus-benzeri reaksiyon) görülmemektedir.²¹

4. jenerasyon topikal florokinolonlar: *P. acnes*'e karşı geliştirilen topikal ajanlardandır. Klindamisin dirençli *P. acnes*, bakterinin ribozomal RNA'sında nokta mutasyon nedeniyle meydana gelir ve dünyada yaygın olarak bu dirençli suşlara rastlanır. 4. jene-

rasyon florokinolon olan VB-1953 güvenilir ve diğer topikal antibiyotiklere direnç geliştiği durumlarda da etkili olduğu saptanmıştır.²²

Paromomisin %15- Gentamisin %0,5 kombinasyon Faz 3 çalışmalarında, *Leishmania panamensis*, *Leishmania guyanensis* ve *Leishmania braziliensis*'e karşı %70-80 kür sağladığı gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda kutanöz leishmania tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir.²³ En sık görülen yan etki uygulama alanında yanma, batma ve kaşıntıdır.

Topikal vankomisin giderek artan metisilin dirençli *S.aureus* suşlarının sağaltımında kullanılmaktadır. %2.5'ten, %10'a kadar değişen formülasyonlarda topikal formu diyabetik ayak enfeksiyonları, cerrahi alanın profilaksisi için kullanılmış ve etkili ve güvenilir bulunmuştur.²⁴ Ayrıca güçlü bakterisidal etkisiyle normal florayı da bozduğu bildirilmiştir. Doku penetrasyonu zayıf olduğu için ciddi kutanöz enfeksiyonlarda etkisi düşüktür.

Nubiyotikler: Yeni tanımlanan, etki mekanizması kesin olarak aydınlatılmamış, DNA, RNA üzerinden mikrobisidal etki gösteren sentetik oligosakkarit olan bir antibiyotik grubudur. Hem gram pozitif hem gram negatif bakterilere etkili geniş spektrumlu bir antimikrobiyaldir. Yara yeri enfeksiyonları ve yanık sonrası gelişen kutanöz *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında etkili olduğu gösterilmiştir.²⁵ Topikal siprofloksasin ile benzer etkinliği olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.²⁶ Topikal antibiyotiklere dirençli kutanöz enfeksiyonlarda kullanılabilir.

Teiksobaktin: Yeni kuşak bir hücre duvar sentezi inhibitörü antibiyotik olup Lipid II (peptidoglikan prekürsörü) ve Lipid III (teikoik asit prekürsörü)'e bağlanarak hücre duvar sentezini bozmaktadır.²⁷ In vitro çalışmalarda topikal formu %99'a yakın bakterisit etkili saptanmıştır.²⁶

Sistemik Antibiyotikler

Yaşlanmanın enfeksiyonlara eğilimi arttırdığı bilinmektedir. Yaşlı hastalarda en sık reçete edilen yeni ilaçlar antibiyotiklerdir. Bakımevlerinde ve huzurevlerinde antibiyotikler, sık kullanılan ilaç gruplarındandır.²⁸ Alta yatan hastalıklar, çoklu ilaç kullanımı, ilaç etkileşimleri, farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler nedeniyle yaşlılarda antibiyotik kullanımı ayrı önem arz etmektedir.²⁹ Özellikle ileri yaşlarda ve demans gibi durumlarda yaşlıların bilişsel fonksiyonlarının da azalması nedeniyle ilaçların unutulması, fazla alınması vb gibi sıkıntılar ortaya çıkabilmektedir.³⁰

Yaşlı hastalarda ilaç kullanımında genellikle uygulanan “düşük başla, yavaş ilerle” (start low, go slow) yaklaşımı antibiyotikler için uygun değildir.³¹ Antimikrobiyal tedavide amaç enfeksiyon bölgesinde en yüksek antibiyotik konsantrasyonuna en kısa sürede ulaşılmasıdır; bu nedenle de antibiyotiklerin uygun olan dozda, en kısa sürede başlanması gerekmektedir.³⁰

Geriatrik hastaların sık kullandığı digoksin, warfarin, oral hipoglisemikler, teofilin, antiasid ve H2 reseptör antagonistleri, lipid düşürücü ajanlar, lipofilik β -blokerler ve non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri gibi ilaçlar antibiyotiklerle etkileşim gösterebilir.³²

Aşağıdaki tabloda bazı antimikrobiyallerin yaşlılarda görülen yan etkileri gösterilmiştir

1. Penisilinler

Bakterilerin hücre duvarında yer alan ve peptidoglikan sentezinin son basamağında görev yapan transpeptidaz ve karboksipeptidaz enzimlerine bağlanarak hücre duvarı sentezini engelleyip bakterisit etki gösterirler.³³

Büllü distal daktilit, perianal dermatit, erizipeloid ve şarbon gibi hastalıklarda endikedir. Kedi, köpek, insan ısırıklarında ve akut paronşiide klavunik asitle birlikte amoksisilin kullanılabilir. Penisilinaze dirençli penisilinler impetigo, folikülit ve

fronküloz tedavisinde etkilidir.

Yan etki olarak pruritus, flushing, ürtiker, ciddi vakalarda anafaksi, şok ve ölüm görülebilir. İlaç ateşi, eozinofili, serum hastalığı, Steven-Johnson sendromu, toksik epidermol nekroliz, püstüler reaksiyonlar da diğer yan etkilerindedir. Renal yetmezlik durumunda yüksek doz kullanımında hiperirritabilite, konfüzyon, epilepsi, koma gibi nörotoksik yan etkiler oluşabilir.³⁴

Mide asit salgısı yaş ile azalarak hipoklorhidri veya aklorhidriye yol açar. Splanknik kan akımı ve ince barsak yüzey alanı azalırken mide boşalma zamanı uzar. Bu değişikliklere bağlı olarak geriatrik hastalarda eritromisin ve penisilin grubu ilaçların emilimi ve yan etkileri artmaktadır.³⁵

Probenesid ile birlikte kullanıldığında penisilin renel sekresyonu azaldığından serum düzeyi artar ve etki süresi uzar. Amoksisilin veya ampisilin allopurinol ile alındığında morbiliform ilaç reaksiyon gelişme riski artmaktadır.³⁴

2. Sefalosporinler

Sefalosporinler bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eden bakterisit etkili beta-laktam grubu antibiyotiklerdir. Etki spektrumlarına göre 4 gruba ayrılırlar. Birinci kuşaktan dördüncü kuşağa doğru gram pozitif etkinlik azalır, gram negatif etkinlik artar.

Birinci kuşak sefalosporinler; enterokoklar, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve

Tablo 1. Bazı antimikrobiyallerin yaşlılarda görülen yan etkileri

Antimikrobiyal Ajan	Yan Etki
Aminoglikozidler	Nefro/Ototoksisite
Antitüberküloz ilaçlar	Hepatotoksisite, İzoniazid ile periferik nöropati, Rifampisin ile ilaç etkileşimi
B-laktamlar	Diare, ilaç ateşi, interstisyel nefrit, döküntü, trombositopeni, anemi, nötropeni
Karbapenemler	Nöbet
Klindamisin	Diare, Clostridium difficile koliti
Florokinolonlar	Bulantı, kusma, Merkezi Sinir Sistemi (MSS) yan etkileri, nöbet eşliğinde azalma, uzun QT
Linezolid	Trombositopeni, anemi
Makrolidler	Gastrointestinal (GIS) intolerans, uzun QT, ototoksisite, kolestatik hepatit, ilaç etkileşimleri
Amantadin, Rimantadin	MSS yan etkiler
Tetrasiklinler	Fotosensitive, vertigo
Triazol antifungaller	GIS intolerans, hepatotoksisite, ilaç etkileşimleri, fotosensitivite, görme bozukluğu
Trimetoprim-sulfametoksazol	Kan diskrazileri, ilaç ateşi, hiperkalemi, döküntü

penisiline dirençli pnömokoklar hariç tüm gram pozitif bakterilere etkilidir. İkinci kuşak sefalosporinler gram pozitif etkinliği birinci kuşaktakilere benze-mekle beraber gram negatif etkinlikleri arttırılmış-tır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerde gram negatif etkinlik güçlüdür. Dördüncü kuşak sefalosporinler ise gram pozitif ve gram negatif bakterilere geniş spektrumlu etki gösterir.³³

Sefalosporinler komplike olmamış impetigo, selülit, fronkülozis, erizipel ve ektima tedavisinde kullanılabilir. Bu grup ilaca duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır. Ayrıca penisilin alerjisi olan hastalarda çapraz reaksiyon gösterebileceği akılda tutulmalıdır.

Morbiliform ilaç reaksiyonları, ürtiker, anafaksi, ilaç ateşi, eozinofili, püstüler reaksiyonlar yan etki olarak görülebilir. Gastrointestinal sistem yan etkileri diare, kusma ve psödomembranöz kolittir (34).

Geriatric hastalarda yağ dokusunun vücut ağırlığına oranı arttığından suda ve yağda çözünen anti-biyotiklerin dağılımı değişmektedir. Ayrıca kardiyak atım miktarı, gastrointestinal organların ve böbreğin kanlanması azalır.

Bunun sonucunda aminoglikozidler, β -laktam-lar, glikopeptidler ve daptomisin gibi böbrekten atılan antibiyotiklerin atılımı yavaşlar.³⁶

Bazı sefalosporinler alkol ile birlikte alındığında dilsülfüram benzeri etki gösterebilir ve anti- K vitamini etkisi, kanama riskini arttırabilirler.³⁴ Sefalosporinler aminoglikozidlerle birlikte kullanıldığında nefrotoksisite riski artabilir.

3. Sülfonamidler ve Kotrimoksazol

Sülfonamidler dihidropteroat sentetaz enzimini, trimetoprim ise folik asit sentezinde görev alan dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek bakterilerde DNA sentezini engeller. Kotrimoksazol, sülfametoksazol ve trimetoprim kombinasyonudur. Bu ajanlar herbiri bakteriyostatik etkili iken, birlikte kullanımları ile güçlü antimikrobiyal etki sağlanmış olur (37). Dermatolojik endikasyonları; yüzeysel deri enfeksiyonları, dirençli akne vulgaris, granuloma inguinale ve kedi tırmığı hastalığıdır.

Kutanöz yan etkiler; fiks ilaç erüpsiyonu, ürtiker, anjioödem, fotosensitivite, morbiliform erüpsiyon, Stevens- Jhonson sendromu, TEN, eritrodermi, AGEF, Sweet sendromu, lineer IgA dermatozu, eritema nodosumdur. G6PD eksikliği olanlarda hemolitik anemi, agranulositoz, trombositopeni, eozinofili, methemoglobinemi, nefrotoksisite, hepatotoksite

ve nörotoksisite diğer yan etkiler arasında yer almaktadır.

Kotrimoksazol kullanımının yaşlılarda görülen yan etkiler ise kan diskrazileri, ilaç ateşi, hiperkalemi, döküntülerdir. Geriatric hastalarda sık kullanılan oral hipoglisemiklerin ve warfarinin etkinliği sülfonamida ve kotrimoksazol kullananlarda artabilir.³⁴

4. Makrolidler

Makrolidler, ribozomun 50S alt biriminin bir komponenti olan 23S ribozomal RNA'ya bağlanarak peptid zincirinin uzamasını engelleyerek etki gösterirler. Bakteriyostatik etki göstermekle birlikte, bakterinin türüne, üreme dönemine ve yoğunluğuna bağlı olarak bakterisidal etkili olabilirler.³⁸ Stafilokoksik ve streptokoksik deri enfeksiyonlarında ve penisilin alerjisi olan hastalarda alternatif tedavi olarak kullanılabilir.

Eritromisin, akne, eritrazma, pitted keratoliz, basitler anjiomatoz ve kedi tırmığı hastalığında endikedir ayrıca pitriazis likenoides akuta ve kronika tedavisinde kullanılmaktadır. Eritromisin aç; azitromisin, klaritromisin gibi diğer formlar ise yemekle birlikte kullanımı önerilmektedir.³⁴

En sık iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler görülmele birlikte, kolestatik hepatit, ototoksisite (geçici işitme kaybı, tinnitus) gibi nadir görülen yan etkiler de mevcuttur.³⁸

Ventriküler taşikardi gibi kardiyak aritmiler ve generalize ekzantematöz püstüloz, SJS, TEN, ürtiker ve vaskülit şeklinde kutanöz yan etkiler de görülebilir. Çok sayıda ilaç etkileşimi olan makrolidler CYP3A4 inhibisyonu yaparak grepaloksasin, sparfloksasin, terfanadin, astemizol ve sisaprid ile kullanıldığında torseses de point riskinde artış görülmektedir. Antikonvülzanlar, benzodiazepinler, buspiron, kortikosteroidler, warfarin, statinler, oral kontraseptifler, siklosporin, takrolimus ve ergot alkaloidlerin toksisitesini arttırır.

Kalsiyum kanal blokleri olan verapamil veya diltiazemle birlikte eritromisin kullanan hastalarda ani kardiyak ölüm riski 5 kat arttığı bildirilmiştir.³⁹ Bu ilaçları kullanan geriatric hastalarda dikkatli olunmalıdır. Klaritromisin ile kalsiyum kanal blokleri birlikte kullanıldığında bradikardi ve hipotansiyon riskinde artış görülmektedir. Eritromisin ve lovastatinin birlikte kullanıldığında rabdomyoliz geliştiği bildirilmiştir.³⁴

Yukarıdaki tabloda da görüldüğü gibi makrolidlerin yaşlılarda görülen yan etkileri özellikle gastro-intestinal intolerans, uzun QT, ototoksisite kolestatik hepatit ve ilaç etkileşimleridir.

5. Tetrasiklinler

Tetrasiklinler ribozomal 30S subünite reversibl olarak bağlanırlar ve aminoasit-tRNA'nın, mRNA-ribozom kompleksine bağlanmasını önleyerek bakteri hücrelerinde protein sentezini durdururlar.⁴⁰ Bakteriostatik etkilidirler ancak yüksek konsantrasyonlarda bakterisit etki gösterebilirler.³⁴ Tetrasiklinlerin etki spektrumu benzerdir. Lipofilik özellik gösteren tetrasiklin analogları, hidrofilik olanlardan daha aktiftirler. Bu açıdan minosiklin ve doksisisiklin en aktif olan tetrasiklinlerdir.⁴⁰

Akne vulgaris, rozase, perioral dermatit, penisilin alerjisi olan sifiliz hastaları, granüloma inguinale ve lenfogradüloza inguinalenin tedavisinde endikedir. Büllöz pemfigoid tedavisinde tedavi seçeneklerinden biridir.

Tetrasiklin yemekten 1 saat önce veya yemekten 2 saat sonra alınması önerilirken doksisisiklin ve minosiklin için bu durum söz konusu değildir(34). Tüm tetrasiklinler kalsiyum, demir ve magnezyum ile şelat oluşturur ve birlikte kullanıldıklarında, tetrasiklinlerin emilimi azalır.⁴⁰ Böbrek yetmezliği olan hastalarda sadece doksisisiklin için doz ayarlamasına gerek yoktur. Hepatotoksik yan etkilerinden dolayı tetrasiklinler karaciğer hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır.⁴¹

Tetrasiklin kullanımına bağlı en sık görülen yan etkiler; bulantı, kusma, anoreksia, ishal gibi gastro-intestinal semptomlar, fototoksisite ve vaginal kandidiyazistir. Serum hastalığı benzeri reaksiyon,özefagus ülserasyonu, infeksiyöz enterokolit, kan diskrazileri, psödötümör serebri, nefrotoksisite, nefrojenik diabetes insipidus ve hepatotoksitete yol açabilir. Özellikle minosiklin kullanımı sonrası SLE benzeri sendromu gelişimine dair yayınlar mevcuttur.

Tetrasiklinler digoksin, lityum, warfarinin serum düzeyini ve toksisite riskini artırır ve insülin gereksinimini azaltabilir(34). Minosiklin kullananlarda en sık rastlanan yan etki, vestibüler toksisiteye bağlı olarak gelişen vertigodur. Bu ilacı kullananlarda baş dönmesi, bulantı, denge bozukluğu kulak çınlaması gibi yakınmalara sık rastlanır özellikle yaşlı hastalarda bu ilacı kullanırken dikkatli olunmalıdır.⁴¹

6. Klindamisin

Linkozamidlerin üyelerinden biri olan klindamisin

ribozomal 50S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Antibakteriyel spektrum ve etki mekanizmaları makrolidlere benzer. Gram pozitif bakteriler, anaeroblar, bazı mikoplazma türleri ve protozoonlara etkilidirler.⁴² Sellülit, fronkül, follikülit, ektima, subkutan apse, mastit gibi deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının yanı sıra *C. perfringens*'in etken olduğu gazlı gangren gibi ciddi enfeksiyonlarda kullanılabilir. Diyabetik ayak ve dekübit ülserlerinde gram negatif bakterilere etkili bir antibiyotikle kombine edilerek verilir. Akne vulgaris, akne rozase tedavisinde topikal formları etkilidir.

Linkozamitlere bağlı olarak en sık diyare, bulantı, kusma gibi gastrointestinal sisteme ait yan etkiler gözlenirken daha az sıklıkla oldukça ağır seyirli psödomembranöz enterokolit de görülmektedir. Psödomembranöz kolit %0,1-10 oranla en sık klindamisin kullananlarda ortaya çıkmaktadır.⁴³ Nötropeni, trombositopeni, eozinofili gibi hematolojik yan etkiler, hepatotoksisite, alerjik reaksiyonlar(morbiliform döküntü, ürtiker, eritema multiforme, SJS, anafaksi) ve kardiyovasküler yan etkiler görülmektedir.⁴⁴

Klindamisin, eritromisin ve kloramfenikol ile birlikte kullanılmamalıdır. Nöromusküler blokaj yan etkisinden dolayı botulinim toksin ve nöromusküler blokaj yapan ilaçlarla etkileşime girip bu ilaçların etkinliğini arttırabilir. Yaşlı hastalarda klindamisin kullanımına bağlı yan etkiler sıklıkla diare ve *Clostridium difficile* kolitidir.⁴⁵

7. Kinolonlar

Kinolonlar, bakteri DNA giraz (topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV enzimlerini inhibe ederek DNA replikasyonunu önler. Kinolonlar, gram negatif bakterilerde DNA giraz, gram pozitif bakterilerde ise topoizomeraz IV inhibisyonu sayesinde etki ederler.⁴⁶

Sinüzit, kronik bronşit, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonlarında, gastrointestinal enfeksiyonlarda ve osteomyelit tedavisinde kullanılır. Dermatolojik olarak deri ve yumuşak doku enfeksiyonların tedavisinde de endikedir.³⁴ Renal yetmezlikle yaşlı hastalarda kullanılırken doz ayarlaması yapmak gerekmektedir.

Klinik kullanımlarında en sık kusma, iştahsızlık, ishal gibi gastrointestinal yan etkiler görülmektedir. Diğer yan etkiler arasında baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, uykusuzluk, anksiyete, ajitasyonlar, nadiyen halüsinasyonlar, deliryum, felç gibi nörolojik durumlar yer almaktadır. Kinolon kullanımı sırasında yaşlı hastalarda ortaya çıkabilecek konfüzyon, güç-

süzlük, tremor gibi istenmeyen etkiler yaşa bağlanıp gözden kaçabilmektedir.⁴⁷ Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, nefrotoksisite, intrakranial basınç artışı ve epilepsi görülen diğer yan etkilerdendir.³⁴

Yetişkinlerde nadiren tendinit ve tendon rüptürüne yol açabilir. Özellikle 65 yaş üzeri, steroid kullanan, solid organ nakli olanlarda risk fazladır.

Alüminyum içeren antiasit sükralfat, alüminyum, magnezyum, kalsiyum preparatları, oral alınan kinolonların emilimini azaltabilir. Proton pompa inhibitörleri ve H2- reseptör blokerleri kinolonların emilimi üzerine etkileri yoktur.⁴⁶ Kafein, teofilin ve aminofilinin serum düzeylerini arttıracığından toksite riski de artar. Ayrıca warfarinin serum düzeyini artırır ve INR' de uzama görülür(34). Warfarin kullanan yaşlı hastalarda kinolonların kullanımından kaçınılmalıdır veya sık INR takibi yapılmalıdır.⁴⁷

Kinolonlar antiartimik, eritromisin, antipsikotikler, trisiklik antidepresanlar, QT uzamasına neden olan diğer ilaçları kullananlarda dikkatle kullanılmalıdır. Ayrıca NSAİD ile birlikte kullanımında epilepsi eşğini düşerebilir (34). Başka bir antibiyotik yan etkisi de florokinolon tedavisi sonrası yaşlı hastalarda görülen 'torsades pointes' dir.⁴⁸

8. Metronidazol

Metronidazol sentetik 5- nitroamidazol bileşigidir ve ilk kez *Trichomonas vaginalis* enfeksiyonu tedavisinde kullanılmış, sonrasında anaerobik, fakültatif anaerobik bakterilere ve protozoalara da etkili olduğu bulunmuştur.⁴⁹

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, oral ve dental enfeksiyonlar, intrabdominal, pelvik ve beyin abseleri, anaerobik pulmoner enfeksiyonlar ve osteomyelit tedavisinde endikedir. Fournier gangreni' nde beta laktamazlar birlikte, yeni dünya mukokutanöz leishmaniasis ve bakteriyel vaginosiste de kullanılır.³⁴

En yaygın yan etkiler bulantı, dispepsi, iştahsızlık daha nadir olarak,kusma, ishal, kabızlık, pankreatit, hepatit gibi gastrointestinal yan etkilerdir. Metronidazol sistemik kullanımı sonrasında ağızda metalik tat yapar. Uzun süreli ve yüksek dozda kullanıldığında merkezi sinir sistemiz üzerine ciddi yan etkiler görülür. Metronidazol kullanımı sonrası ataksi, dizartri, serebellar lezyon bildirilmiştir. Diğer yan etkiler; baş ağrısı, baş dönmesi, bayılma, uyku bozuklukları, konfüzyon, eksitasyon, depresyon ve periferik nöropati olarak tariflenmiştir.⁵⁰

Metronidazol; fentoin, takrolimus, siklosporin

ve warfarininin serum düzeylerini artırır. Etanol ve proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında dil-sülfüram benzeri reaksiyonlar görülebilir.³⁴

Kaynaklar

1. Colebrook, L. (1956). "Alexander Fleming 1881-1955". Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society. 2: 117-126.
2. Tunckel AR:Topical antibiotics,pp:428-435.İnMandell G,Bennett JE,Dolin R(Eds),Principlesand Practice of Infectious Diseases 2000, 5th de.Churchill Livingstone, New York.
3. Erdinçler DS. Yaşlıda İlaç Kullanımı. Sendrom 1998;10:35- 40
4. Lio PA, Kaye ET. Topical antibacterial agents. Infect Dis Clin North Am. 2009 Dec; 23(4):945-63.
5. Murphy CS. Clindamycin. Practical Diabetes. 2015 Jul;32 (6): 222-3.
6. Rist T, Paris LC,Capin LR, Sulice V Bushnell VD,Cupo MA:A comparison of the efficacy and safety of mupirocin cream and cephalexin in the treatment of secondarily infected eczema. Clindamycin Exp Dermatoloji 2002,27;14-20.
7. Sutherland R,Boon RJ, Griffin KE,et al:Antibacterial activity of mupirocin a new antibiotic for topical use. Antimicrob Agents Chemother 1985,27:495-498.
8. Schöfer H, Simonsen L. Fusidic acid in dermatology: An updated review. Eur J Dermatol. 2010;20:6-15.
9. Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, van Suijlekom-Smit LWA, Morris AD, Butler CC, et al. Interventions for impetigo. Cochrane Database Syst Rev. 2012;CD003261. doi: 10.1002
10. Turnidge J, CollingonP: Resistance to fusidic acid .Int J Antimicrob Agents 1999,12 (Suppl 2):35-44
11. Al-Salama ZT, Deeks E. Dapsone 7,5 % gel :A review in anne vulgaris.Am J Clin Dermatol.2017;18:139-45
12. Augusto BA, Alves PMS. Tetracycline: production, waste treatment and environmental impact assessment. Braz. J. Pharm. Sci. [Internet]. 2014 Mar; 50(1):25-40.
13. Leshner J,Woody MC.Antimikrobiyal ilaçlar . İn:Bologna JL, Rapini RP,editörs.Dermatoloji(Çevre:Sarıcaoğlu H, Başkan EB),2nd de.İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri:2012.p.1949-952.
14. Booth JH, Benrimo SI, Nimmo GR: In vitro interreactions neomycin sülfat, bacitracin and polymyxin B sulfate. Int J Dermatol 1994, 33:517-520
15. Yan K, Madden L, Choudhry AE, Voigt CS, Copeland RA, Gontarek Rr. Biochemical characterization of the interaction of the Nobel pleuromutilin derivative rep- tapamulin with bacterial ribosomes . Antimicrob Agents Chemother.2006;50:3875-81.
16. Newman V,Allwood M, Ökkeş RA. The use of metronidazole gel to control the ameller of malodorous lesions. Pallia Med. 1989;3:303-5.
17. Nenoff P, Hausteil UF, Hittel N. Activity of nadifloxacin (OPC-7251) and seven other antimicrobial Agents against aerobik and anaerobic Gram-positive bacteria isolated from bacterial skin infections. Chemotherapy. 2004;50:196-201.
18. An İ, Esen M. Nitrofurazon'a bağlı gelişen alerjik kontak dermatit: Editöre mek- tup. J Anatol Med Res. 2018; 3(1): 33-35.

19. Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai LQ, Yee B, Epstein J, Pochi P. The and- rogen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Feb;76(2):524-8.
20. Rosen T, Albareda N, Rosenberg N, Alonso FG, Roth S, Zsolt I, et al. Efficacy and safety of ozenoxacin cream for treatment of adult and pediatric patients with impetigo: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2018;154:806-13.
21. Trivedi NR, Gilliland KL, Zhao W, Liu W, Thiboutot DM. Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling. *J Invest Dermatol.* 2006 May;126(5):1071-9.
22. Chronnell CM, Ghali LR, Ali RS, Quinn AG, Holland DB, Bull JJ, et al. Human beta defensin-1 and -2 expression in human pilosebaceous units: upregulation in acne vulgaris lesions. *J Invest Dermatol.* 2001 Nov;117(5):1120-5.
23. Yang YS, Lim HK, Hong KK, Shin MK, Lee JW, Lee SW, et al. Cigarette smoke-in- duced interleukin-1 alpha may be involved in the pathogenesis of adult acne. *Ann Dermatol.* 2014 Feb;26(1):11-6.
24. Snast I, Dalal A, Twig G, Astman N, Kedem R, Levin D, et al. Acne and obe- sity: A nationwide study of 600,404 adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Sep;81(3):723-9.
25. Cerman AA, Aktas E, Altunay IK, Arici JE, Tulunay A, Ozturk FY. Dietary glyce- mic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Jul;75(1):155-62.
26. Chiu A, Chon SY, Kimball AB. The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. *Arch Dermatol.* 2003 Jul;139(7):897-900.
27. Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, Spoering AL, Engels I, Con- lon BP, et al. A new antibiotic kills pathogens without dete- ctible resistance. *Nature* 2015;517:455-9. doi: 10.1038/ nature14098.
28. Falcone M, Paul M, Yahav D, Orlando G, Tiseo G, Prendki V, et al. Antimicrobial con- sumption and impact of antimicrobial stewardship programmes in long- term care facilities. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25: 562-9.
29. Faulkner CM, Cox HL, Williamson JC. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. *Clin Infect Dis.* 2005 Apr 1;40(7):997-1004. doi: 10.1086/428125. Epub 2005 Mar 4. PMID: 15824992.
30. Biedron, C, Chopra, T. Issues Surrounding Antibiotic Use in Older Adults. *Curr Transl Geriatr and Exp Gerontol Rep* 2, 151-158 (2013). <https://doi.org/10.1007/s13670-013-0050-9>
31. High KP. Infections in Older Adults (2020). (P. 3704-3710) In Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. [edited by] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. Philadelphia, PA : Elsevier/Saunders, Chicago.
32. Drusano GL, Preston SL, Fowler C, Corrado M, Weisinger B, Kahn J. Relationship between fluoroquinolone area under the curve:mini- mum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneu- monia. *J Infect Dis* 2004;189:1590-7.
33. Ayaz C. Beta laktamların genel özellikleri ve penisilinler. 3. Baskı Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi sistemlere göre enfeksiyonlar ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2008. p. 266-78.
34. Leshner J, Woody MC. Antimikrobiyal ilaçlar . İn: Bologna JL, Rapini RP, editörler. *Dermatoloji (Çevre: Sarıcaoğlu H, Başkan EB), 2nd de.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri: 2012. p. 1953-60
35. Sheldon PA, Silbergleit I. pharmacogeriatrics. *Pharmacotherapy* 1985;5:314-26.
36. Lexington MA. Cubicin (daptomycin). *Cubist Pharmaceuticals* 2003.
37. Nicolle L. Best pharmacological practice: urinary tract infections. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:693-704.
38. Kayaalp O. Makrolid, linkozamid ve streptogramin antibiyotikler ve linezolid. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13. Baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2012. p. 217-24.
39. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004;351:1089.
40. Levison ME. Bacteria and antibacterial drugs: Tetracyclines, Tigecycline. In: Porter RS, Kaplan JI eds. *The Merck Manual.* 19th ed. Merck DCo Inc 2011. p. 1222-4.
41. Kayaalp O. Tetrasiklinler. *Tıbbi Farmakoloji Cilt 1, 5. Baskı.* Ankara: Feryal Matbaacılık; 1989. p. 691.
42. Aydın K. Makrolidler ve Linkozamidler. 2007;21:57-61.
43. Obonyo CO, Juma EA. Clindamycin plus quinine for treating uncomplicated falciparum malaria: a systematic review and meta-analysis. *Malar J* 2012;11:2.
44. Sivapalasingam S, Steigbigel NH. Macrolides, Clindamycin, and Ketolides. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 427-48.
45. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:659-66.
46. Mehlhorn AJ, Brown DA. Safety concerns with fluoroquinolones. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1859-66.
47. Radandt JM, Marchbanks CR, Dudley MN. Interactions of fluoroquinolones with other drugs: mechanisms, variability, clinical significance, and management. *Clin Infect Dis* 1992;14: 272-84.
48. Amankwa K, Krishnan SC, Tisdale JE. Torsades de pointes associated with fluoroquinolones: importance of concomitant risk factors. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:242-7.
49. Nagel JL, Aranoff DM. Metronidazole. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 350-7.
50. Lau AH, Lam NP, Piscitelli SC, et al. Clinical pharmacokinetics of metronidazole and other nitroimidazole anti-infectives. *Clin Pharmacol Ther* 1992;23(5):328-64.

Topikal ve Sistemik Antiviraller

Kadir Kaya, İsa An

Özet

Herpes zoster başta olmak üzere bazı viral enfeksiyonlar, yaşlı insanlarda daha sık görülmekte ve daha fazla komplikasyonla seyretmektedir. Bu popülasyonda bağışıklık sisteminin daha zayıf olması ve enfeksiyonların seyrinin uzaması, çoklu ilaç kullanımı ve ilaç etkileşimi sorunları, sistemik antivirallerin potansiyel toksisiteleri viral enfeksiyonların yönetimini zorlaştıran başlıca unsurlardır. Bu yazıda, kutanöz viral enfeksiyonlarda kullanılan antiviral ilaçlar ve bunların yaşlı popülasyonda kullanımına dair detaylar derlenmiştir.

Topikal Antiviraller

Yaşlı hastalarda çoklu ilaç kullanımından ve sistemik ilaçların potansiyel yan etkilerinden dolayı topikal tedaviler sıklıkla tercih edilebilmektedir. Yaygın kullanıma rağmen herpes simpleks enfeksiyonlarının tedavisinde topikal antiviraller, sistemik antivirallere göre daha az tatmin edicidir.¹ Varisella Zoster Virüs (VZV) enfeksiyonlarında ise topikal antiviraller etkisiz kabul edilir, bu yüzden tedavide yerleri yoktur.²

Topikal Asiklovir

Topikal asiklovirin, tekrarlayan herpes labialiste sadece semptomların başladığı fakat erüpsiyonun henüz ortaya çıkmadığı erken dönemle sınırlı düşük terapötik fayda sağladığı gösterilmiştir. Enfeksiyonun geç fazında ise etkisizdir.³

Topikal Pensiklovir

Topikal pensiklovirin, tekrarlayan herpes labialis tedavisinde etkili ve %5 asiklovir kremden üstün olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Topikal asiklovirin aksine, hastalığın ilk dönemi dışında geç dönemde de klinik etkinlik göstermesiyle ön plana çıkar. Pensiklovir %1 krem, dudak ve yüzün herpes simpleks lezyonlarına olabildiğince erken dönemde, gün içinde her iki saatte bir olmak üzere 4 gün boyunca uygulanır. Uygulama yerinde eritem, ödem, kaşıntı ve dermatit oluşumu seyrek görülen yan etkileri arasındadır. Sistemik emilimi ihmal edilebilir düzeydedir. Muköz membranlara, göz içi ve çevresine uygulanmamalıdır.³

İmikumod

İmikumod, topikal immunmodülatör olarak kullanılan bir imidazokinolindir. Enfeksiyon bölgesinde bağışıklık tepkisini artırır; bu durum onu özellikle kondiloma akuminata ve molluskum lezyonlarının tedavisinde önemli kılar. Herpes simpleks enfeksiyonundaki rolü ise tartışmalıdır. Ardışık olmayan günlerde olmak üzere haftada üç gün lezyon bölgesine ince bir tabaka halinde sürülür, 6-10 saat bekletildikten sonra yıkanır. Ortalama 8-10 hafta uygulanan tedavinin maksimum süresi 16 haftadır. İyi tolere edilir ve yan etkiler minimumdur. En sık görülen yan etki bölgesel eritemdir. Diğer yan etkiler arasında kaşıntı, hassasiyet, yanma/batma ve pigmentasyon artışı yer almaktadır.³

tasyon değışiklikleri sayılabilir. Sistemik yan etkiler bildirilmemiştir.³

Dokosanol

Dokosanol HSV-1, HSV-2, VZV, CMV ve HHV-6 gibi zarflı virüslere karşı in vitro etkinliği gösterilmiş olan doymuş bir yağlı alkoldür. Dokosanol %10 krem orofasiyal herpes simpleksin topikal tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Diğer bölge-lerdeki herpes simpleks enfeksiyonlarında etkinlik ve güvenliği bilinmemektedir. Etkisi direkt virüsler üzerine değil, virüslerin hücre içine girişini engelle-mesine dayanır. Dokosanol %10 krem, tekrarlayan oral-fasiyal herpes simpleks tedavisinde klinik iyi-leşme olana kadar günde 5 kez uygulanır. Kaşıntı, döküntü gibi hafif lokal yan etkiler ve baş ağrısı bil-dirilen yan etkileridir.³

Topikal Brivudin

Brivudinin topikal formları (%0,1 göz damlası ve %1 göz merhemi) herpes keratiti tedavisinde kullanılır. İdoksuridin, trifluridin, vidarabin ve asiklovir gibi diğer topikal antivirallere yanıtız hastalarda klinik iyileşme sağlamıştır. Günde 5 kez uygulanır.³

Topikal Sidofovir

Çok ilaca dirençli mukokutanöz HSV enfeksiyonları olan immünsüpresif hastalarda topikal sidofovir kul-lanılabilir.⁴

Sistemik Antiviraller

Yaşlı hastalarda, kutanöz viral enfeksiyonlar arasın-da görülme sıklığı açısından herpes zoster ön plana çıkmakta ve bu yüzden bu popülasyonda herpes zos-ter tedavisi özel önem arz etmektedir. Herpes zos-terde antiviral tedavi ile viral replikasyonu azaltarak inflamasyonu ve sinir hasarını azaltmak amaçlanır. Sistemik antiviraller; cilt lezyonları ve diğer klinik belirtilerin şiddetini azaltıp süresini kısaltır, ayrıca 50 yaşından büyük hastalarda postherpetik nevr-alji (PHN) görülme olasılığını önemli ölçüde azaltır. Antiviral tedavinin, cilt lezyonlarının başlangıcın-dan itibaren 72 saat içinde başlanması önerilirken immünsüpresif hastalarda bu süreden sonra da baş-lanması şiddetle önerilmektedir. Aynı zamanda PHN riski yüksek olan ve viral replikasyon kanıtı bulunan hastalarda da 72 saatten sonra faydalı olabilmektedir.⁵

Asiklovir, valasiklovir, famsiklovir ve brivudin gibi antiviraller tedavinin temelini oluşturur.³

Risk altındaki bireylerin çoğunun aşılınmamış olması, günümüzde onaylı olan antivirallerin akut ağrıyı ve post-herpetik nevralsi gelişimini kontrol etmedeki düşük etkinlikleri, böbrek yetmezliğindeki sınırlamaları ve çoklu doz gerektirmeleri gibi neden-ler yeni antiviral ilaçların geliştirilmesini gerektir-mektedir.⁶

Asiklovir

Asiklovir, iyi tolere edilmesi nedeniyle yıllardır her-pes zosterin antiviral tedavisinde altın standart ol-muştur. Ancak çoklu doz gerektirmesi, valasiklovir ve famsiklovir ile karşılaştırıldığında daha verimsiz farmakokinetik özellikleri belli başlı dezavantajla-rıdır. Özellikle immünsüpresif hastalarda görülen asiklovire direnç de bir diğer sorundur.⁷

Zonada asiklovir ile standart oral tedavi, 7 gün boyunca günde beş kez 800 mg dozunda uygulanır. İmmünsüpresif hastalarda ise mevcut lezyonlar ta-mamen krutlanana ve yeni lezyon çıkışı durana ka-dar tedaviye devam edilmelidir. Bu hasta grubunda yetersiz tedavi, verrüköz zoster olarak bilinen klinik tabloya neden olabilir. Viral replikasyonun gerçek-leşmeye devam ettiği verrüköz lezyonlar geliştikten sonra tedavi çok zorlaşır. VZV, asiklovire HSV'ye göre daha az duyarlıdır, bu nedenle tedavide daha yüksek dozlar gerekir. VZV için verilen asiklovir dozu, HSV için verileden dört kat daha yüksek ol-masına rağmen, asiklovirin serum konsantrasyonları arasında ancak iki kat fark meydana gelebilmektedir. Yaşlı hastaların asiklovir dozunu eksiksiz almaları çok önemlidir, çünkü bu popülasyonda kronik ağrı gelişme riski daha fazladır.⁸

Her 8 saatte bir uygulanan 7,5-10 mg'lık intrave-nöz tedavi ile 5-10 mg/L'lik serum konsantrasyonuna ulaşılırken, günde 5 kez 800 mg'lık oral tedavi ile an-cak 1-1,5 mg/L'lik inhibitör konsantrasyona ulaşıla-bilmektedir.

Oral uygulama; %10 ila %20 arasında değişen ve artan dozlarla azalan düşük biyoyararlanım ve kısa hücre içi yarı ömründen dolayı (1 saatten az) sık do-zaj gerektirmesi gibi dezavantajlara sahiptir. Özelli-kle yaşlı popülasyonda hastaneye yatış gereksinimini azaltması ise oral tedavinin önemli bir avantajıdır.⁹

Valasiklovir

Asiklovirin sınırlı oral biyoyararlanımı, yeterli se-rum konsantrasyonlarına ulaşmak için sık dozaj veya intravenöz uygulama gerektirmesinden dolayı

asiklovirin biyoyararlanımını iyileştirme yönündeki çalışmalar, valasiklovir gibi ön ilaçların üretilmesiyle sonuçlanmıştır. Valasiklovir, asiklovirin L-valin esteridir. İn vivo olarak asiklovire ve doğal olarak oluşan amino asit valine dönüştürülür.

Valasiklovir, asiklovirin üç ila beş katı daha fazla oral biyoyararlanıma sahiptir ve böylece asiklovirin intravenöz tedavisinde ulaşılan düzeye eşdeğer asiklovir konsantrasyonlarını sağlar. Oral asiklovirden daha etkili ve daha verimli olması, yaşlılarda herpes zoster tedavisi için valasikloviri tercih edilir kılan özelliklerindedir.² Valasiklovirin, asiklovir ile karşılaştırıldığında ağrının rezölüsyonunu önemli ölçüde daha fazla hızlandırdığı ancak cilt bulgularını asiklovirle benzer oranlarda düzelttiği saptanmıştır.⁷ Klinik çalışmalar, valasiklovirin 50 yaş üzerindeki hastalarda kronik ağrının şiddetini ve süresini azaltmada asiklovirden daha yüksek etkinliğe ve asiklovir ile aynı güvenlik profiline sahip olduğunu göstermiştir. Asiklovirden daha kolay uygulanan doz rejimi de diğer bir üstünlüğüdür (7 gün boyunca günde üç kez 1 gr).⁸

Famsiklovir

Famsiklovir, antiviral aktif bir bileşik olan pensiklovirin oral ön ilaç formudur. 1994'te FDA tarafından akut herpes zoster enfeksiyonunun tedavisi için onaylanmıştır. Pensiklovirin HSV-1, HSV-2, Epstein-Barr virüs ve VZV'ye karşı etkinliği vardır.

Pensiklovirin asiklovire göre yüksek biyoyararlanımı vardır (oral famsiklovir uygulamasından sonra %77). VZV ile enfekte hücrelerde pensiklovir trifosfatın hücre içi konsantrasyonları, asiklovir trifosfatından 100 kat daha fazla bulunmuştur. Yine VZV ile enfekte olmuş hücrelerde, pensiklovir trifosfatın yarı ömrü 7,2 ila 11,0 saat iken asiklovir trifosfatın ise 0,8 saattir; böylece pensiklovir trifosfat daha uzun süreli antiviral aktiviteye sahip olmasıyla, famsiklovir tedavisinin oral asiklovire kıyasla daha az sıklıkta dozaj ile uygulanmasını mümkün kılmaktadır (günde 3 kez 500 mg, yedi gün boyunca).

Kafa kafaya karşılaştırmalı çalışmalarda asiklovir, famsiklovir ve valasiklovir arasında tedavi son noktalarında anlamlı farklar olmadığı ve benzer yan etki profiline sahip oldukları görülmektedir. Ancak bir ajan seçerken dozajlama kolaylığı, biyoyararlanım ve maliyet hesaba katılmalıdır. Valasiklovir ve famsiklovir, asiklovir ile karşılaştırıldıklarında daha yüksek oral biyoyararlanıma sahiptirler ve dozajları daha uygundur.^{2,7,9}

Brivudin

Brivudin, herpes zoster gibi VZV enfeksiyonlarının tedavisinde ABD, Kanada ve İngiltere dışında çoğu ülkede lisanslı olarak kullanılan nispeten yeni bir moleküldür. VZV için oldukça seçicidir. VZV dışında, HSV-1'e karşı da aktiviteye sahiptir ve bu aktivitesi, viral timidin kinaz tarafından fosforilasyona bağlıdır.¹⁰ Brivudin, oral alımından sonra hızla emilir. Oral biyoyararlanımı %33' tür.³

Brivudin herpes zoster tedavisinde asiklovir, valasiklovir ve famsiklovir kadar etkili ve kullanışlıdır. Yapılan retrospektif bir çalışmada zona hastalarında ağrı üzerinde valasiklovir, famsiklovir ve brivudinin etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Herpes zosterde akut ağrıyı tedavi etmede üç ilaç da etkili bulunmuş ve hafif-orta herpes zoster hastalarında aralarında anlamlı bir fark görülmemiştir. Şiddetli herpes zosteri olan hastalarda ise brivudin grubunda 3. günde, famsiklovir grubunda 7. günde, valasiklovir grubunda 2-3. haftada ağrı yoğunluğunda anlamlı bir azalma olduğu saptandı. Bu sonuçlara dayanarak, günde bir kez uygulama avantajı ve ağrıyı daha erken kontrol altına almasıyla brivudin, şiddetli herpes zoster vakalarının tedavisinde ilk sırada tercih edilebilir.⁶

Randomize çift kör bir çalışmada tedavi bitiminden sonra aylık PHN prevalansı açısından tüm aylarda brivudin alan grupta asiklovir alan gruba göre prevalansın daha düşük olduğu tespit edildi.¹¹

Zona tedavisinde oral famsiklovir ile karşılaştırıldığı çalışmada hem genel popülasyonda hem de 65 yaş üstü grupta PHN'nin medyan süresinin oral brivudin alan grupta daha kısa olduğu saptandı.¹²

Karşılaştırıldığı diğer antivirallere kıyasla günde bir kez uygulanması, brivudini yaşlı zoster hastalarının tedavisinde en iyi seçenek konumuna yerleştirebilir.⁷

Asiklovir ve diğer antivirallerin nadir görülen önemli bir yan etkisi böbrek toksisitesidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz azaltımı gerekli olabilir. Sadece brivudinin böbrek toksisitesi yoktur (13).

Brivudin tedavisi, eş zamanlı 5-florourasil kullanan hastalarda kontrendikedir, çünkü 5-florourasilin katabolizmasını inhibe ederek toksisitesine neden olabilir.¹⁰

Foskarnet

Bir pirofosfat analogu olan foskarnet, asiklovire dirençli herpes simpleks virüsünün tedavisi için onaylı iken özellikle AIDS başta olmak üzere immünsüpresif hastalardaki zosterde de endikasyon dışı başarıyla

kullanılabileceğini bildiren vaka raporları ve küçük çalışmalar mevcuttur. Toksikite profili kullanımını sınırlamaktadır.⁷

Sidofovir

Kullanım alanı asiklovir ve/veya foskarnete dirençli HSV enfeksiyonlarının tedavisi olmasına karşın yine bu ajanlara dirençli hastalardaki VZV enfeksiyonlarına karşı da foskarnete göre daha sınırlı literatür kanıtlarına rağmen alternatif bir seçenektir. Toksikite profili önemli bir sorundur.⁴

Amenamevir

Amenamevir, bir helikaz-primaz inhibitörü olarak DNA polimerazı hedef alan klasik antivirallerden tamamen farklı bir etki mekanizmasına sahiptir ve viral timidin kinaz tarafından aktivasyona ihtiyaç duymaz. Japon herpes zoster hastalarında amenamevirin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için yapılan randomize, çift kör, valasiklovir kontrollü bir faz 3 çalışmada yedi gün boyunca günde 1 kez 400 mg veya 200 mg oral amenamevir veya günde 3 kez 1000 mg valasiklovir alan hastalar karşılaştırıldı. Amenamevir 400 mg, 65 yaşın altındaki hastalarda amenamevir 200 mg ve valasikloviden daha etkili iken 65 yaş üstündeki yaşlı grupta ise anlamlı fark saptanmadı. Çalışma sonuçları amenamevir 400 mg'in zosterde etkin ve iyi tolere edilen bir tedavi olduğunu gösterdi ve Japonya'da herpes zoster için onay aldı.^{6,14}

Valgansiklovir

Valgansiklovir, oral olarak uygulanabilen bir gansiklovir ön ilacıdır ve son zamanlarda VZV'ye karşı aktivitesi gösterilmiştir.¹³

Herpes Zoster Oftalmikus Tedavisi

Standart antiviral tedavi süresi 7 gün iken yaşlı hastalarda VZV DNA'sı korneada 30 güne kadar kalabilmektedir. Bu yüzden her ne kadar bu konuda yapılmış klinik çalışmalar olmasa da yaşlı ve immünespresif hastalar daha uzun bir tedaviye ihtiyaç duyabilirler.⁹

İmmünespresif Hastalarda Herpes Zoster Tedavisi

İntravenöz asiklovir (her 8 saatte bir 10 mg/kg), şiddetli immünespresyonu olan hastalarda tercih edilen

temel tedavi olmaya devam etmektedir. Klinik tablo intravenöz tedavi ile kontrol altına alındıktan sonra oral tedaviye geçilebilir.⁷

İmmünespresif hastalarda asiklovir dirençli zoster vakaları görülebilmektedir, yeterli antiviral tedaviye klinik yanıt alınamayan ve dirençten şüphelenilen durumlarda timidin kinaz genindeki mutasyonlar için inceleme yapılabilir ve bu hastalarda intravenöz foskarnet veya sidofovir tedavilerine başvurulabilir.⁹

Herpes Zoster Aşıları

Yaşlanmanın doğal sonucu olarak hücresel bağışıklıktaki zayıflama, VZV'ye özgü T hücrelerini etkilemektedir. Özellikle yaşlı popülasyonda herpes zosterin hem çok daha sık görülmesi hem de başta PHN olmak üzere komplikasyonlarla seyrebilmesi, mevcut antiviral tedavilerin yaşlı popülasyondaki zayıf etkinlikleri, potansiyel yan etkileri, çoklu ilaç kullanımı olan hastalarda ilaç etkileşimi sorunları ve tedavi maliyetleri VZV'ye yönelik hücresel immüneyi indüklemek için aşılamaı ön plana çıkarmıştır.¹⁵

Günümüzde zostere yönelik iki aşı (Zostavax® ve Shingrix®) mevcuttur. Her iki aşının da güvenli olduğu ve bağışıklık tepkisi oluşturduğu, zoster ve PHN görülme sıklığını azalttıkları gösterilmiştir. Rekombinant zoster aşısı (Shingrix®), 2017 yılında ABD'de herpes zostere karşı önlem için onay almıştır. Rekombinant zoster aşısı (Shingrix®), canlı zayıflatılmış aşı olan Zostavax® tan etkinlik, maliyet ve immünespresif hastalara da uygulanabilmesi açısından daha üstün görünmektedir.^{6,16,17}

HSV Enfeksiyonlarında Sistemik Antiviraller

Yaşlılarda, HSV tip 1 enfeksiyonu tipik olarak dudakların vermilion sınırında görülür. Oral mukoza tutulumu nadirdir. Yaşlılarda tekrarlayan herpes labialise dair temel endişe, göz veya genital bölgeye olası otoinokülasyondur. HSV enfeksiyonlarının tedavisinde temel olarak asiklovir, valasiklovir ve famsiklovir yer alır. Primer ve rekürren enfeksiyonların tedavisi ve baskılayıcı tedavide her biri için önerilen rejimler vardır.¹⁸

Tedavideki kritik nokta, lezyonlar belirginleşmeden önce ilaçların başlanması gerektiğidir. Kronik veya yaygın klinik tablolar dışında veziküllerin mevcudiyeti tedavi için geç kalındığını gösterir. Bu nedenle, rekürren HSV enfeksiyonu olan hastalar, semptomlar başlar başlamaz ilaçlarını kullanmaya başlamalıdır.

Tedavideki bir başka sorun, viral timidin kinaz mutasyonu, DNA polimerazla ilgili sorunlar veya başka sebeplerle asiklovire direnç görülmesidir. Viral timidin kinaz kaynaklı durumlarda foskarnet etkin olarak kullanılabilir. Oral emilimi zayıf olup intravenöz olarak uygulanır. Sorun polimeraz gen mutasyonu olduğunda famsiklovir etkili olabilir.¹

Kutanöz CMV Enfeksiyonlarında Sistemik Antiviraller

CMV, özellikle HIV pozitif kişilerde kutanöz lezyonlara neden olabilir. CMV deride genellikle genital bölgede, perineumda ve uyluklarda ülsere lezyonlarla kendini gösterir. Ayrıca papüler veya purpurik yaygın döküntülerde, yaygın nodüler ve vezikülobüllöz döküntülerde, keratotik ve nekrotik cilt lezyonlarında da CMV gösterilmiştir. CMV enfeksiyonlarında intravenöz olarak gansiklovir, foskarnet ve sidofovir, intravitreal olarak da fomivirsen onaylı ilaçlardır.¹⁸

Molluskum Kontagiosumda Sistemik Antiviraller

Başta AIDS'liler olmak üzere immünsupresiflerde özellikle yüzde yaygın molluskum lezyonları görülebilir. Bu durumlarda klasik topikal ve destrüktif tedaviler genellikle yetersiz kalıp, antiviral ve immünomodülatör ilaçlar umut vadeden sonuçlar göstermiştir. İntravenöz sidofovir ile başarılı yanıt alınan olgular vardır.¹⁸

Kaynaklar

1. Elgart ML. Skin infections and infestations in geriatric patients. *Clin Geriatr Med.* 2002;18(1):89-101.
2. Herne K, Cirelli R, Lee P, Tying SK. Antiviral therapy of acute herpes zoster in older patients. *Drugs Aging.* 1996;8(2):97-112.
3. Abdel-Haq N, Chearskul P, Al-Tatari H, Asmar B. New antiviral agents. *Indian J Pediatr.* 2006;73(4):313-21.
4. Tayyar R, Ho D. Herpes Simplex Virus and Varicella Zoster Virus Infections in Cancer Patients. *Viruses.* 2023;15(2):439.
5. Castro MCR, Ramos-E-Silva M. Cutaneous infections in the mature patient. *Clin Dermatol.* 2018;36(2):188-196.
6. Andrei G, Snoeck R. Advances and Perspectives in the Management of Varicella-Zoster Virus Infections. *Molecules.* 2021;26(4):1132.
7. Cohen KR, Salbu RL, Frank J, Israel I. Presentation and management of herpes zoster (shingles) in the geriatric population. *P T.* 2013;38(4):217-27.
8. Weinberg JM, Scheinfeld NS. Cutaneous infections in the elderly: diagnosis and management. *Dermatol Ther.* 2003;16(3):195-205.
9. John AR, Canaday DH. Herpes Zoster in the Older Adult. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(4):811-826.
10. De Clercq E. The development of BVDU: An odyssey. *Antivir Chem Chemother.* 2023;31:20402066231152971.
11. Lillie HM, Wassilew SW. 4th international conference on varicella, herpes zoster and postherpetic neuralgia (PHN). 2001, La Jolla, California, USA. *Hautarzt* 2002; 53: 223–224.
12. Wassilew S. Brivudin compared with famciclovir in the treatment of herpes zoster: Effects in acute disease and chronic pain in immunocompetent patients. A randomized, double-blind, multinational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 47–55.
13. Patil A, Goldust M, Wollina U. *Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management.* *Viruses.* 2022;14(2):192.
14. Kawashima M., Nemoto O., Honda M., Watanabe D., Nakayama J., Imafuku S., Kato T., Katsuramaki T., Study I. Amenamevir, a novel helicase-primase inhibitor, for treatment of herpes zoster: A randomized, double-blind, valaciclovir-controlled phase 3 study. *J. Dermatol.* 2017;44:1219–1227.
15. Di Pietro A, Facciola A, Visalli G. Herpes zoster vaccine: a protection for the elderly. *Ann Ig.* 2018;30(4 Suppl 1):23-27.
16. Mwakigwe-Omari A, Lecrenier N, Naficy A, Curran D, Posiuniene I. Recombinant zoster vaccine in immunocompetent and immunocompromised adults: A review of clinical studies. *Hum Vaccin Immunother.* 2023;19(3):2278362.
17. Parikh R, Singer D, Chmielewski-Yee E, Dessart C. Effectiveness and safety of recombinant zoster vaccine: A review of real-world evidence. *Hum Vaccin Immunother.* 2023;19(3):2263979.
18. Weinberg JM, Vafaie J, Scheinfeld NS. Skin infections in the elderly. *Dermatol Clin.* 2004;22(1):51-61.

Topikal ve Sistemik Antifungaller

Mustafa Esen, İsa An

Giriş

Günümüzde yaşlı hasta grubunda mevcut antifungal ilaçların kullanımı ile ilgili rehberlerin yokluğu dermatologlar ve diğer tüm hekimler için tedavi yönetiminde zorluğu beraberinde getirmektedir. Yaşlılarda glomerüler filtrasyon hızının yaşla azalması gibi fizyolojik değişiklikler, renal, hepatik yetmezlik gibi eşlik eden hastalıkların varlığı ve çoklu ilaç kullanımları ilaç-ilac etkileşim riskini arttırmaktadır. Ayrıca yaşlılarda tedavi seçiminde unutkanlık, görme problemleri ve kas-eklem kısıtlılıkları gibi faktörler de dikkate alınmalıdır. Bu nedenle fungal enfeksiyonların tedavisini yönetirken antifungal ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin ve potansiyel ilaç etkileşimlerinin iyi bilinmesi gerekmektedir.

Polienler

Polienler 1950'li yıllarda piyasaya çıkan ve klinik kullanıma sunulan ilk antifungallerdir. Nistatin, amfoterisin B, sıklıkla kullanılan polienlerdir. Mantar hücre zarının yapısındaki ergosterole geri dönüşümsüz bağlanarak mantar hücrelerini öldürürler.¹

Nistatin

Nistatin, *Streptomyces noursei* tarafından fermentasyon yoluyla üretilen klinik kullanımdaki üç polien türeviden biridir. Fungus hücre zarındaki ergos-

terole geri dönüşümsüz bağlanma sonrası zar yüzeyinde gözenek oluşturmakta ve temel hücre içi bileşenlerin sızmasına neden olarak mantar hücrelerini öldürmektedir.² Nistatin ilk üretilen antifungal ilaç ancak oral alındığında etkisiz olması ve intravenöz yol ile alındığında da şiddetli toksik etkileri dolayısıyla kullanımı topikal ile sınırlıdır. Nistatin in vitro hem fungisidal hem de fungistatiktir. Nistatin mikroskopular, trikofitonlar ve epidermofitonların neden olduğu dermatofitozlarda etkisizdir. Nistatinin krem, merhem, toz, süspansiyon, sıvı ve pastil şeklinde formları mevcuttur.^{1,2} Topikal nistatin, *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve diğer kandida türlerinin neden olduğu mukokutanöz fungal enfeksiyonlarda halen sıklıkla kullanılmakla birlikte yeterli etkinlik göstermediği de birçok çalışmada rapor edilmiştir. Götzsche ve ark. Cochrane analizinde ciddi immün yetmezliği olan hastalarda fungal kolonizasyon üzerinde nistatinin etkinliğinin plasebodan farklı olmadığı gösterilmiştir.³ Egger ve ark. prospektif çalışmasında da nötrojenik kanser hastalarında nistatin kullanımı önerilmemiştir.⁴ Nistatin sıklıkla hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir. İntestinal emilimi önemsenmeyecek düzeyde olan nistatinin alerjik kontakt dermatit, fiks ilaç erüpsiyonu, püstüler reaksiyon ve Stevens-Johnson sendromunu da içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları gibi nadir yan etkileri bildirilmiştir.¹⁻⁴ Nistatinin oral kullanımında bulantı, kusma, ishal, karaciğer enzimlerinde yükselme bildirilmiştir.^{1,3} Nistatin kullanımında tat değişiklikleri ve

oral formülasyonlara tolerans zorluğu bildirilmiştir.⁵ Yaşlı hasta grubunda hem immünsupresyonun hem de oral kandidiyazis prevelansının daha fazla olduğu düşünüldüğünde mukokutanöz kandidiyazis profilaksisinde ve tedavisinde nistatinin öncelikli tercih edilmesi önerilmemektedir. Yaşlı ve immünsupresif hastalarda oral beslenme yetersizliği de yaygındır. Nistatinin tat değişikliklerine neden olabilmesi, toleransının nispeten zayıf olması ve oral süspansiyonların günde 4-5 kez kullanımı yaşlı hasta grubunda tedavi uyumunu azaltacaktır.

Amfoterisin B

Amfoterisin B, *Streptomyces nodosus*'tan üretilmiştir. Birkaç farklı formülasyonu mevcuttur. Amfoterisin B'nin olası toksisitesini azaltmak ve ilacın tolere edilebilirliğini arttırmak için lipid formülasyonları piyasaya sunulmuştur. Amfoterisin B'nin iv formu çoğu ülkede onay almıştır.¹ Amfoterisin B'nin merhem, krem, jel ve losyon şeklinde çeşitli formülasyonları da mevcut olmasına rağmen yüksek dozlarda dahi yeterli etkinlik gösterememesi ve deride kaşıntı, kserozisten şiddetli büllöz reaksiyonlara kadar çeşitli yan etkilere yol açabilmesi nedeniyle çoğu ülkede kullanımı onay almamıştır.⁶ GİS'ten emilimi çok azken iv uygulamada biyoyararlanım %100'e ulaşabilmektedir. Amfoterisin B, aspergillozis, kriptokokozis, blastomikozis, invaziv kandidiyazis, koksidiomikozis, histoplazmozis, mukormikozis, sporotrikozis, feohifomikozisde endikedir.^{1,2,6} Ayrıca retrospektif çalışmalarda ve birçok vaka bildiriminde antimon bileşiklerine yanıtız mukokutanöz layşmanyazisde lipozomal amfoterisin B ve diğer sistemik formülasyonların kullanımı ile klinik iyileşme sağlanmıştır. Antimon bileşikleri layşmanyazis tedavisinde kullanılan en eski ilaçlar olmakla birlikte kardiyotoksiste, böbrek yetmezliği ve pankreatit gibi yan etkilerinin varlığı yaşlı hastalarda kullanımlarını sınırlamaktadır. Bu nedenle özellikle amfoterisin B'nin lipozomal formasyonları risk altındaki yaşlı hastalarda öncelikli tercih edilebilir.^{1,2} İnfüzyon sırasında akut aşırı duyarlılık reaksiyonu, nefrotoksiste, hepatotoksiste, kutanöz ilaç reaksiyonları, elektrolit dengesizlikleri, trombositopeni, lökopeni, kardiyak aritmiler ve kalp yetmezliği gibi yan etkiler bildirilmiştir.^{1,2,6,7} Lipid formülasyonların kullanımında yan etkiler genellikle azalmaktadır.¹ Böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.^{1,2} Ancak yaşlı hastalarda çoklu ilaç kullanımının olması ve eşlik edebilecek

komorbiditeler dolayısıyla dikkatli kullanımı gerekmektedir.¹ Sheikh ve ark. mukokutanöz fungal enfeksiyon tanılı 83 hasta ile yaptıkları çalışmada lipit bazlı jel formülasyonunda topikal amfoterisin B dermatofitoz da dahil hastaların %89.2'sinde pozitif klinik etkinlik göstermiştir. Ayrıca %2 ketokonazol ile karşılaştırıldığında daha az yan etki izlenmiştir.⁶ Fransa'da onaylı olan süspansiyon formundaki amfoterisin B ile yapılan öncül nitelikteki çalışmada flukonazole dirençli orofaringeal kandidiyazis tanılı hastaların %60-70'inde klinik olarak yeterli iyileşme bildirilmiştir.⁵ Taillandier ve ark. orofaringeal kandidiyazisde amfoterisin B süspansiyon ile flukonazol süspansiyonunun etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada 305 yaşlı hastanın yaklaşık %80'inde klinik iyileşme izlenirken flukonazol kullanan grubun %35'inde, amfoterisin B kullanan grubun %46'sında mikolojik iyileşme rapor etmişlerdir.⁷ Amfoterisin B'nin topikal formunun etkinliği mevcut son birkaç çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen özellikle kullanım sonrası oral durulama gerektirmesi, oral durulamayı bırakan hastalarda bulantının eşlik etmesi ve tat değişikliklerine neden olması beslenme bozukluğunun sıklıkla eşlik ettiği yaşlı hastalarda kullanımını sınırlamaktadır. Bu nedenle yaşlı hasta grubunda mümkünse ilaç etkileşimleri de gözlemlenerek sistemik tedavi öncelikli düşünülmelidir.

Azoller

Azol antifungalleri imidazoller ve triazollerden oluşur. Azoller fungostatiktir ancak çok yüksek dozlarda fungisidal etki de gösterirler.² Sistemik tedavide flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, ravukonazol gibi seçenekler mevcuttur.¹

Flukonazol

Flukonazol triazol antifungal olup sitokrom P-450 (CYP) enzim ailesinden 14-a demetilaz enzimini inhibe ederek etki göstermektedir. Flukonazolün oral yol ile biyoyararlanımı %90'ın üzerinde olup itrakonazoldan farklı olarak mide pH'sından etkilenmemektedir. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmektedir. Flukonazol, orofaringeal ve özofageal kandidiyazis, vulvovajinal kandidiyazis, yaygın kandidiyazis ve kandidemi ile kriptokokal menenjit tedavisinde klinik olarak endikasyon almıştır. Flukonazol dermatofitozlar, onikomikoz, pityriasis versicolor, kutanöz ile kronik mukokutanöz kandi-

diyazis ve mukokutanöz layşmanyazis tedavisinde endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır.⁸ Flukonazolün tablet, kapsül, sıvı ve çözelti için toz formları mevcuttur. Flukonazolün en sık görülen yan etkileri; bulantı, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, ishal, baş dönmesi ve tat duyusunda bozulmadır. Literatürde olgu düzeyinde nadir olarak flukonazol kullanımı sonrası Stevens-Johnson sendromu rapor edilmiştir.^{1,8,9} Flukonazol, >200 mg/gün dozlarda klerensi sitokrom P450 2C9 veya 3A4 enzimleri üzerinden olan birçok ilaç ile etkileşime girebilmektedir. Aste-mizol, terfenadin, sisaprid ile potansiyel olarak klinik açıdan anlamlı farmakokinetik etkileşime girek torsades de pointese neden olabilir. Midazolam ve triazolam ile birlikte kullanımda majör etkileşim sonrası uzamış sedasyon izlenebilir. Lovastatin, simvastatin, atorvastatin ile birlikte kullanımda artmış miyopati ve rabdomiyoliz riski mevcuttur. Rifampin, rifabutın, izoniazid, fenitoin ve karbamazepin ile etkileşim sonrası antifungal etkinliğinde azalma görülebilir. Flukonazol proteaz inhibitörleri, warfarin, takrolimus, metilprednizolon ve siklosporinin etkilerini arttırabilir. Yaşlılarda birlikte kullanılacaksa daha düşük dozlar tercih edilmelidir. Flukonazolün digoksin ile kullanımında toksisiteyi arttırdığı net olmasa da yaşlı hastalarda kullanımda dikkat edilmelidir.^{1,9}

Itrakonazol

Itrakonazol diğer azoller gibi sitokrom P-450 enzimi 14-a demetilazı seçici olarak inhibe ederek ergosterol dönüşümünü engelleyerek mantar hücresinin bölünmesini durdurmaktadır. Itrakonazol geniş spektrumlu bir antifungal olup dermatofitlere, dimorfik ve filamentli mantarlara, mayaya ve layşmanyaya parazitlerine karşı etkilidir.² Itrakonazolün emilimi mide asiditesinde artmaktadır. Bu nedenle aç karına alınmalıdır. Mide pH'sını arttıran H2 reseptör antagonistleri veya proton pompa inhibitörleri ile birlikte alınmamalıdır.¹⁰ Itrakonazol ağırlıklı olarak CYP3A4 izoenzim sistemi tarafından metabolize edilir. Itrakonazolün metabolitleri idrar ve safrayla atılır. Kapsül, siklodekstrin bazlı iv ve çözelti formu mevcuttur.¹ Amfoterisin B'yi tolere edemeyen veya ona dirençli invaziv aspergilloz, akciğer ve ekstra pulmoner blastomikoz ve histoplazmoz endikasyonlarında FDA onayı almıştır. Kromomikoz, koksidioidomikoz ve diğer derin mikozlarda daha az etkilidir. Dermatofitler, kandida ve dermatofit dışı küflerin neden olduğu onikomikoz, pitriasis versicolor, mukokuta-

nöz layşmanyazis tedavisinde endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır.¹⁰ Minor yan etkiler sıklıkla 1 ay ya da daha uzun süre > 400 mg/gün doz alan hastalarda izlenmiştir. En sık bulantı, kusma, ishal ve hazımsızlık gibi gastrointestinal sistem yan etkileri izlenmektedir. Hastaların %1-7'sinde KCFT'de geçici yükselme bildirilmiştir. Baş dönmesi, baş ağrısı, impotans, jinekomasti, kaşıntı ve döküntü gibi diğer yan etkiler de raporlanmıştır. Daha nadir olarak > 600 mg/gün üzerinde hipokalemi, hipertansiyon ve ödem ile karakterize hiperaldosteronizm ve Stevens-Johnson sendromu da raporlanmıştır. Deri döküntüleri sıklıkla immünsupresif olan ya da immünsupresif ilaç kullananlarda raporlanmıştır.^{10,11} Bu nedenle immünsupresif durumların daha sık görülebileceği yaşlı hastalarda ilaç döküntüleri açısından dikkat edilmelidir. Itrakonazol 1 aydan uzun süre kullanıldığında karaciğer enzimlerinin izlenmesi önerilmektedir. Itrakonazol da diğer azoller gibi CYP3A4 izoenzim sisteminin güçlü bir inhibitörüdür. Yukarıda açıklanan flukonazol ile diğer ilaç etkileşimleri itrakonazol için de geçerlidir.^{1,9-11} Itrakonazol digoksin kullanan ve konjestif kalp yetmezliği veya konjestif kalp yetmezliği öyküsü olan her yaş grubundaki hastalarda mutlak kontrendikedir. Epstein ve ark. çalışmasında nötropenik kanser hastalarında orofaringeal kandidiyazisin profilaksisinde oral itrakonazol solüsyonu kullanan grupta %65, oral amfoterisin B ile birlikte nistatin alan grupta %53 klinik etkinlik bildirilmiştir.⁵

Ketokonazol

Ketokonazol, diğer azoller gibi 14-a demetilaz enzim inhibisyonu ile lanosterol ergosterol dönüşümünü engelleyerek mantar hücrelerini öldürür. Ketokonazol üzerinde en çok çalışılan ve en yaygın kullanılan antifungaldir. Ketokonazolün tablet, krem ve şampuan formasyonları mevcuttur. Ketokonazol %2 krem ya da şampuanın deriden emilimi eser düzeyde kabul edilmektedir. Ketokonazol oral emilimi mide asiditesine bağlı olduğundan aç karına alınmalıdır.^{1,2,12} Özellikle yaşlı hastalarda genç yaş grubuna göre daha fazla aklorhidri riski olduğundan ketokonazol ve itrakonazolün emilim sorunu olabileceği akılda tutulmalıdır. Oral ketokonazol esas olarak topikal tedavilere dirençli dermatofitozlar, mukokutanöz kandidiyazis, kandidiüri, koksidioidomikoz, histoplazmoz, blastomikoz, parakoksidioidomikoz ve kromomikozda endikedir. Pitriasis versikolor ve seboreik dermatitte endikasyon dışı olarak kullanıl-

maktadır.¹² Ancak oral ketokonazol diğer azollerle karşılaştırıldığında daha sınırlı etki göstermesi ve daha toksik olması dolayısıyla günümüzde kullanımını sınırlıdır.^{2,12} Ketokonazol %2 krem dermatofitlerin neden olduğu tinea enfeksiyonlarında ve kutanöz kandidiyazisde kullanılmaktadır. Ayrıca hem ketokonazol krem ve hem de şampuanı *M. Furfur*'a karşı etkinliği dolayısıyla p. versicolor, seboreik dermatit ve skalp psöriyaziste kullanılmaktadır. Ketokonazol krem çoğunlukla iyi tolere edilmekle birlikte iritasyon, kaşıntı, batma ve yanma sıklıkla bildirilmiştir. Ayrıca daha nadir olarak kontakt dermatit ve ağrılı alerjik reaksiyon da raporlanmıştır.¹³ Oral ketokonazolün kullanımına bağlı olarak sıklıkla bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal gibi GİS şikayetleri ve kaşıntı bildirilmiştir. Daha az sıklıkta baş dönmesi, baş ağrısı, fotofobi, lökopeni, trombositopeni ve hemolitik anemi görülmektedir. Bu yan etkiler hafif düzeyde olup tedavi kesilmesini çoğu zaman gerektirmemektedir. Yüksek dozlarda hipoglisemi, impotans, jinekoma, oligospermi ve nadiren adrenal yetmezlik olguları bildirilmiştir. Ancak nadir görülmele birlikte anafilaksi, hepatik toksisite, aşırı duyarlılık reaksiyonları, şiddetli depresyon ve intihar eğilimi gibi ciddi yan etkiler durumunda tedavinin kesilmesi ve yakın izlem gerekmektedir.¹² CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol; terfenadin kinidin, sisaprid, midazolam, lovastatin, simvastatin, atorvastatin ve siklosporin gibi ilaçlar ile birlikte kullanıldığında ketokonazol plazma seviyeleri artabilmektedir.⁹ Itrakonazol gibi ketokonazolün de emilimi bozulduğundan mide pH'sını arttıran H2 blokör antihistaminikler, proton pompa inhibitörleri ve anti-asitlerle birlikte kullanılmamalıdır.^{9,12} Yaşlı hastalarda azollerin kullanımı ile ilgili en büyük endişe nadir olarak görülen ve yaşamı ciddi anlamda tehlikeye atabilen ilaç-ilaç etkileşimleridir. Bu nedenle yaşlı hastalarda azoller reçetelenmeden önce muhakkak kullanılan ilaçlar sorgulanmalıdır.

Vorikonazol

Vorikonazol yapısal olarak flukonazole benzeyen lanosterolü ergosterole dönüştüren 14-a demetilaz enzim inhibisyonu ile ergosterol sentezini bloke ederek mantar hücre zarının bütünlüğünü ve fonksiyonunu bozarak etki gösterir. Vorikonazol 2001 yılında ciddi mantar enfeksiyonlarının tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır.² Vorikonazolün oral veya intravenöz kullanımı arasında farmakokinetik açısından farklılık yoktur. Oral alımı mide pH'sın-

dan etkilenmemektedir. Aç karına alınmalıdır.¹⁴ Vorikonazolün, tablet, oral süspansiyon ve iv uygulama için liyofilize toz formları mevcuttur.¹ Vorikonazol, küflere karşı fungisidal, mayalara karşı fungostatik etkilidir.¹⁵ *A. flavus*, *A. niger*, genellikle amfoterisin B'ye dirençli *A. terreus* ve itrakonazol ile amfoterisin B'ye dirençli *A. fumigatusun* neden olduğu invaziv aspergilloz, flukonazole dirençli *C. albicans* ve *C. krusei*, flukonazole değişken derecede duyarlı olabilen *C. glabrata*, *C. tropikalıs* ve *C. parapsilosis* dahil tüm kandidaların neden olduğu kandidemi ve özofageal kandidiyazis tedavisinde kullanılmaktadır. *Scedosporium*, *Fusarium* türleri, *Zygomycetes* (örn. *Mucor*, *Rhizopus* veya *Cunninghamella* türleri) ile *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum* ve *Coccidioides immitis* gibi endemik mantarların tedavisinde de etkilidir.¹⁵ Vorikonazol, CYP2C19, CYP3A4 ve CYP2C9 gibi hepatik CYP450 enzim sistemi ile metabolize olmaktadır. Omeprazol, ranitidin, simetidin, indinavir ve eritromisin gibi CYP3A4, CYP2C19 veya CYP2C9 inhibitörleri vorikonazolün plazma seviyelerini artırabilir. Rifampisin, rifabutin ve fenitoin gibi indükleyiciler vorikonazol konsantrasyonlarını azaltabilir. Aynı şekilde vorikonazol, takrolimus, sirolimus, warfarin, fenitoin ve siklosporin gibi CYP450 enzim sistemi yoluyla metabolize olan bazı ilaçların plazma seviyelerini değiştirebilmektedir.^{14,15} Vorikonazol ciddi fungal enfeksiyonların tedavisinde 20 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. Kullanım süresi arttıkça endişe verici daha fazla yan etki de bildirilmektedir. Bu yan etkilerden en korkulunu SCC gibi kutanöz malignitelerin gelişimidir. Vorikonazol ilişkili kutanöz maligniteler daha agresif ve multifokal olma eğilimindedir. Singer ve ark. çalışmasında her 60 günlük günde iki kez 200 mg vorikonazol kullanımının SCC riskini %5.6 arttırdığı, herhangi bir miktarda vorikonazol maruziyetinin ise SCC riskini 2.6 kat arttırdığı saptanmıştır.¹⁶ Vorikonazol QT aralığının uzaması gibi hayatı tehdit eden kardiyak aritmilerle ilişkilendirilmiştir. Özellikle amiodaron ile vorikonazol eş zamanlı kullanılmamalıdır. Kardiyak yan etki gelişen hastalarda vorikonazol ya da diğer azollerin tekrar kullanılmamasına dair net olmasa da uyarılar mevcuttur. Aritmi daha çok kalp yetmezliği, elektrolit bozuklukları, antrasiklin tedavisi gören ve özellikle proton pompa inhibitörü başta olmak üzere ek ilaç kullanan hastalarda izlenmiştir.^{1,14,15} Yaşlı hastalarda kalp rahatsızlıkları ve PPI dahil çoklu ilaç kullanımını sık olduğundan dikkat edilmelidir. Vorikonazol kullanımı ile halüsinasyon, ensefalopati ve periferik

nöropati gibi nörolojik yan etkiler gelişebilmektedir. Fiden ve ark. Fransız Farmakovijilans Veritabanı'nın analizine dayanan çalışmada hastaların %13,3'ünde görsel halüsinasyon ve %14'ünde nörolojik yan etkilerin geliştiği raporlanmıştır.¹⁷ Vorikonazol kullanan hastalar üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada hastaların %82'sinde alopesi ve %70'inde tırnak değişiklikleri izlenmiştir. Hiponatremi nadir bildirilen bir yan etki olmakla birlikte olguların tümü 62-75 yaşları arasında olduğundan yaşlı hastalarda vorikonazol kullanımı sırasında dikkat edilmelidir.¹⁸ Vorikonazol kullanımı sırasında fototoksosite, periostit ve GİS yan etkileri de gelişebilmektedir. Hafif-orta dereceli sirozlu hastalarda dozun azaltılması gerekmektedir.¹⁴ Özellikle fotosensitivite malignite gelişiminin öncüsü olarak değerlendirildiğinden yaşlı hastalarda dikkat edilmelidir. Vorikonazolün uygulama dozu kiloya göre hesaplandığından obez hastalarda toksisite riski vardır.¹⁸ Vorikonazol hayatı tehdit invaziv fungal enfeksiyonlarda çok etkili bir terapötik ajandır. Ancak yaşlı hastalarda immünsupresyon gelişim riskinin daha fazla olması, komorbiditeleri nedeniyle çoklu ilaç kullanımlarının daha yaygın olması yaşlı hastalarda vorikonazolün yakın takiple kullanılmasını gerektirmektedir. Uzun süreli vorikonazol kullanan yaşlılarda ilaç kesildikten sonra da advers etkiler açısından aralıklı olarak tarama yapılması önerilmektedir.¹⁸

Posakonazol

Posakonazol itraconazolden türetilmiş diğer azoller gibi CYP enzim inhibisyonu yaparak etki gösteren triazol antifungaldır.² Antibakteriyel etkinliği de gösterilmiştir. Üç formülasyonu mevcuttur: oral süspansiyon, intravenöz form ve gecikmeli salınımlı tablet. İntravenöz formu sadece 18 yaş ve üzeri hastalarda onaylıken oral süspansiyonu ve gecikmeli salınımlı tableti 13 yaş ve üzeri hastalarda (ABD) onay almıştır. İnvaziv fungal enfeksiyon (İFE) riski olan akut miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom tanılı hastalar ile allojenik hematopoietik kök hücre nakli alıcılarının profilaksisinde de onay almıştır. Ayrıca orofaringeal kandidiyazis, fusariosis, kromoblastomikoz, miçetoma, koksidioidomikoz ile diğer tedavilere yanıtız invaziv fungal enfeksiyon hastalarında da endikedir.¹⁹ Posakonazolün en sık bildirilen yan etkileri bulantı, kusma, diyare, döküntü, pireksi ve hipokalemidir.¹⁹⁻²¹ Hepatotoksisite azol antifungallerin sık görülen yan etkisi olmakla birlikte çalışmaların çoğunda posakonazol kullanı-

mı ile hepatoksisite arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Cornely ve ark. ile Ullman ve ark. iki profilaksi çalışmada posakonazol süspansiyonu kullanan hastalarda KCFT bozukluğu %1-3 arasında saptanırken ciddi hepatotoksisite ise \leq 1 bildirilmiştir.^{20,21} Kardiyotoksisite azol grubu sistemik ilaçların iyi bilinen bir yan etkisidir. Faz 3 çalışmada nötropenik hastaların %4'ünde QT uzaması saptanırken atriyal fibrilasyon ve torsades de pointes $<$ %1 bildirilmiştir.²⁰ Ancak posakonazolün asetaminofen, kodein, siklosporin, diazepam, pimozid, eritromisin, klorokin, ve kinidin gibi CYP3A4 substratları ile birlikte alınması kardiyotoksisite riskini attırabileceği için kullanılmamalıdır.¹⁹ Posakonazol proaritmik ilaç kullanan hastalarda veya kardiyomyopatisi olan hastalarda da kontrendikedir. Özellikle yaşlı hastalarda kalp hastalıkları ve çoklu ilaç kullanımları sık olduğundan ilaç-ilâç etkileşimine dikkat edilerek kullanılmalıdır.²² İnvaziv aspergillozda posakonazol ile vorikonazolün etkinlik ve güvenliliğinin karşılaştırıldığı faz 3 çalışmada posakonazolün etkinliği vorikonazol ile benzerken daha az yan etki geliştiği saptanmıştır.²² Posakonazolün çalışmalarda geniş antibakteriyel aktivite göstermesi, en az diğer azoller kadar etkili olması ve vorikonazole göre daha az yan etki profiline sahip olması dolayısıyla çeşitli kılavuzlarda diğer yaş gruplarında önerildiği gibi yaşlılarda da İFE profilaksisinde ve tedavisinde öncelikli tercih edilebilir.

Klotrimazol

İlk topikal imidazol antifungal ajandır. Diğer azoller gibi 14-a demetilaz enzim inhibisyonu ile hücre bölünmesini ve büyümesini durdurarak etki gösterir. Oral mukozadan ve sağlam deriden emilimi çok azdır. Çoğu dermatofitlere karşı etkindir. Klinik olarak, tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, pitriasis versicolor, oral ve mukokutanöz kandidiyazisin topikal tedavisinde günde iki kez kullanımı önerilmektedir.^{1,2} Crevits ve ark. 391 hasta ile yaptıkları çalışmada tinea corporis, tinea cruris ve kutanöz kandidiyazis tanılı hastalarda 150 mg/hf oral flukonazol ile %1 klotrimazol benzer etkinlik gösterirken tinea pediste %1 klotrimazolun daha etkin olduğu saptanmıştır. Güvenlik açısından da iki ilaç benzer bulunmuştur.²³ Topikal uygulamada çoğu hasta tarafından iyi tolere edilse de bazı hastalarda iritasyon ve yanma hissi gözlenebilir. Daha nadir olarak eritem, ödem, kaşıntı, ürtiker ve alerjik egzematöz kontakt dermatit bildirilmiştir.¹

Ekonazol

İmidazolün bir türevi olup diğer azoller gibi 14-a demetilazı inhibe eder.² Topikal uygulama sonrası sistemik emilimi önemsiz düzeydedir. Ekonazol %1 krem dermatofitlerin neden olduğu tinea corporis, tinea pedis, tinea cruris, kutanöz kandidiyazis ve tinea versicolorun tedavisinde kullanılmaktadır. %1 köpük formu 2014 yılında FDA onayı almıştır. Faz 3 çalışmalarında tinea pedisli hastaların %48,6'sında klinik olarak yanıt izlenirken %67,6'sında mikolojik kür sağlanmıştır.²⁴ Çalışmalarda hastaların sadece %3'ünde hafif düzeyde kaşıntı, yanma, batma ve eritem raporlanmıştır.¹ %1 köpük formunun günde bir kere kullanımı dolayısıyla yaşlı hastalar için daha uygun olduğu söylenebilir.

Mikonazol

1974'te FDA tarafından onaylanan imidazol antifungal mikonazol diğer azoller gibi 14-a demetilaz inhibisyonu ile ergosterol sentezini bloke eder. Sistemik emilimi önemsiz düzeydedir.^{1,2} Antibakteriyel etkinliği de olan %2 mikonazol krem *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* ve *E. floccosumun* neden olduğu tinea corporis, tinea pedis, tinea cruris, kutanöz kandidiyazis ve tinea versicolor tedavisinde kullanılmaktadır. Topikal uygulama sonrası irritasyon, yanma, batma, kaşıntı ve alerjik egzematöz kontakt dermatit bildirilmiştir.^{1,25} Montero ve ark. dermatofitoz tanılı 653 hasta ile yaptıkları çalışmada 4 haftalık tedavi sonrası %1 eberkonazol krem ile %2 mikonazol kremin benzer etkinlik gösterdiği saptanmıştır.²⁵

Oksikonazol

Oksikonazol, imidazol türevi antifungal olup diğer azoller gibi ergosterol sentezi inhibisyonu ile etkinlik gösterir. Sistemik emilimi düşüktür. Tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis ve p. versicolor tedavisinde günde bir kez kullanımı endikedir.¹ In vitro çalışmalarda *C albicansa* karşı fungisidal ve fungostatik etkinlik göstermekle beraber kutanöz kandidiyazisde ketokonazol ve mikonazolden daha az etkili olduğu bildirilmiştir. T. pedis, tinea corporis, tinea cruris ve tinea versicolor tedavisinde günde 1 kez 2-4 hafta kullanımda klinik ve mikolojik olarak hastaların en az %80'inde klinik ve mikolojik kür izlenmiştir. Çeşitli dermatofitozların tedavisinde klotrimazol, mikonazol ve tolnaftat kremler kadar ya da daha fazla etkinlik izlenirken bifonazol ve ekonazol kremlere benzer etkinlik göstermiştir.^{1,26} Klinik olarak, günde

bir kez ile iki kez topikal uygulama arasında farklılık izlenmemiştir. Oksikonazol kremin günde bir kez kullanımı, yaşlı hastalarda tedaviye uyumu arttıracığı için değerli olabilir. En sık kaşıntı, yanma ve batma gibi yan etkiler bildirilmiş olmakla birlikte oksikonazolün tolere edilebilirliği diğer azollere benzer izlenmiştir.¹

Sertakonazol

Sertakonazol bir imidazol antifungal olup 14 a-demetilaz enzim inhibisyonu ile ergosterol sentezini bloke ederek mantarın ölümüne neden olmaktadır. 12 yaş ve üzeri bireylerde tinea pedis tedavisi için 2003 yılında FDA onayı almıştır.¹ Hem fungisidal hem de fungostatik aktiviteye sahiptir. İn vitro çalışmalarda antibakteriyel, antipruritik ve antiinflamatuvar etkinliği de gösterilmiştir.²⁷ 260 kutanöz dermatofitoz hastası ile yapılan çalışmada sertakonazol krem mikonazola kreme göre daha iyi etkinlik ve tolere edilebilirlik göstermiştir.²⁸ Bu durum yaşlı hastalarda uyumu arttıracığı için sertakonazolü öncelikli tercih edilebilir topikal antifungal haline getirmektedir

Lulikonazol

Lulikonazol bir imidazol antifungal ajan olup ergosterol sentezi inhibisyonu ile hücre ölümüne neden olmaktadır. Tinea pedis tedavisinde 2013 yılında FDA onayı almıştır. Lulikonazol %1 dermatofitlerin yanı sıra in vitro çalışmalarda kandida, Malassezia alt türleri ve *Aspergillus fumigatus*'a karşı etkinliği de gösterilmiştir.²⁷ Jarrat ve ark. 321 interdijital tip tinea pedis hastası ile yürüttükleri faz 3 klinik çalışmasında lulikonazol % 1 krem uygulanan hastaların %26,4'ünde klinik olarak tam iyileşme raporlanmıştır.²⁹ Lulikonazol %5 solüsyonu in vitro çalışmalarda tırnağın derin katmanlarına kadar nüfuz ettiği ve her katmanda MİK değerinin üzerinde konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiştir. Lulikonazol %5 tırnak solüsyonunun değerlendirildiği faz 3 çalışmasında mikolojik ve klinik tam kür %14.9, mikolojik kür %45.4 olarak raporlanmıştır.³⁰

Eberkonazol

İmidazol türevi olan eberkonazolün etki mekanizması diğer azollere benzerdir. Dermatofitlere, kandida ve *M.furfura* karşı iyi etkinlik gösteren antifungaldir. Sertakonazole benzer şekilde antibakteriyel ve antiinflamatuvar aktiviteye sahiptir.^{11,31} Dermato-

fitoz tanılı 653 hasta ile yapılan çok merkezli randomize kontrollü çalışmada %1 eberkonazol ile %2 mikonazol arasında etkinlik ve güvenlik açısından fark izlenmemiştir.²⁵ Ravichandran ve ark. lokalize tinea corporis ve kruris tedavisinde %2 sertakonazol kremin %1 eberkonazol kreme göre özellikle kaşıntının azaltılmasında eberkonazolden daha iyi olduğunu saptamışlardır.³¹

Lanokonazol

İmidazol antifungal olan lanokonazol tinea corporis, tinea pedis ve kutanöz kandidiyazisin tedavisinde Japonya'da onaylıdır. Antiinflamatuvar etkinliği ve yara iyileşmesini hızlandırdığı da gösterilmiştir.²⁷ Lanokonazol, terbinafin ve lulikonazolün dermatofitoz tedavisinde etkinliğinin karşılaştırıldığı hayvan çalışmasında terbinafin ve lulikonazol benzer etkinlik gösterirken lanokonazol daha düşük etkinlik göstermiştir.³²

Efinakonazol

Efinakonazol, dermatofitlere, kandidalara ve dermatofit dışı küflere karşı etkili triazol antifungaldir. Efinakonazol %10 topikal solüsyonu Haziran 2014'te *T. rubrum* ve *T. mentagrophytes*'in neden olduğu ayak tırnağı onikomikozunun topikal tedavisi için FDA onayı almıştır.²⁷ Sugiura ve ark. çalışmasında efinakonazolün tırnak yatağına amorolfen ve siklopiroks olaminden daha yoğun şekilde nüfuz ettiği gösterilmiştir. Ayrıca *T. rubruma* karşı etkinlikte amorolfine benzer ancak siklopiroksan daha etkili olduğu saptanmıştır.³³ Çalışmalarda güvenilirliği ve tolere edilebilirliği vurgulanmış olmasına rağmen uygulama yerlerinde kontakt dermatit, veziküller ve ağrı bildirilmiştir. Efinakonazol %10 solüsyon hafif şiddetteki onikomikozda etkili bir ajan olmak birlikte çalışmalarda sistemik antifungallere adjuvan tedavi olarak eklenmesi şeklinde öneriler öne çıkmaktadır.^{27,33}

İsavukonazol

2015 yılında invaziv aspergilloz ve mukormikoz tedavisinde FDA onayı almış en son onaylanan yeni nesil triazoldur. Oral emilimi oldukça yüksektir. Hafif ve orta şiddette hepatik yetmezlik ile renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekmemektedir. Dimorfik mantarlara, küflere ve mayalara karşı vorikonazole benzer düzeyde in vitro aktivite göstermiştir. Ayrıca *Mucorales* ailesinin üyelerine ve vorikonazole dirençli *aspergillus* türleri dahil in vitro aktivite

göstermiştir.³⁴ İsavukonazol hem CYP3A4'ün bir substratı hem de bu enzimatik yolun bir inhibitörü olması dolayısıyla diğer azoller gibi çok sayıda ilaç ile etkileşime girebilmektedir. Bu nedenle özellikle yaşlı hastalarda mevcut kullandıkları ilaçların sorgulanması gerekmektedir.

Allilaminler ve Benzilaminler

Allilaminler, mantar hücre zarında ergosterol sentezinde rol alan skualen epoksidazı inhibe ederek ortak bir etki gösterirler. Allilamin grubundaki ana antimikotikler terbinafin ve naftifindir. Benzilaminler yapısal olarak allilaminlere benzeyen ve ergosterol sentez inhibisyonu ile etki gösteren başka bir antifungal sınıftır. Butinafin bu sınıftaki öne çıkan ilaçtır.¹

Terbinafin

Terbinafin, skualen epoksidazı inhibe ederek etki gösteren sentetik bir alilamin antifungal ajandır. Terbinafinin oral alımı sonrası GIS emilimi oldukça yüksek düzeydedir. Topikal %1 terbinafinin sistemik emilimi %3-5 düzeyindedir.^{1,2,27} Terbinafin oldukça lipofilik ve keratofilik olup stratum korneum, tırnak, kıl folikülleri ve sebunda yeterli düzeyde biriktirmektedir.¹ Terbinafin *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes*, *E. floccosum* gibi çeşitli dermatofitlere, *C. albicans* ve *C. parapsilosis* dahil kandida türlerine, aspergillus türlerine ve Scopulariopsis gibi küflere karşı oldukça yüksek düzeyde in vitro fungisidal aktivite gösterdiği raporlanmıştır. Tinea corporis, interdigital tip tinea pedis ve tinea cruris tedavisinde ve dermatofitlere bağlı ayak tırnağı veya el tırnağı onikomikozunun tedavisi için FDA onayı almıştır.^{1,2} Terbinafin bazı dermatofit dışı küflerin neden olduğu tinea pedis, tinea cruris, tinea corporis ve tinea capitis tedavisinde, çocuklarda onikomikoz, kandida türlerine bağlı onikomikozun tedavisinde endikasyon dışı kullanılmaktadır. *M. canise* bağlı tinea capitis tedavisinde yeterli etkinlik göstermediği gibi daha uzun süreli tedavi de gerekebilmektedir. İn vitro çalışmalarda terbinafinin antifungal etkinliğinin en yüksek olduğu bunu itrakonazol ve flukonazolün izlediği bildirilmiştir.^{1,2} Bhatia ve ark. tinea kruris ve corporis tedavisinde oral terbinafin ile itrakonazolün etkinliğinin karşılaştırıldığı prospektif çalışmada 4 haftalık tedavi sonrasında mikolojik kür terbinafin grubunda %91.8, itrakonazol grubunda %74.3 olarak saptanmıştır. Yan etki profili de benzer

düzeyde izlenmiştir.³⁵ Onikomikozda terbinafinin etkinlik ve güvenliğinin itrakonazole karşı değerlendirildiği 72 haftalık LION çalışmasında terbinafinin itrakonazoldan daha etkili olduğu saptanmıştır.³⁶ Dermatofitlere bağlı onikomikozda terbinafinin griseofulvin ve flukonazolden daha etkin olduğu ve daha az yan etki geliştirdiği gösterilmiştir. %1 terbinafin kremin tinea corporis, tinea cruris, intertriginöz kandidiyaz ve pitriasis versicolor tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Tinea pedis tedavisinde %1 terbinafin kremin topikal naftifin, mikonazol, %1 eberkonazol nitrat ve %2 sertakonazol ile benzer etkinlikte ancak klotrimazol ve oksikonazolden daha etkili olduğu saptanmıştır.^{1,27} Terbinafin genellikle iyi tolere edilmektedir. Sıklıkla bildirilen yan etkiler hafif düzeydedir.³⁷ 25884 hasta ile yapılan pazarlama sonrası gözetim çalışmasında en sık yan etkiler bulantı, ishal, karın ağrısı, hazımsızlık ve karaciğer fonksiyon testi anormallikleri olarak bildirilmiştir. Daha az sıklıkta tat alma duyusunda bozulma, döküntü, kaşıntı, ürtiker, dermatit, baş ağrısı ve kas-iskelet sistemi şikayetleri olarak raporlanmıştır. Nadir olarak ilaç ilişkili lupus eritematosus, AGEP, psöriyatik lezyonların alevlenmesi, pankreatit, eritema multiforme, SJS, TEN, karaciğer yetmezliği, nötropeni ve trombositopeni bildirilmiştir. Pazarlama sonrası gözetim çalışmasında 60 yaş ve üzeri 5890 hastadan oluşan yaşlı grubunda bildirilen yan etkilerin yaklaşık yarısı terbinafin dışı sebepler ile ilişkilendirilmiştir. Yaşlılardaki yan etkilerin insidansı ve profili genel çalışma popülasyonundakilere benzer izlenmiştir. Yaşlı hasta grubunda bildirilen 65 ciddi yan etkinin sadece üçü terbinafin ile muhtemel ilişki olarak değerlendirilmiştir.³⁸ Topikal terbinafin kreminin yan etkileri kaşıntı yanma, karıncalanma ve kuruluk şeklinde olup çoğunlukla hafiftir. Terbinafin güçlü bir CYP2D6 inhibitörüdür. Bu enzimin substratı paroksetin, venlafaksin, tioridazin, desipramin ve nortriptilin gibi SSRI ve trisiklik antidepresanlar, metoprolol, meksilitin, enkainid, flekainid, ve propafenon gibi kardiyovasküler ilaçlar ile kodein ve dekstrometorfan gibi ilaçların metabolizmasını etkilemektedir. Terbinafin siklosporinin klirensini artırırken kafeinin klirensini azaltmaktadır. Rifampin, terbinafinin klirensini artırırken simetidin ise azaltmaktadır.³⁷ Ancak bazı çalışmalarda farklı sonuçlar da bildirilmiştir. 25.884 hasta üzerinde yapılan pazarlama sonrası gözetim çalışmasından elde edilen veriler analiz edildiğinde terbinafin ile diğer ilaçlar arasında herhangi bir ilaç etkileşimi tespit edilememiştir. Ayrıca bazı hastaların terbinafin ile

eş zamanlı olarak terfenadin, astemizol, simetidin ve oral antidiyabetik ajanları da kullandıkları gözlenmiştir.³⁸ Yaşlılarda terbinafinin diğer yaş popülasyonuna göre doz ayarlamasının gerekli olduğuna dair herhangi bir çalışma yoktur. Ancak simetidin ve rifampisin alan hastalarda doz ayarlaması gerekebilir. Diğer yaş grubunda olduğu gibi yaşlı hasta grubunda da terbinafin öncesi KCFT değerlendirilmeli ve 1 aydan uzun süre tedavi alacak hastaların takibinde KCFT bakılmalıdır. Ayrıca kronik ya da aktif karaciğer hastalığı olanlarda terbinafin önerilmemektedir. Terbinafin kullanımı sırasında lenfopeni ve nötropeni vakaları bildirildiğinden özellikle immunsupresif ya da şüphesi olan hastalarda tam kan sayımı ile izlem yapılmalıdır.³⁷

Naftifin

Naftifin, skualen epoksidaz enzim inhibisyonu ile ergosterol sentezini bloke ederek hücrelerde skualen birikimine ve hücre zarının yapısının bozulmasına neden olur. Naftifin, terbinafin gibi oldukça lipofilik ve keratofilik olup stratum korneum ve saç foliküllerinde iyi bir şekilde birikmektedir. Sistemik emilimi önemsiz düzeydedir.¹ Naftifin krem ve jel 18 yaş üzeri yetişkinlerde tinea pedis, tinea corporis ve tinea cruris tedavisinde FDA onaylıdır. Antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkinliği de gösterilmiştir. *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes*, *E. floccosum* ve *Microsporum* türlerine karşı in vitro fungisidal; kandida türlerine karşı fungostatik aktivite göstermiştir.²⁷ Naftifin %2 jelin interdijital tinea pediste etkinliğinin değerlendirildiği yakın zamanlı randomize kontrollü çift kör bir çalışmada mikonazol %2 jel ile etkinlik, güvenlik ve tolere edilebilirlik açısından benzer olduğu saptanmıştır.³⁹ Naftifin sıklıkla iyi tolere edilmektedir. Bildirilen en sık yan etkiler batma, yanma, eritem, kuruluk ve kaşıntıdır. Daha nadiren alerjik kontakt dermatit bildirilmiştir.¹

Butenafin

Butenafin, allilaminler gibi skualen epoksidaz inhibisyonu ile skualenin hücre içi birikimi sonrası mantar hücresinin ölümü ile etki gösteren benzilamin türevidir. Antiinflamatuvar etkinliği de gösterilmiştir. Sistemik emilimi eser düzeydedir.^{1,40} Butenafin %1 krem, interdijital tinea pedis, tinea corporis ve cruris tedavisi için FDA onayı almıştır.²⁷ Butenafin, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *M. Canis*, *A. Fumigatus*, *C. parapsilosis*, *C. albicans* ve *Sporothrix schenckii* gibi

fungus etkenlere karşı yüksek düzeyde in vitro fungisidal aktivite göstermiştir.^{1,40} Dermatofit enfeksiyonların tedavisinde %2 sertakonazol ile %1 terbinafinin daha etkili ancak güvenlik açısından benzer oldukları saptanmıştır.^{27,40} *Candida albicans* karşı terbinafin ve naftifinden daha etkilidir.⁴⁰ Butenafin topikal uygulama sonrası genellikle iyi tolere edilmektedir. En sık bildirilen yan etkiler kaşıntı, yanma ve batma olup daha az sıklıkta eritem ve kontakt dermatit bildirilmiştir.^{1,40}

Oksaboroller

Tavaborol

Tavaborol, lösil-tRNA sentetaz inhibisyonu ile protein sentezini bloke ederek etki gösteren oksaborol antifungaldir. 2014 yılında *T. rubrum* ve *T. mentagrophytes*'in etken olduğu onikomikozun topikal tedavisi için onay almıştır.²⁷ İki faz 3 çalışmasında %5 tavaborol hem yetişkin hem de geriatrik hastalarda test edilmiş ve sırasıyla %31.1 ile %35.9 mikolojik kür elde edilirken araç grubunda sırasıyla %7,2 ve %12,2 olarak saptanmıştır. Çalışmalarda tavaborolün mükemmel güvenlik profiline sahip olduğu bildirilmiştir. Topikal uygulama sonrası sistemik emilimin düşük olduğu ve kümülatif birikimin olmadığı tespit edilmiştir. En sık olarak ekzfoliyasyon, eritem ve dermatit bildirilmiştir.⁴¹

Hidroksipiridonlar

Siklopiroks olamin

Siklopiroks olamin, sitokromlar da dahil demir bağımlı temel enzimleri inhibe ederek mitokondriyal elektron taşıma, enerji üretimi ve hücre solunum süreçlerini inhibe etmektedir. Antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkinliği de gösterilmiştir. Siklopiroks epidermis, saç folikülleri ve sebace bezlere iyi nüfuz etmektedir. Sistemik emilim önemsenmeyecek düzeydedir. *T. rubrum*, *T. interdigitale*, *E. floccosuma* bağlı tinea pedis tedavisinde FDA onayı almıştır. Dermatofitlere, mayalara, dimorfik mantarlara ve diğer çeşitli mantarlara karşı in vitro fungisidal ve fungostatik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.^{1,27} Siklopiroks, %1 krem, %0,77 jel, %1 losyon, topikal süspanسیون ve %8 tırnak cilası şeklinde formülasyonu mevcuttur. Onikomikoz tedavisinde siklopiroks %8 ile amorolfin %5 etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmada 48 haftalık tedavi sonrası mikolojik ve tam kür oranlarının siklopiroks grubunda daha üstün olduğu saptanmıştır.⁴² Ferrari ve ark. sistemik der-

lemesinde hafif ve orta şiddetteki onikomikoz tedavisinde etkinliğinin düşük olmasına rağmen topikal tedaviler içerisinde siklopiroks olaminin en uygun olduğunu raporlamışlardır.⁴³ Siklopiroks olamin genellikle iyi tolere edilen bir ilaçtır. Sıklıkla bildirilen yan etkiler hafif eritem, kaşıntı ve yanmadır.^{42,43}

Morfolinler

Morfolinler, ergosterol sentezindeki yolda rol alan enzimlerin inhibisyonu ile etki göstermektedirler. Amorolfin bu grubun öne çıkan ilacıdır. Amorolfin delta 14 redüktaz ve delta 7-8 sterol izomeraz enzimini inhibe ederek etki gösteren fungisidal ve fungostatik aktivite gösteren morfolin türevidir.²⁷ %2 ve %5 amorolfinin onikomikozda etkinliğinin değerlendirildiği çok merkezli randomize çalışmada 6 ay haftada bir kullanım sonrası %2 amorolfin grubunda mikolojik kür %55, %5 amorolfin grubunda %60 olarak raporlanmıştır. Tam kür sırasıyla %12 ve %38 olarak bulunmuştur.⁴⁴ Feng ve ark. meta-analizinde onikomikoz tedavisinde sistemik terbinafin ya da itrakonazol ile %5 amorolfin kombinasyonunun sadece sistemik antifungal tedaviye göre daha yüksek oranlarda tam kür sağladığı bildirilmiştir.⁴⁵

Griseofulvin

Griseofulvin, ilk keşfedilen antifungal ajan olup kesin etki mekanizması bilinmese de mikrotübüllere bağlanarak ve mantar hücresi mitozunu inhibe ederek etki gösterdiği düşünülmektedir. Griseofulvin fungostatik olup oral emilimi düşüktür. Yağlı yiyecekler ile emilimi artmaktadır. Griseofulvinin kullanımını tinea capitis, tinea corporis, tinea pedis, tinea cruris ve tinea barbae gibi dermatofitozlar ile sınırlıdır. Onikomikozda etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen hem tedavi süresinin uzun olması hem de terbinafin ve itrakonazol gibi daha yeni ajanlara göre etkinliğinin düşük olması dolayısıyla kullanılmamaktadır.^{1,2} Griseofulvinin aynı zamanda sistemik skleroz, liken planus, raynaud fenomeni, mikozis fungoides, herpes zoster, eozinofilik fasiit ve molluskum contagiosum tedavisinde de kullanımına dair çoğu olgu düzeyinde raporlar mevcuttur. Griseofulvin sıklıkla çocuk hastalarda tercih edilmekte ve iyi tolere edilmektedir. Sıklıkla bildirilen yan etkiler baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, şişkinlik, karın ağrısı, iştahsızlık ve ishaldir. Daha az sıklıkta fotosensitivite, ürtiker, eritema multiforme, baş dönmesi, toksik epidermal nekrolizis, insomnia ve lupus eritematosus aktivasyonudur. Griseofulvin oral kontraseptif-

ler, oral antikoagülanlar, zidovudin, siklosporin ve takrolimusun etkinliğini azaltmaktadır. Fenobarbital gibi barbitüratlar griseofulvinin etkinliğini azaltmaktadır.^{1,46}

Ekinokandinler

Ekinokandinler, invaziv mantar enfeksiyonlarının tedavisinde endike antifungal ilaç gurubudur. Mantar hücre duvarı yapısında bulunan b-(1,3)-D-glukan sentezinin inhibisyonu ile etki gösterirler. Bu grupta klinik kullanımda öne çıkan ekinokandinler kaspofungin ve mikafungindir.^{47,48}

Kaspofungin

Kaspofungin memeli hücre duvarında bulunmayıp mantar hücre duvarı yapısında bulunan olan b-(1,3)-D-glukan sentezinin inhibisyonu ile mantar hücrelerinin ozmotik yapısının bozulmasına yol açarak etki göstermektedir. Birçok aspergillus ve kandida türlerine karşı in vitro aktivite göstermiştir. Kandidemi ve özofagus kandidiyazisi tedavisi, dirençli ateşi olan nötropenik hastalarda ampirik tedavi ve aspergillus türlerinin neden olduğu enfeksiyonların kurtarma tedavisi için FDA tarafından ilk onaylanan ekinokandindir. Oral emilimi düşük olduğu için intravenöz yolla uygulanmaktadır.^{1,47} Mora-Duarte ve ark. invaziv kandidiyazis ve kandidemi tanılı hastalar ile yapılan randomize kontrollü çalışmada kaspofunginin amfoterisin B'den daha etkin ve yan etki oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır.⁴⁸ Kaspofungin genellikle iyi tolere edilmektedir. İnfüzyon sırasında en sık bildirilen yan etkiler ateş, titreme, bulantı, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, ishal, flebit/tromboflebit, eritem ve cilt döküntüsüdür. Daha nadir olarak pulmoner infiltrasyon ve anafilaksi gibi hayati risk yaratan yan etkiler bildirilmiştir. Sıklıkla geçici olan ALT, AST, ALP yükseklikleri bildirilmiş olmakla birlikte hepatotoksisiteye dair klinik kanıt yoktur. Lökopeni, yüksek kreatinin, hipokalemi ve hiperkalsemi diğer bildirilen laboratuvar anormalliklerdir.⁴⁸ Kaspofungin CYP450 enzim sistemini etkilemediği için azol grubu ilaçlara göre daha az ilaç etkileşimine neden olur. Geriatrik popülasyonda eğri altında kalan alan (EAA) yaklaşık %30 artmakta ancak doz ayarlaması gerekmediği raporlanmıştır.⁴⁹ Kaspofunginin siklosporinin plazma seviyesini değiştirmedeği gösterilmiştir. Kaspofungin sağlıklı yetişkinlerde takrolimusun vadi konsantrasyonunu %26 oranında düşürmüştür. Standart takip önerilmekle birlikte takrolimus doz ayarlaması önerilmiştir.

Sağlıklı erişkinlerde kaspofunginin, amfoterisin B, mikofenolat mofetil, itrakonazol ve nelfinavir ile birlikte kullanımının kaspofungin düzeylerini belirgin değiştirmedeği raporlanmıştır. Kaspofunginin efavirenz, rifampisin, nevirapin, fenitoin, deksametazon ve karbamazepin gibi indükleyici ajanlar ile birlikte kullanımının kaspofungin EAA'sında azalmaya neden olabileceği gösterilmiştir.^{48,49}

Mikafungin

Mikafungin, kaspofungin gibi b-(1,3)-D-glukan sentazı bloke ederek mantar hücre duvarının yapısını bozmaktadır. Kaspofungin gibi oral emilimi düşük olduğu için intravenöz yolla uygulanmaktadır. Birçok aspergillus ve kandida türlerine karşı in vitro aktivitesi kaspofungin gibidir. Özofajial kandidiyazis ve hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarda kandida profilaksisi için endikedir. Kaspofungin gibi, mikafungin de ağızdan uygulandığında zayıf bir şekilde emilir; bu nedenle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.^{1,50} Derin mikozlu 70 hasta ile yapılan çalışmada mikafungin tedavisi sonrası tedaviye yanıt aspergilloziste %57, kandidiyaziste %79 olarak saptanmıştır.⁵¹ Kandidemi ve nonkandidemik invaziv fungal enfeksiyonlu 588 hasta ile yapılan çalışmada 100 mg ve 150 mg/gün mikafungin alan hastalarda tedavi başarısı kaspofungin ile benzer saptanmıştır. Mikafungin ile kaspofungin alan gruplar arasında yan etki sıklığı açısından farklılık izlenmemiştir.⁵² Mikafunginin en sık raporlanan yan etkileri bulantı, kusma, baş ağrısı, ishal, karın ağrısı, titreme, ateş, döküntü, lökopeni, anemi ve hipokalemidir. Daha az sıklıkta nefes darlığı, taşikardi, hiperhidroz, kabızlık, ürtiker, eritem ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme bildirilmiştir. Nadir olarak enjeksiyon bölgesinde flebit, tromboflebit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz raporlanmıştır. Mikafunginin siklosporin, takrolimus, prednizolon, mikofenolat mofetil, sirolimus, rifampin, nifedipin, flukonazol ve ritonavirin farmokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi saptanmamıştır.^{1,50-52}

Kaynaklar

1. Zhang AY, Camp WL, Elewski BE. Advances in topical and systemic antifungals. *Dermatol Clin.* 2007;25(2):165-71. doi:10.1016/j.det.2007.01.002.
2. Georgopadakou NH. Antifungals: mechanism of action and resistance, established and novel drugs. *Curr Opin Microbiol.* 1998;1(5):547-557. doi:10.1016/s1369-5274(98)80087-8.
3. Götzsche PC, Johansen HK. Nystatin prophylaxis

- and treatment in severely immunodepressed patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD002033. doi:10.1002/14651858.CD002033.
4. Egger T, Gratwohl A, Tichelli A, et al. Comparison of fluconazole with oral polyenes in the prevention of fungal infections in neutropenic patients. A prospective, randomized, single-center study. *Support Care Cancer.* 1995;3(2):139-146. doi:10.1007/BF00365855.
 5. Epstein JB, Truelove EL, Hanson-Huggins K, et al. Topical polyene antifungals in hematopoietic cell transplant patients: tolerability and efficacy. *Support Care Cancer.* 2004;12(7):517-525. doi:10.1007/s00520-004-0634-1.
 6. Sheikh S, Ahmad A, Ali SM et al. Topical delivery of lipid based amphotericin B gel in the treatment of fungal infection: A clinical efficacy, safety and tolerability study in patients. *J Clin Exp Dermatol Res,* 2014, 5.248: 2.
 7. Taillandier J, Esnault Y, Alemanni M. A comparison of fluconazole oral suspension and amphotericin B oral suspension in older patients with oropharyngeal candidosis. Multicentre Study Group. *Age Ageing.* 2000;29(2):117-123. doi:10.1093/ageing/29.2.117.
 8. Fluconazole [package insert]. New York: Pfizer Roerig; 1997.
 9. Yu DT, Peterson JF, Seger DL, Gerth WC, Bates DW. Frequency of potential azole drug-drug interactions and consequences of potential fluconazole drug interactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14(11):755-767. doi:10.1002/pds.1073.
 10. Itraconazole [package insert]. Titusville (NJ): Janssen; 1996.
 11. Piérard GE, Arrese JE, Piérard-Franchimont C. Itraconazole. *Expert Opin Pharmacother.* 2000;1(2):287-304. doi:10.1517/14656566.1.2.287.
 12. Nizoral tablets [package insert]. Titusville (NJ): Janssen Pharmaceutica; 2001.
 13. Lester M. Ketoconazole 2 percent cream in the treatment of tinea pedis, tinea cruris, and tinea corporis. *Cutis* 1995;55(3):181-3.
 14. Vfend [package insert]. New York: Pfizer Roerig; 2003.
 15. Herbrecht R. Voriconazole: therapeutic review of a new azole antifungal. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2(4):485-97.
 16. Singer JP, Boker A, Metchnikoff C, et al. High cumulative dose exposure to voriconazole is associated with cutaneous squamous cell carcinoma in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:694-699.
 17. Eiden C, Peyriere H, Cociglio M, et al. Adverse effects of voriconazole: analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Ann Pharmacother.* 2007;41:755-763.
 18. Levine MT, Chandrasekar PH. Adverse effects of voriconazole: Over a decade of use. *Clin Transplant.* 2016;30(11):1377-1386. doi:10.1111/ctr.12834.
 19. U.S FDA. Noxafil instruction. 2015. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205053s1lbl.pdf.
 20. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007;356(4):348-359. doi:10.1056/NEJMoa061094.
 21. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease [published correction appears in *N Engl J Med.* 2007 Jul 26;357(4):428]. *N Engl J Med.* 2007;356(4):335-347. doi:10.1056/NEJMoa061098.
 22. Maertens JA, Rahav G, Lee DG, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial [published correction appears in *Lancet.* 2021 Aug 7;398(10299):490. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01745-1]. *Lancet.* 2021;397(10273):499-509. doi:10.1016/S0140-6736(21)00219-1.
 23. Crevits B, Picoto A, Staberg B, Urbanowski S, Silny W (1998) Comparison of efficacy and safety of oral Fluconazole and topical clotrimazole in the treatment of *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis*, and *Cutaneous candidiasis*. *Current Therapeutic Research* 59: 503-510.
 24. Elewski BE, Vlahovic TC. Econazole nitrate foam 1% for the treatment of tinea pedis: results from two double-blind, vehicle-controlled, phase 3 clinical trials. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(7):803-808.
 25. Repiso Montero T, López S, Rodríguez C, del Rio R, Badell A, Gratacós MR. Eberconazole 1% cream is an effective and safe alternative for dermatophytosis treatment: multicenter, randomized, double-blind, comparative trial with miconazole 2% cream. *Int J Dermatol.* 2006;45(5):600-604. doi:10.1111/j.1365-4632.2006.02841.x.
 26. Jegasothy BV, Pakes GE. Oxiconazole nitrate: pharmacology, efficacy, and safety of a new imidazole antifungal agent. *Clin Ther.* 1991;13(1):126-141.
 27. Sahni K, Singh S, Dogra S. Newer Topical Treatments in Skin and Nail Dermatophyte Infections. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9(3):149-158. doi:10.4103/idoj.IDOJ_281_17.
 28. Sharma A, Saple DG, Surjushe A, et al. Efficacy and tolerability of sertaconazole nitrate 2% cream vs. miconazole in patients with cutaneous dermatophytosis. *Mycoses.* 2011;54(3):217-222. doi:10.1111/j.1439-0507.2009.01801.x.
 29. Jarratt M, Jones T, Adelglass J, et al. Efficacy and safety of once-daily luliconazole 1% cream in patients ≥ 12 years of age with interdigital tinea pedis: a phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(7):838-846.
 30. Watanabe S, Kishida H, Okubo A. Efficacy and safety of luliconazole 5% nail solution for the treatment of onychomycosis: A multicenter, double-blind, randomized phase III study. *J Dermatol.* 2017;44(7):753-759. doi:10.1111/1346-8138.13816 [20].
 31. Ravichandran M, Srikanth S, Kumar BA, Munusamy R. Efficacy and Safety of Eberconazole vs Sertaconazole in Localised Tinea Infection. *Indian J Dermatol.* 2021;66(5):573. doi:10.4103/ij.d.IJD_893_20.
 32. Ghannoum MA, Long L, Kim HG, Cirino AJ, Miller AR, Mallefet P. Efficacy of terbinafine compared to lanoconazole and luliconazole in the topical treatment of dermatophytosis in a guinea pig model. *Med Mycol* 2010;48:491-7.
 33. Sugiura K, Sugimoto N, Hosaka S, Katafuchi-Nagashima M, Arakawa Y, Tatsumi Y, et al. The low keratin affinity of efinaconazole contributes to its nail penetration and fungicidal activity in topical onychomycosis treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:3837-42.
 34. Anonymous. 2021. Full prescribing information isavuconazonium sulfate (Cresemba). United States Food and Drug Administration.
 35. Bhatia A, Kanish B, Badyal DK, Kate P, Choudhary S. Efficacy of oral terbinafine versus itraconazole in treat-

- ment of dermatophytic infection of skin - A prospective, randomized comparative study. *Indian J Pharmacol.* 2019;51(2):116-119. doi:10.4103/ijp.IJP_578_17.
36. Evans EG, Sigurgeirsson B. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. The LION Study Group. *BMJ.* 1999;318(7190):1031-1035. doi:10.1136/bmj.318.7190.1031.
 37. Darkes MJ, Scott LJ, Goa KL. Terbinafine: a review of its use in onychomycosis in adults. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(1):39-65. doi:10.2165/00128071-200304010-00005.
 38. Hall M, Monka C, Krupp P, O'Sullivan D. Safety of oral terbinafine: results of a postmarketing surveillance study in 25,884 patients. *Arch Dermatol.* 1997;133(10):1213-1219. doi:10.1001/archderm.133.10.1213.
 39. Sinha SD, Rajamma A, Bandi MR, et al. Efficacy and Safety of Naftifine Hydrochloride 2% Gel in Interdigital Tinea Pedis: A Phase III Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Active-Controlled Study in Indian Adult Patients. *Clin Drug Investig.* 2023;43(7):565-574. doi:10.1007/s40261-023-01288-1.
 40. Syed TA, Maibach HI. Butenafine hydrochloride: for the treatment of interdigital tinea pedis. *Expert Opin Pharmacother.* 2000;1(3):467-473. doi:10.1517/14656566.1.3.467.
 41. Elewski BE, Aly R, Baldwin SL, et al. Efficacy and safety of tavaborole topical solution, 5%, a novel boron-based antifungal agent, for the treatment of toenail onychomycosis: Results from 2 randomized phase-III studies. *J Am Acad Dermatol.* 2015 pii:S0190-9622(15)01512-1.
 42. Iorizzo M, Hartmane I, Derveniece A, Mikazans I. Ciclopirox 8% HPCH nail lacquer in the treatment of mild-to-moderate onychomycosis: a randomized, amorphine controlled study using a blinded evaluator. *Skin Appendage Disord.* 2016;1:134-140.
 43. Ferrari J. Fungal toenail infections. *Am Fam Phys.* 2015;92:132-133.
 44. Lauharanta J. Comparative efficacy and safety of amorolfine nail lacquer 2% versus 5% once weekly. *Clin Exp Dermatol.* 1992;17:41-3.
 45. Feng X, Xiong X, Ran Y. Efficacy and tolerability of amorolfine 5% nail lacquer in combination with systemic antifungal agents for onychomycosis: A meta-analysis and systematic review. *Dermatol Ther.* 2017;30(3):10.1111/dth.12457. doi:10.1111/dth.12457.
 46. Araujo OE, Flowers FP, King MM. Griseofulvin: a new look at an old drug. *DICP.* 1990;24(9):851-854. doi:10.1177/106002809002400912.
 47. Stone JA, Holland SD, Wickersham PJ, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(3):739-745. doi:10.1128/AAC.46.3.739-745.2002.
 48. MSD Sharp & Dohme Ltd. Caspofungin MSD: summary of product characteristics. Available at: <http://www.eudra.org>, 2004.
 49. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 16119814, Caspofungin.
 50. Ostrosky-Zeichner L, Kontoyiannis D, Raffalli J, et al. International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia [published correction appears in *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006 Jan;25(1):69]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24(10):654-661. doi:10.1007/s10096-005-0024-8.
 51. Kohno S, Masaoka T, Yamaguchi H, et al. A multicenter, open-label clinical study of micafungin (FK463) in the treatment of deep-seated mycosis in Japan. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(5):372-379. doi:10.1080/00365540410020406.
 52. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis [published correction appears in *Clin Infect Dis.* 2008 Jul 15;47(2):302]. *Clin Infect Dis.* 2007;45(7):883-893. doi:10.1086/520980.

Siklosporin

Suat Sezer

Özet

Siklosporin 1970'li yıllarda bulunan ve önce organ nakli sonrasında transplant reddini önlemek için kullanılan kalsinörin inhibitörü güçlü immünsüpresif bir ilaçtır. 1997 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından psoriasis tedavisinde kullanımı onaylandı. Diğer ülkelerde atopik dermatit tedavisinde de onaylandı. Siklosporin bu hastalıkların dışında kronik ürtiker, alopesi areata, piyoderma gangrenosum, liken planus, behçet hastalığı, fotodermatozlar gibi oldukça geniş bir yelpazede dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu derlemede, siklosporinin etki mekanizması, endikasyonları ve yan etkileri, kontraendikasyonları ve geriatrik popülasyonda kullanımı incelenmiştir.

Giriş

Siklosporin, ilk olarak 1970 yılında bir toprak mantarı olan *Tolypoclodium inflatum*dan izole edilmiştir. Başlangıçta dar bir antifungal spektruma sahip olan siklosporinin 1976 da güçlü bir immünsüpresif ilaç olduğu bulundu ve organ transplantasyonlarında nakil reddini önlemek için kullanıldı.¹ 1997 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından psoriasis tedavisinde kullanımı için onaylandı. Daha sonrasında FDA tarafından onaylanmasa da diğer ülkelerde atopik dermatit tedavisinde siklosporin onaylandı. Etiket dışı olarak siklosporin kronik spontan ürtiker, alopesi areata,

liken planus, piyoderma gangrenosum gibi birçok deri hastalığında tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.²

Farmakolojik Özellikler Yapı ve Metabolizma

Siklosporin, 11 aminoasitten oluşan siklik polipeptit bir immünsüpresif ajandır. Sitoplazmik bir immünofilin olan siklofilin ile bir kompleks oluşturur.³ Siklosporin oral kullanımda zayıf emilen ve bireysel olarak biyoyararlanımı oldukça değişken olan lipofilik bir moleküldür. Emilimini kolaylaştırmak için safra tuzları gerekmektedir ve maksimum plazma konsantrasyonuna 2-3 saatte ulaşmaktadır. Oral biyoyararlanımını arttırmak ve emilimdeki değişiklikleri azaltmak için hidrofilik bir mikroemülsiyon formu geliştirilmiştir (Neoral). Mikroemülsiyon formun biyoyararlanımı oral formülasyondan daha fazladır.⁴ Topikal siklosporin sağlam deriden zayıf şekilde penetre olur ve kullanımı etkisizdir.⁵

Siklosporin dozu günde iki doza bölünmeli ve serum konsantrasyonundaki bireysel farklılıkları en aza indirmek için her gün aynı saatte alınmalıdır.⁶ Siklosporin emülsiyon kapsül formunda (25 ve 100 mg) veya solüsyon (100 mg/5 ml) olarak mevcuttur.⁷ Oral solüsyon elma suyu, portakal suyu veya sütle karıştırılmalıdır.⁸ Lipofilik yapısı nedeniyle vücutta yaygın bir dağılım gösterir. Oral biyoyararlanım karaciğerden ilk geçiş metabolizması ve ince barsaklardaki enzimatik yıkım nedeniyle %20-30 civarın-

dadır.⁹ Biyoyararlanımı ve sistemik klirensi karaciğerde başta sitokrom (CYP) 3A4 ve CYP3A5 olmak üzere sitokrom P450 izoenzimleri ve P- glikoprotein pompası tarafından kontrol edilmektedir. Bunlarda genetik varyasyonlar siklosporin metabolizmasında bireysel farklılıklara neden olmaktadır. Metabolitlerinin büyük çoğunluğu safra yoluyla atılır, yalnızca %6'sı idrarla atılır. Siklosporinin serumdaki yarı ömür 6-24 saattir.⁴

Etki Mekanizması

Siklosporin, sitoplazmadaki siklofilinler ile kompleks oluştuktan sonra aktif hale gelir. Ana etkinliğini T hücre fonksiyonunun inhibisyonuyla göstermektedir. Kalsiyum bağımlı bir enzim olan kalsinörini selektif olarak inhibe eder. Sonuçta, kalsinörin bir transkripsiyon faktörü olan aktive T hücre nükleer faktörü (NF-AT) defosforile edemez ve nükleusta interlökin (IL)-2, IL-4, interferon gama, transforming growth faktör- β ve IL-2R (CD25) gibi proinflatuar sitokinlerin gen transkripsiyonuna giden yolu bloke eder. Siklosporin esas olarak IL-2 üretimini ve IL-2 R ekspresyonunu baskılar ve bu şekilde yardımcı T hücrelerinin, T regülatuar hücrelerin, doğal öldürücü (NK) hücrelerin ve monositlerin aktivasyonunu engeller. Siklosporin ayrıca keratinosit hiperproliferasyonunu engeller, mast hücrelerinden histamin salınımını engeller ve dermal kapiller endoteldeki hücrel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır.^{1,5}

Endikasyonları

Psoriasis: Günümüzde, biyolojik ilaçların sık kullanıldığı dönemde dahi, siklosporin etkinliği ve hızlı etki başlangıcı nedeniyle psoriasis hastalığında en etkili tedavilerden biridir. Önerilen doz günde ikiye bölünmüş şekilde 2.5-5 mg/kg/gündür. Hızlı yanıt istenen şiddetli psoriasis hastalığında 5 mg/kg/gün dozunda başlamak daha iyi bir seçenektir ancak dozun yükselmesiyle birlikte yan etki gelişme ihtimali de artar. Deri lezyonlarının klinik iyileşmesi 4 hafta sonra gerçekleşir ve maksimum yanıt 8-16 hafta sonra görülür. Yüksek dozlarda 3 aylık tedaviden sonra alınan yanıt yeterli değilse, siklosporin kesilmelidir³. Düşük doz siklosporin akrodermatitis continua Hallopeu tedavisinde de kullanılmıştır.¹⁰

Atopik dermatit: Tedaviye dirençli şiddetli atopik dermatitli erişkin ve çocuklar için ilk tercih olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Etkisi hızlı baş-

lar. Erişkin için günlük ikiye bölünmüş şekilde 3-5 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. Siklosporin kısa süreli tedavi (3 ay) veya aralıksız uzun süreli tedavide kullanılabilir.¹¹

Kronik Spontan Ürtiker: Antihistaminik ve omalizumab tedavisine yanıt vermeyen dirençli kronik ürtiker hastalarında 2-5 mg/kg/gün dozunda siklosporin kullanılabilir. 3 mg/kg/gün başlangıç için uygun bir dozdur.¹² Dirençli kronik ürtikerde siklosporin 3 mg/kg/gün dozu ile 300 mg dört haftada bir uygulanan omalizumab tedavi kombinasyonunun da iki ajana tek tek yanıt vermeyen hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir.¹³

Piyoderma Gangrenosum: Ülser büyük olduğunda (>4cm²) veya çok sayıda ülser olduğunda piyoderma gangrenosumda sistemik tedavi olarak siklosporin tek başına veya kortikosteroidlerle birlikte kullanılmaktadır. Yetişkinlerde 4-5 mg/kg/gün gibi yüksek dozlarda başlanır. Yanıt hızlı gelişmektedir. Siklosporinin mevcut yan etkilerinden dolayı dozu mümkün olan en kısa sürede azaltmak hedeflenmektedir.^{14,15}

Alopesi Areata: Orta ve şiddetli saçlı derideki alopesi areatada kullanılabilir. Ayrıca 6 aydan uzun süredir topikal tedaviye yanıt vermeyen, vücut kılları tutulumu olan, yaygın multifokal kıl çekme testi pozitifliği olan veya ciddi psikososyal bozukluğu olan hafif hastalarda da endikedir. Siklosporin 2.5-5 mg/kg/gün dozunda kortikosteroidle beraber veya tek başına kullanılabilir.¹⁶

Liken Planus: Topikal siklosporinin oral eroziv liken planus (LP) da etkinliği gösterilmiştir. Ancak triamsinalon asetonidle yapılan randomize kontrollü bir çalışmada topikal siklosporinin ek bir fayda sağlamadığı ve triamsinolondan üstün olmadığı sonucuna varılmıştır. Sistemik olarak bazı olgu sunumlarında eroziv mukozal LP, büllöz LP, aktinik LP, palmoplantar LP, glans penisteki LP ve tırnak LP da şiddetli ve dirençli LP vakalarında klinik fayda göstermiştir. Oral siklosporin dozu 3-5 mg/kg/gün arasında değişmektedir.¹⁷

Diğer Endikasyonlar

Dishidrotik egzema, behçet hastalığı, pitriasis rubra pilaris, dermatomiyozit, pemfigus vulgaris, akkiz epidermolizis büllöza, fotodermatozlar, prurigo nodularis, toksik epidermal nekroliz gibi çok sayıda dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

Behçet hastalığı ve akkiz epidermoliz büllöza tedavisinde diğer endikasyonlara göre daha yüksek dozda siklosporin (>5 mg/kg/gün) kullanılmaktadır.¹⁸

Yan Etkiler

Siklosporin genellikle iyi tolere edilir ama yan etki profiline ait endişeler nedeniyle dermatolojide kullanımı sınırlıdır. Bu yan etkilerin sıklığı ve şiddeti genellikle doza bağlıdır, tedavi süresiyle ilişkilidir ve kesildiğinde geri dönüşlüdür. Ancak yapısal böbrek anormallikleri kalıcı olabilir. En ciddi yan etkileri nefrotoksisite ve hipertansiyondur.^{18,19}

Nefrotoksisite

Siklosporin akut ve kronik nefrotoksisiteye neden olabilir. Akut toksisite en sık olarak afferent arteriolde oluşan vazokonstriksiyon sonucunda artmış vasküler dirence, azalmış glomerüler filtrasyon hızı ve kreatinin klirensine neden olur. Bu yan etkiler doz bağımlıdır ve genellikle geri dönüşlüdür.⁵ Serum kreatinin bazal değerlerinin değişmesi nefrotoksisiteyi gösterir. 2 hafta ara ile iki ayrı yapılan ölçümde serum kreatinin düzeyinde bazal değerden en az %25-30'luk bir artış varsa siklosporin dozu %25-50 azaltılmalıdır. Doz düştükten sonra serum kreatinin değerini 1 ay içinde 2 haftada bir takip etmek gereklidir. Kreatinin düzeyi bazal düzeyin %25'ine düşmezse, siklosporin dozu %25-50 daha azaltılmalıdır. Kreatinin azalmış dozda normale dönerse mevcut dozda devam edilmelidir. Bazal değerden %25'in üzerinde sürekli bir artış varsa ilaç kalıcı olarak kesilmelidir.⁶ Kreatinin düzeyleri çok yükseldiğinde bile uygun önlemler alındığında, 16 haftaya kadar süren tedavilerde nefrotoksisitenin tamamen geri döndürülebilir olduğuna dair kanıtlar vardır. Nefrotoksisiteyi azaltmak için 16 haftaya kadar tek seferlik veya kısa süreli aralıklı kürler şeklinde kullanımı güvenli olacaktır.²⁰ Kronik siklosporin nefropatisi ise uzun süreli tedavi gören hastalarda kümülatif toksisiteden kaynaklanan interstisyel fibröz ve glomeruloskleroz ile ilişkili geri dönüşsüz, ilerleyici bir böbrek fonksiyon bozukluğudur. Kronik nefrotoksisiteyi önlemek amacıyla aralıksız tedavide 2 yılı aşmamak gerekmektedir.^{5,21}

Hipertansiyon

Hipertansiyon, siklosporin kullanan hastaların yaklaşık %20'sinde görülür ve tedavi sırasında herhangi bir zamanda gelişebilir. İlaç kesildiğinde genellikle düzelir. Yaşlı hastalarda sıklıkla görülür. Böbrek vas-

küler düz kaslarındaki vazokonstriksiyona sekonder gelişmektedir.¹⁹ Kan basıncındaki yükselmeler genellikle kreatinin artışlarından önce gelir, bu nedenle sadece hipertansiyonun yan etkilerinde değil aynı zamanda böbrek hasarından korunmak için de kan basıncı düzenli olarak takip edilmelidir.²²

2 ayrı ölçümde hipertansiyon gözlenmesi durumunda siklosporin dozu %25-50 azaltılmalıdır ya da tedaviye antihipertansif ajan eklenmelidir. Kalsiyum kanal blokerleri, vasküler düz kaslarda vazodilasyon yaptıklarından dolayı hipertansiyon tedavisinde kullanılırlar. Amlodipin ve isradipin siklosporin düzeyini değiştirmediklerinden iyi bir seçenektirler. Verapamil ve diltiazem serum siklosporin düzeyini değiştirdiklerinden, nifedipin de siklosporinin neden olduğu gingival hipertrofiyi arttırabileceğinden tercih edilmemelidirler. Tiyazid diüretikler nefrotoksisiteyi arttırdıklarından ve potasyum tutucu diüretikler ise siklosporinin hiperpotasemi yan etkisini arttırabileceğinden kaçınılmalıdır.^{4,23}

Enfeksiyon

Sistemik bir immünsüpresif ajan olmasına rağmen dermatolojik hastalıklar için düşük doz siklosporin kullanıldığından fırsatçı enfeksiyon sıklığında ve tüberküloz reaktivasyon riskinde artış görülmemiştir.^{24,25} Tedavi sırasında enfeksiyon geliştiğinde etken yönelik uygun tedavi başlanmalıdır.

Malignite

Dermatolojik hastalıklarda kullanılan siklosporin dozlarında deri dışı malignite gelişme riski genel popülasyondan daha yüksek değildir. Melanom dışı deri kanseri, özellikle skuamöz hücreli karsinom, riski 5 yıllık takiplerde 6 kat artmıştır. Öncesinde yüksek doz UV radyasyon ile tedavi edilenlerde ve siklosporin kümülatif tedavi süresi 2 yıldan uzun olanlarda risk daha yüksektir.²⁶ Deri kanserlerinin dışında, literatürde anektodal olarak lenfoma ve psödolenfoma da bildirilmiştir.²⁷

Hiperlipidemi

Serum trigliserid ve kolesterol düzeyleri siklosporin tedavisi ile yükselir. Bu yükselme tedaviden sonra 2 hafta içinde ortaya çıkar ve dozla ilişkilidir.¹⁹ Hastaların %15'inde hipertrigliseridemi (>750 mg/dl) ve %3'ünden azında hiperkolesterolemi (>300 mg/dl) görülür.²⁸ Hiperlipidemi tedavisinde önce lipid düşürücü diyet başlanmalıdır. Eğer başarılı olmazsa,

siklosporin dozu azaltılmalı veya lipid düşürücü bir ajan başlanmalıdır. Siklosporinler, statinlerin kliren-sini azalttığından, aynı zamanda statin tedavisi alan hastalarda rabdomiyoliz gelişme riski bulunduğu-dan dikkat etmek gerekmektedir.²⁹

Nörolojik Yan Etkiler

Siklosporinin nörolojik yan etkileri arasında %15 baş ağrısı ve %7 parestezi görülmektedir. Bunlarında dışında halsizlik, tremor ve asteni gelişebilir. Siklosporin nöbet eşliğini düşürebileceğinden, epilepsi öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.^{28, 30}

Kutanöz Yan Etkiler

En sık görülen kutanöz yan etki hipertrikozdur ve hastaların yaklaşık %6'sında görülür. Bunun dışında gingival hiperplazi, akne benzeri döküntü ve var olan aknenin şiddetlenmesi, saçlı deride akne keloidalis, psodofollikülitis barba ve sebace hiperlaziye neden olabilmektedir.^{2, 19, 28} Gingival hiperplazi, daha yüksek dozda ilaç kullanılan transplant hastaları ile kıyaslandığında psoriasis hastalarında daha az görülür. Genellikle oral hijyeni bozuk hastalarda görülür ve oral hijyenin sağlanması ve lokal iritanların uzaklaştırılması ile gerileyebilir.^{31, 32} Siklosporinle beraber tetrasiklinlerin kullanılmasıyla bildirilen psodotümör serebri vakaları olduğundan akne tedavisinde tetrasiklinler eş zamanlı kullanılmamalıdır.⁴

Diğer Yan Etkiler

Gastrointestinal yan etkiler karın ağrısı, ishal, bulantı ve kusma gibi hafif ve kısa süreli olma eğilimindedir.³⁰ Hastaların %30'unda hiperbilirübinemi görülür, dozla ilişkilidir. Eğer diğer tetkikler normalse ek araştırma gerektirmez. Hastaların %30'unda transaminazlarda artış olabilmektedir. Serum bilirubin veya transaminazları normalin iki katına çıkarsa %25'lik doz azaltımı gerekmektedir. Kontrolde azalma olmazsa tedavi kesilmesi önerilmektedir. Siklosporin tedavisinde miyelosupresyon görülmemektedir ancak tedavi sırasında hafif bir normokrom normositer anemi görülebilir.^{4, 33}

Siklosporine bağlı gelişebilen diğer laboratuvar değişiklikleri hiperürisemi, hipomagnezemi ve hiperkalemidir. Siklosporinin kas krampları ve tremor gibi yan etkilerine hipomagnezemi de neden olabileceğinden magnezyum seviyeleri düzenli takip edilmeli, eksikliği durumunda replase edilmelidir. Hiperürisemi yeterli sıvı replasmanı ve düşük pü-

rinli diyet ile tedavi edilmelidir. Hiperkalemi durumunda yeterli sıvı replasmanı ve düşük potasyumlu diyet yapılmalıdır. Buna rağmen potasyum seviyeleri normale gelmezse siklosporin dozu azaltılmalıdır.^{4, 33}

Kontraendikasyonlar

Çoğu kontraendikasyon kesin olmaktan ziyade göreceli kontraendikasyonlardır. Ancak siklosporin kullanırken özellikle dikkatli olunması gereken birkaç durum vardır^{4, 6}.

Kesin kontraendikasyonlar:

1. Siklosporin hipersensitivitesi
2. Kontrol edilemeyen hipertansiyon
3. Belirgin renal yetmezlik
4. Ciddi enfeksiyonlar
5. Mevcut veya geçirilmiş malignite öyküsü (non-melanom deri kanseri hariç)
6. Önceden yapılmış psoralen artı ultraviyole A (PUVA) tedavisi

Göreceli kontraendikasyonlar:

1. Gebelik ve emzirme
2. Epilepsi
3. Şiddetli karaciğer disfonksiyonu
4. Primer veya sekonder immünyetmezlik hastalıkları
5. Diabetes mellitus
6. Obezite
7. Premalign durumlar
8. İleri yaş (>65 yaş)
9. Alkol ve uyuşturucu madde bağımlılığı
10. Düzenli takiplere gelemeyecek olan hastalar

Siklosporin tedavisi sırasında aşılama daha az etkili olabilir. Tedavi ile birlikte canlı aşıların yapılması kontraendikedir. Canlı aşılama siklosporinin kesilmesinden en az 3 ay sonrasına kadar yapılmamalıdır ve aşılama ile immünsüpresyona başlanması arasında en az 4 haftalık bir aralık olması gerekmektedir¹⁹.

İlaç Etkileşimleri

Siklosporin çok sayıda ilaçla etkileşime girmektedir. Siklosporin, başta sitokrom P450 3A4 olmak üzere sitokrom P450 tarafından metabolize edilir. Sitokrom P450'yi indükleyen ilaçlar siklosporin seviyelerini düşürürken, P450'yi inhibe eden ilaçlarla siklosporin seviyelerini arttırır (Tablo 1). Siklosporinin dar bir terapötik indeksi olduğundan, kan seviyelerindeki küçük değişiklikler etkinliğini ve toksisitesini önemli ölçüde etkileyebilir¹⁹.

Makrolidler, azol grubu antifungal ilaçlar ve kalsiyum kanal blokerleri (diltiazem, verapamil) siklosporin seviyelerini artırır. Antikonvülzanlar, rifampin ve griseofulvin siklosporin seviyelerini azaltır. Ayrıca greyfurt suyu içeren yiyeceklerde serumdaki siklosporin seviyelerini artırır. Şiddetli karaciğer hastalığı olanlarda siklosporin metabolizmasının azalmasına bağlı olarak serumda ilaç seviyesi artabilir. Ağır alkol alımı siklosporin seviyelerini artırsa da, hafif ve orta düzeyde alımda etki çok az olmaktadır³⁴.

Siklosporin sitokrom P450 3A4'ün substratı olmakla beraber aynı zamanda sitokrom P450 3A4'ün

bir inhibitörüdür ve diğer etkileşimli olan ilaçların seviyelerinde artış görülebilir. Siklosporinle eş zamanlı olarak statin kullanılan hastalarda ciddi rabdomiyoliz riski bulunmaktadır²⁹.

Aminoglikozidler ve nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar siklosporinin renal toksisitesini güçlendirebileceği için mümkünse bu ilaçlardan kaçınılmalıdır. Potasyum seviyesini yükselten ilaçların kullanımı mümkünse kısıtlanmalıdır. Nifedipin, gingival hiperplazi riskini artırabilir³⁴.

Siklosporin birçok ilaçla etkileşime girebildiğinden, tedaviye başlamadan önce mutlaka detaylı bir ilaç anamnezi alınmalıdır.

Tablo 1. Siklosporinin ilaç etkileşimleri⁶

Siklosporin konsantrasyonunu arttıran ilaçlar	Siklosporin konsantrasyonunu azaltan ilaçlar	Renal toksisite riskini arttıran ilaçlar	Siklosporinle alındığında düzeyi artan ilaçlar
Kalsiyum kanal blokerleri Diltiazem, verapamil, nikardipin	Antikonvülzanlar Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin ve valproik asit	Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar	Kalsiyum kanal blokerleri Diltiazem, verapamil, nikardipin
Azol grubu antifungaller Flukonazol, itraconazol, ketakonazol ve vorikonazol	Antibiyotikler Siprofloksasin, vankomisin, gentamisin, trimetoprim sulfametoksazol	Antifungaller Ketokonazol, amfoterisin-B	Statinler Atorvastatin, lovastatin, simvastatin
Makrolid grubu antibiyotikler Eritromisin, klaritromisin	Anti tüberküloz ilaçlar Rifampisin, izoniazid ve rifabutin	Melfalan	Benzodiazepinler
Florokinolonlar	Oktreotid		Prednizolon
Amiadoron	Nafsilin		Digoksin
Metklopromid			Kolşisin
Metilprednizolon			Diklofenak
Statinler Özellikle atorvastatin ve simvastatin			
Düretikler Tiazid diüretikler, Furosemid			
Antimalaryaller Hidroksiklorokin, klorokin			
Proteaz inhibitörleri Ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir			
Antidepresanlar Floksetin, sertralin			
Greyfurt suyu			

Monitörizasyon ve İzlem

Siklosporin tedavisine başlamadan önce ayrıntılı bir anamnez alınmalı, muayene ve temel laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Kontraendikasyonları dışlama açısından böbrek disfonksiyonu, kontrolsüz hipertansiyon, malignite, mevcut enfeksiyon varlığı ve daha önceki alınan fototerapi geçmişi sorgulanmalıdır. Kullanılan ilaç öyküsü ayrıntılı şekilde sorulmalıdır².

Serum kreatinin değerindeki günlük spontan dalgalanmadan dolayı tedavi öncesinde en az iki ölçüm (sabah, aç ve öncesinde yoğun egzersiz yapılmamış olarak) bakılmalıdır. Temel laboratuvar incelemeleri tedavi öncesinde serum kreatinin, tam kan sayımı, kan üre azotu (BUN), potasyum, magnezyum, karaciğer enzimleri, bilirubinler, ürik asit, açlık lipidleri ve tam idrar tahlilidir. Ayrıca risk faktörleri mevcut olduğunda latent tüberküloz için quantiferon testi ve akciğer grafisi ve HIV, hepatit B ve Hepatit C için seroloji bakılabilir. Kan basıncı, BUN ve serum kreatinin ilk 2 ay 2 haftada bir, sonrasında ise aylık olarak ölçülmelidir. Tam kan sayımı, potasyum, magnezyum, karaciğer enzimleri, bilirubinler, ürik asit, açlık lipidlerine başlangıçta aylık, sonrasında ise 2 ayda bir bakılmalıdır^{4,19}. Siklosporin ile 1 yıllık aralıksız tedaviden sonra glomerüler filtrasyon hızının ölçülmesi zorunludur².

Geriatrik Kullanım

Yaşlılarda siklosporin kullanımıyla ilgili yalnızca sınırlı deneyim mevcuttur. Ancak önerilere göre kullanıldığı zaman spesifik bir sorun oluşturmamaktadır³³.

Siklosporinin başta böbrek fonksiyonu ve kan basıncı üzerindeki etkileri olmak üzere, çok sayıda doza ve zamana bağlı yan etkileri bulunmaktadır. Yaşlanma ile beraber ilaçların hepatik metabolizmasında azalma meydana gelir, bu da ilacın konsantrasyonunu arttırmaktadır. Siklosporinin immünsüpresif etki gösterdiği konsantrasyonlar ile yan etki geliştirdiği konsantrasyon arasındaki terapötik aralık dardır. Bu nedenle yaşlı hastalarda siklosporin doz seçimi dikkatli yapılmalı ve terapötik aralığın en düşük sınırından başlanmalıdır^{35,36}.

Yaşlılarda birden fazla ilacın kullanılması ve siklosporinin ilaç etkileşiminin fazla olması nedeniyle, tedavi sırasında ilaç etkileşimleri göz önüne alınarak tedavi seçilmelidir³⁵. Yaşlanmayla birlikte böbrek fonksiyonlarında azalma meydana gelir ve yaşlılar böbrek yetmezliği olan hastalar gibi tedavi edilmeli-

dir^{36,37}. Siklosporin nefrotoksik bir ilaç olduğundan ve yaşlanmayla beraber bu yan etki riski arttığından uzun süre kullanımına dikkat edilmeli, atopik dermatitli yaşlılarda öneri olarak kullanımı 12 haftayı geçmemeli ve en az 2 hafta ara verildikten sonra aralıklı olarak yeniden kullanılabilir³⁸. Siklosporine bağlı hipertansiyon yaşlı hastalarda daha sık görülmektedir⁶. Siklosporin ile melanom dışı deri kanseri riski artmaktadır, vaka olarak lenfoma olguları da bildirilmiştir. Genel olarak karsinogenez riski yaşlanmayla arttığından bu açıdan dikkatli olunmalıdır³⁸.

Sonuç olarak yaşa bağlı böbrek yetmezliği, kardiyovasküler komorbiditelerin yaygınlığı, çoklu ilaç etkileşimi ve malignite riskinde artış olmasından dolayı siklosporin, yaşlı hastalarda son derece dikkatle kullanılmadığı^{38,39}.

Kaynaklar

1. Amor KT, Ryan C, Menter A, The use of cyclosporine in dermatology: part I. *J Am Acad Dermatol*, 2010. 63(6): 925-46; quiz 947-8.
2. Amber T, Tabassum S, Cyclosporin in dermatology: A practical compendium. 2020. 33(6): e13934.
3. Dehesa L, Abuchar A, Nuno-Gonzalez A, Vitiello M, Kerdel FA, The use of cyclosporine in dermatology. *J Drugs Dermatol*, 2012. 11(8): 979-87.
4. Ryan C, Amor KT, Menter A, The use of cyclosporine in dermatology: part II. *J Am Acad Dermatol*, 2010. 63(6): 949-72; quiz 973-4.
5. Madan V, Griffiths CE, Systemic cyclosporin and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Ther*, 2007. 20(4): 239-50.
6. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R, Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*, 2009. 61(3): 451-85.
7. Kovarik JM, Mueller EA, Johnston A, Hitzberger G, Kutz K, Bioequivalence of soft gelatin capsules and oral solution of a new cyclosporine formulation. *Pharmacotherapy*, 1993. 13(6): 613-7.
8. Cather JC, Abramovits W, Menter A, Cyclosporine and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Clin*, 2001. 19(1): 119-37, ix.
9. Kolars JC, Awni WM, Merion RM, Watkins PB, First-pass metabolism of cyclosporin by the gut. *Lancet*, 1991. 338(8781): 1488-90.
10. Peter RU, Ruzicka T, Donhauser G, Braun-Falco O, Acrodermatitis continua-type of pustular psoriasis responds to low-dose cyclosporine. *J Am Acad Dermatol*, 1990. 23(3 Pt 1): 515-6.
11. Giavina-Bianchi M, Giavina-Bianchi P, Systemic Treatment for Severe Atopic Dermatitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2019. 67(2): 69-78.
12. Zuberbier T, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Grattan C, Kocatürk E, Kulthanan K, Kolkhir P, Maurer M, Chronic urticaria: unmet needs, emerging drugs, and new perspec-

- tives on personalised treatment. *Lancet*, 2024. 404(10450): 393-404.
13. Sánchez J, Alvarez L, Cardona R, Cyclosporine and omalizumab together: A new option for chronic refractory urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020. 8(6): 2101-2103.
 14. Callen JP, Jackson JM, Pyoderma gangrenosum: an update. *Rheum Dis Clin North Am*, 2007. 33(4): 787-802, vi.
 15. Dissemond J, Marzano AV, Hampton PJ, Ortega-Loayza AG, Pyoderma Gangrenosum: Treatment Options. *Drugs*, 2023. 83(14): 1255-1267.
 16. Dhurat R, Sharma R, A Practical Approach to the Treatment of Alopecia Areata. *Indian Dermatol Online J*, 2022. 13(6): 725-728.
 17. Husein-ElAhmed H, Gieler U, Steinhoff M, Lichen planus: a comprehensive evidence-based analysis of medical treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019. 33(10): 1847-1862.
 18. Mrowietz U, Klein CE, Reich K, Rosenbach T, Ruzicka T, Sebastian M, Werfel T, Cyclosporine therapy in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2009. 7(5): 474-9.
 19. Berth-Jones J, Exton LS, Ladoyanni E, Mohd Mustapa MF, Tebbs VM, Yesudian PD, Levell NJ, British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018. *Br J Dermatol*, 2019. 180(6): 1312-1338.
 20. Brown AL, Wilkinson R, Thomas TH, Levell N, Munro C, Marks J, Goodship TH, The effect of short-term low-dose cyclosporin on renal function and blood pressure in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*, 1993. 128(5): 550-5.
 21. Borghi A, Corazza M, Mantovani L, Bertoldi AM, Giari S, Virgili A, Prolonged cyclosporine treatment of severe or recalcitrant psoriasis: descriptive study in a series of 20 patients. *Int J Dermatol*, 2012. 51(12): 1512-6.
 22. Silverman AK, Emmett M, Menter A, Can maintenance cyclosporine be used in psoriasis without decreasing renal function? *Semin Dermatol*, 1992. 11(4): 302-12.
 23. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L, Cyclosporin-induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf*, 1999. 20(5): 437-49.
 24. Lain EL, Markus RF, Early and explosive development of nodular basal cell carcinoma and multiple keratoacanthomas in psoriasis patients treated with cyclosporine. *J Drugs Dermatol*, 2004. 3(6): 680-2.
 25. Behnam SM, Behnam SE, Koo JY, Review of cyclosporine immunosuppressive safety data in dermatology patients after two decades of use. *J Drugs Dermatol*, 2005. 4(2): 189-94.
 26. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC, Lamarque V, Dubertret L, Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol*, 2003. 120(2): 211-6.
 27. Väkevä L, Reitamo S, Pukkala E, Sarna S, Ranki A, Long-term follow-up of cancer risk in patients treated with short-term cyclosporine. *Acta Derm Venereol*, 2008. 88(2): 117-20.
 28. Leibold M, Ellis C, Gottlieb A, Koo J, Krueger G, Linden K, Shupack J, Weinstein G, Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 1998. 39(3): 464-75.
 29. Omar MA, Wilson JP, Cox TS, Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother*, 2001. 35(9): 1096-107.
 30. Berth-Jones J, The use of ciclosporin in psoriasis. *J Dermatol Treat*, 2005. 16(5-6): 258-77.
 31. Salman BN, Vahabi S, Movaghar SE, Mahjour F, Proliferative and inductive effects of Cyclosporine a on gingival fibroblast of child and adult. *Dent Res J (Isfahan)*, 2013. 10(1): 52-8.
 32. Seymour RA, Smith DG, The effect of a plaque control programme on the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival changes. *J Clin Periodontol*, 1991. 18(2): 107-10.
 33. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Barker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S, Dubertret L, Eberlein B, Erdmann R, Ferguson J, Girolomoni G, Gisondi P, Giunta A, Griffiths C, Hönigsmann H, Hussain M, Jobling R, Karvonen SL, Kemeny L, Kopp I, Leonardi C, Maccarone M, Menter A, Mrowietz U, Naldi L, Nijsten T, Ortonne JP, Orzechowski HD, Rantanen T, Reich K, Reytan N, Richards H, Thio HB, van de Kerkhof P, Rzyan B, European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009. 23 Suppl 2: 1-70.
 34. Rosmarin DM, Leibold M, Elewski BE, Gottlieb AB, Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol*, 2010. 62(5): 838-53.
 35. Kovarik JM, Koelle EU, Cyclosporin pharmacokinetics in the elderly. *Drugs Aging*, 1999. 15(3): 197-205.
 36. Ventura MT, Cassano N, Romita P, Vestita M, Foti C, Vena GA, Management of chronic spontaneous urticaria in the elderly. *Drugs Aging*, 2015. 32(4): 271-82.
 37. Turnheim K, Drug therapy in the elderly. *Exp Gerontol*, 2004. 39(11-12): 1731-8.
 38. Tanei R, Atopic Dermatitis in Older Adults: A Review of Treatment Options. *Drugs Aging*, 2020. 37(3): 149-160.
 39. Kostović K, Žužul K, Čević R, Bukvić Mokos Z, Psoriasis in the mature patient: Therapeutic approach in the era of biologics. *Clin Dermatol*, 2018. 36(2): 222-230.

Metotreksat

Özge Sevil Karstarlı Bakay

Özet

Metotreksat pek çok dermatolojik endikasyonda başarıyla kullanılan immünsupresif bir ilaçtır. Geriatrik hastalar yaşa bağlı albümin konsantrasyonunda, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında azalma nedeniyle metotreksatın hepatotoksisite, pansitopeni, renal ve pulmoner toksisite gibi önemli yan etkilerine karşı daha duyarlı olabilir. Yaşa bağlı fizyolojik değişikliklerin yanı sıra komorbiditeler, çoklu ilaç kullanımı, bilişsel fonksiyonlarda azalmaya bağlı ilacın yanlış kullanımı gibi riskler metotreksatın dikkatle kullanımını gerektirir. Laboratuvar değerlerinin rutin olarak izlenmesi, folik asit desteğinin sağlanması yaşlı hastalarda metotreksat kullanımının güvenliğini ve tolere edilebilirliğini sağlamak için önerilmektedir.

Giriş

Metotreksat (MTX), 1951'de Gubner'ın anti-metabolik ilaç aminopterin ile tedavi gören kanser hastalarında psoriasis lezyonlarının hızla temizlendiğini fark etmesinin sonucunda daha az toksik ve daha stabil bir türev olarak geliştirilmiş ve dermatolojide kullanılmaya başlamıştır.¹ Psoriasis, atopik dermatit, pitriyazis rubra pilaris, liken planus, otoimmün büllöz hastalıklar, lenfoproliferatif hastalıklar, granülomatöz dermatitler, bağ doku hastalıkları, vaskülitler gibi pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.^{2,3}

Yaşlı nüfus giderek artmaktadır ve yaşlanma sürecine bağlı değişiklikler ilaçların etkinliklerinde,

yan etki sıklığında farklılıklara neden olur. Ayrıca yine bu grupta çoklu ilaç kullanımlarının daha fazla olması ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olmayı gerektirmektedir. Metotreksat maliyet etkinlik açısından pek çok hastalık için kullanılan bir ajandır ve geriatrik popülasyonda tercih edildiğinde ilaca ve hastaya özellikler göz önünde bulundurulmalıdır.

Metotreksat Etki Mekanizması

Metotreksat anti-inflamatuar, anti-proliferatif ve immünsupresif özellikleriyle dermatolojik endikasyonlarda etki göstermektedir. MTX, dihidrofolat redüktaz enzimini yarışmalı olarak inhibe ederek folinik asidin aktivitesini durdurur. Sonuç olarak, DNA oluşumunda rol oynayan deoksitimidilik asidin sentezi inhibe eder.⁴ Folik asit yolunun inhibisyonu MTX'in antineoplastik etkileri üzerindeki rolü belirgin olsa da inflammatuar hastalıklar üzerindeki etkisi sınırlıdır. Metotreksatın anti-inflamatuar etkilerini öncelikle lenfosit proliferasyonunun inhibisyonu yoluyla gösterdiği varsayılmıştır.⁵ Bununla birlikte zamanla anti-inflamatuar etkilerinin temel olarak adenozin üzerindeki etkilerine dayandığı anlaşılmıştır.⁵⁻⁷ MTX, de novo purin sentezinin son aşamalarından birini katalize eden 5-aminoimidazol-4-karboksamid ribonükleotid (AICAR) transformilazını inhibe eder. AICAR transformilazının inhibisyonu, AICAR seviyelerinin artmasına yol açar ve bu da hücre içi ve hücre dışı adenzinde net bir artışla sonuçlanır.⁵ Adenozin,

endojen bir anti-inflamatuar bileşik olarak kabul edilen bir purin nükleozididir. Spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak, birçok farklı hedef hücre üzerinde güçlü anti-inflamatuar etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Nötrofil ve monositlerde oksidatif patlamayı inhibe eder, lökosit kemotaksisini önler ve tümör nekroz faktörü-alfa, interlökin (IL)-10 ve IL-12 dahil olmak üzere çok sayıda sitokinin monosit ve makrofajlardan salgılanmasını inhibe eder.²

Yapı ve Metabolizma

Metotreksat (4-amino-N10metil pterogliglutamik asit), folik aside benzer yapıya sahip bir folik asit analogudur. Dihidrofolat redüktazı geri dönüşümsüz ve yarışmalı bir şekilde inhibe eder.⁵

Metotreksat intravenöz, intramusküler, subkutan veya oral yoldan uygulanabilir. Otoimmün inflamatuvar hastalıkların tedavisinde, MTX sıklıkla tek haftalık dozda oral yoldan uygulanır. Tek bir oral dozdan sonra, maksimum serum konsantrasyonuna 1-2 saat içinde ulaşılır. Oral yoldan verildiğinde, biyoyararlanım %70'tir, ancak %25 ila %70 arasında değişebilir.⁸ Oral yoldan uygulanan metotreksat, gastrointestinal sistemde pasif difüzyon yoluyla emilir. Parenteral MTX'in, özellikle subkutan enjeksiyon olarak kullanımının, oral forma kıyasla daha fazla klinik etkinliğe ve daha iyi tolere edilebilirliğe sahip olduğu gösterilmiştir.^{4,9} Yaşlılarda MTX emilimi gençlerdekinden farklı değildir.¹⁰

Dağılım genellikle böbrekler, karaciğer ve sinovyum gibi ekstrasvasküler doku bölmelerine gerçekleşir. MTX yalnızca %35-50 oranında albümine bağlanır, dolayısıyla yaşlılarda albümin konsantrasyonundaki azalmanın MTX bağlanması üzerinde çok az etkisi vardır veya hiç yoktur. Bununla birlikte,

MTX'in hidrofilik bir bileşik olması yaşlılarda hücre içi su miktarı daha az olduğu için dağılımını etkileyebilir. Diüretikler bu etkiyi artırabilir.¹⁰

Metotreksat karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına tabi tutulur ve önemli bir metaboliti olan 7-hidroksimetotreksata (7-OH-MTX) dönüştürülür. Böbrek atılımı ise majör atılım yolunu oluşturur. İlaç böbrek glomerülleri tarafından filtrelenir, aktif tübüler sekresyon ve reabsorpsiyona uğrar. MTX'in küçük bir kısmı safra ile atılır. MTX eliminasyonu, böbrek fonksiyonu bozuk, asitli veya plevral efüzyonlu hastalarda azalır. Bu tür hastalarda toksisite açısından özellikle dikkatli izleme gerekir ve doz azaltımı veya bazı durumlarda MTX tedavisinin kesilmesi gerekir.¹¹ Yaşlılarda böbrek kütlesi azaldığından ve glomerüloskleroz yaşla birlikte daha yaygın hale geldiğinden, kimi yazarlar yaşlı hastaların böbrek yetmezliği varmış gibi tedavi edilmesi gerektiği düşünülmektedir.¹⁰

Dermatolojik Endikasyonları

Metotreksatın dermatolojide temel kullanım alanı psoriasisdir. Topikal tedaviye yanıt vermeyen şiddetli, rekalsitran ve hayat kalitesinin belirgin etkilendiği psoriais vakalarının kontrolünde endikedir. Psoriaise eşlik eden artrit ve farklı klinik alt tiplerin tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır.² Geriatrik psoriais hastalarının kontrolünde böbrek klirensinin azalmasının bir sonucu olarak daha düşük dozlar etkilidir. 80 yaşından büyük hastalarda haftada sadece 2,5 mg MTX ile yeterli şekilde kontrol altına alındığı bildirilmiştir.¹²

Psoriasis dışında çok sayıda hastalık için endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır. Mtx kullanıldığı hastalıklar Tablo 1'de özetlenmiştir.⁸

Tablo 1. Metotreksatın kullanıldığı dermatolojik endikasyonlar

İnflamatuar Deri Hastalıkları	Otoimmün Hastalıklar	Lenfoproliferatif Hastalıklar	Diğerleri
Psoriasis	Liken skleroz	Mikozis fungoides	Pitriyazis likenoides
Atopik dermatit	Otoimmün büllöz hastalıklar	Lenfomatoid papülozis	Piyoderma gangrenozum
Pitriyazis rubra pilaris	Lupus Eritematozus		Langerhans hücreli histiyositoz
Kutanöz sarkoidoz	Dermatomiyozit		Kutanöz vaskülitler
Liken Planus	Alopesi areata		Morfea

Yan Etkiler

Metotreksat ile ilişkili en yaygın yan etkiler bulantı, kusma, stomatit, iştahsızlık gibi gastrointestinal belirtiler ve hepatotoksitedir. Diğer yan etkileri pulmoner toksisite, pansitopeni, böbrek yetmezliği, baş ağrısı, fotosensitivite ve hafif alopesidir^{11,13}. MTX toksisitesinin mekanizmaları net olarak ortaya konamamıştır. Sitopeni, gastrointestinal intolerans ve stomatit gibi yan etkiler folat eksikliğinin belirtilerini taklit eder ve folik veya folinik asit takviyesiyle önlenbilir veya hafifletilebilir¹¹. Metotreksata bağlı mukozitin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. MTX'in hızlı çoğalan hücreler olan mukozal hücrelerin proliferasyonunun engellenmesi, bu hücrelerde oksidatif stresi indüklemesi ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açması olası mekanizmalar olarak öne sürülmüştür.¹⁴

Metotreksatın bazı yan etkilerinin gelişimi kullanılan metotreksat dozuna bağlıdır. Böbrek ve karaciğer yan etkileri tipik olarak daha yüksek dozlarda gelişir. Karaciğer toksisitesi için kümülatif doz 1,5 gram üzerine çıkınca risk artarken, böbrek toksisitesi için 50-250 miligram/metre² dozlarında olasılık artar. Akut pnömonit gibi pulmoner toksisite reaksiyonları ise çok düşük metotreksat dozlarıyla ortaya çıkabilir.¹³

Hipoalbuminemi, böbrek yetmezliği ve omeprazol kullanımının MTX ile ilişkili toksisite için potansiyel risk faktörleridir ve bu riskleri taşıyan hastalar daha yakın takip edilmelidir.¹⁵

Kontraendikasyonlar

Metotreksat yaygın kullanılan bir ilaçtır ancak kullanımını kısıtlayan bazı durumlar vardır.^{8,16}

Mutlak kontrendikasyonlar

1. Kemik iliği disfonksiyonu veya yetmezliği
2. Diyalizde olmak
3. Şiddetli böbrek disfonksiyonu (glomerüler filtrasyon <30 ml/min/1.73 m²)
4. Şiddetli karaciğer disfonksiyonu, siroz
5. Gebelik ve emzirme
6. İmmün yetmezlik durumları
7. Aktif tüberküloz veya hepatit virüsü enfeksiyonları;
8. Pulmoner fibroz veya önemli ölçüde azalmış akciğer fonksiyonu
9. Aktif peptik ülserasyon
10. Eş zamanlı trimetoprim tedavisi
11. Mtx'e karşı aşırı duyarlılık.

Göreceli kontrendikasyonlar

1. Hafif- orta şiddette böbrek yetmezliği
2. Hafif -orta şiddette karaciğer disfonksiyonu
3. Hepatit B ve C öyküsü
4. Gastrit
5. Aşırı alkol tüketimi
6. Yakın zamanda canlı aşı yapılmış olması

İlaç Etkileşimleri

İnaktif metabolitlerin üretimi olmadan böbrek atılımına neredeyse tamamen bağımlı olmak, böbrek fonksiyonu etkilendiğinde MTX'i ilaç-ilaç etkileşimlerine karşı savunmasız hale getirir. MTX ayakta reçete edilen tüm ilaçlar arasında şiddetli ilaç-ilaç etkileşimi riski taşır.¹⁷ Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) gibi sülfonamidler MTX ile etkileşime girebilir ve dihidrofolat redüktaz inhibisyonunu güçlendirerek ciddi yan etkilere neden olabilir. Bu durum folat üretimini daha da bozar ve böylece miyelosupresyon riskini artırır. Oldukça düşük dozlarda (haftada 5-15 mg) MTX ve eş zamanlı TMP-SMX kullanımının pansitopeni için bir risk faktörü olduğunu ortaya konulmuştur.¹⁸ Ayrıca, TMP-SMX ve MTX her ikisi de nefrotoksik ajanlardır ve bunların birleşik etkileri böbrek fonksiyonlarını bozarak ilaç seviyelerinin yükselmesine yol açabilir. Önceden var olan böbrek rahatsızlıkları olan hastalarda dikkatli olunması önerilir.^{3,17}

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) ve MTX arasındaki yarışmalı renal tübül atılımı nedeniyle serum MTX seviyeleri artar. Yüksek doz MTX'in NSAİ'lerle etkileşimi, miyelosupresyona, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ve akut böbrek hasarına neden olabilir.¹⁷ İndometazin, diklofenak, ibuprofen ve yüksek doz aspirinin MTX ile etkileşime girme eğilimi gösterdiği, naproksen, probenesid, flurbiprofen, piroksikam, ketoprofen, metamizol ve düşük doz aspirinle etkileşimin nadir olduğu bildirilmiştir.¹⁸ Düşük doz MTX ve NSAİ'ler ile arasında farmakokinetik etkileşim belirgin bir klinik öneme sahip değildir. Ancak yüksek doz aspirin hepatik ve renal sorunları hızlandırabileceği unutulmamalıdır.¹⁷

Metotreksat, penisilin gibi antibakteriyel ajanlarla birlikte uygulandığında, klirensinde uzun süreli bir gecikme olur ve bu da hastayı nötropeni, böbrek yetmezliği ve mukozit gibi yan etkilere maruz bırakabilecek serum MTX seviyelerinde artışa neden olur. Düşük doz MTX (7,5-25 mg/gün) uygulanması, antineoplastik seviyelerde (500 mg-1,2 g/m²/hafta)

dozlamaya göre daha düşük bir risk oluştururken, bu risk faktörlerini önlemek için alternatif bir antibiyotik kullanılması önerilir.³

Monitörizasyon ve İzlem

Metotreksat reçete edilmeden önce olası ilaç etkileşimlerinden kaçınmak için mevcut ilaçların tam listesi gözden geçirilmelidir. Metotreksat alan hastalarda tam kan sayımı, serum kreatinin albümin ve transaminazların ilk dört hafta boyunca haftada bir ve sonrasında en az iki ayda bir izlenmesi önerilir. Folat eksikliği nedeniyle miyelosupresyon meydana gelebileceğinden kemik iliği toksisitesini açısından dikkatli olunmalıdır. Kan sayımlarında ani bir düşüş bu olasılığa karşı uyarmalıdır.¹³

Hastalarda kuru öksürük, ateş veya dispne varlığında pulmoner toksisite açısından değerlendirilmelidir. İnterstisyel ve alveoler infiltratları, hiler adenopatiyi, plevral efüzyonları ve pulmoner fibrozu tespit etmek için bazal göğüs radyografileri çekilmelidir. Metotreksat ayrıca endemik ülkelerde tüberkülozun reaktivasyonuna neden olabilir, bu nedenle riskli gruplarda tüberküloz taraması önerilmektedir.¹⁹

Geriatric Kullanım

Yaşlı hastalarda böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında yaşa bağlı düşüş nedeniyle MTX yan etkilerine daha yatkındır. Ayrıca MTX kan dolaşımında albümine bağlanarak taşınır ve serbest form aktiftir. Bu nedenle, yaşlılarda yetersiz beslenmeyle ilişkili azalmış albümin konsantrasyonu metotreksat aktivitesini değiştirebilmektedir.¹³ Geriatrik hasta popülasyonunun sahip olduğu bu risk faktörlerinin etkinlik üzerinde olumsuz bir duruma yol açmadığı çalışmalarda bildirilmiştir. Bununla birlikte güvenlikle ilgili verilerden fikir birliğine ulaşmak zordur.²⁰⁻²⁴

Yakın zamanlı bir çalışmada 12 yıl boyunca MTX bağlı şiddetli toksisite bulgularının tamamının 70 yaş üzeri bireylerde görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada glomerül filtrasyon hızı düşük, diüretik kullanan, proton pompa inhibitörü ve levitirasetam kullanan 70 yaş üstü hastalarda MTX toksisitesi riski anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır.²⁰ Diğer bir çalışma, toksik yan etkiler açısından geriatrik grubun diğer hastalardan çok az değişiklik gösterdiği ancak gastrointestinal ve pulmoner sorunların yaşlı hastalarda daha sık görüldüğü sonucuna varmıştır.²³ MTX kullanan hastalarda pansitopeni ve pansitopeniye bağlı sepsis gibi mortal komplikasyonlar için ileri yaş risk faktörü olarak saptanmıştır.²⁵ Öte yandan

romatoid artritli ileri yaş hasta grubunun değerlendirildiği çalışmalar hepatik ve renal fonksiyonların dikkatle takip edilmesi halinde haftalık düşük doz MTX tedavisinin güvenli olduğunu bildirmiştir.²⁶ Geriatrik hastalarda MTX toksisite riskini azaltmak için folik asit desteği ve yakın takip önerilmektedir.¹³

Geriatric grupta fizyolojik değişikliklerin yanı sıra çoklu ilaç kullanımı, kognitif fonksiyonların bozulmasına bağlı ilacın yanlış dozlarda kullanılması MTX toksisitesi için diğer önemli risk faktörleridir.^{24, 27}

Metotreksat kullanan geriatrik hastalarda dikkat edilmesi gereken bir husus aşılama değildir. MTX'in SARS-CoV-2 aşısının immünojenitesini yaşa bağlı bir şekilde azaltmaktadır. MTX kullanana 60 yaş üstü hastalarda ilacın en az 10 gün sonra uygulanmasının antikor yanıtını önemli ölçüde iyileştirdiğini gösterilmiştir.²⁸

Sonuç olarak geriatrik hastalarda MTX daha düşük dozlarda tercih edilmelidir. Eşlik eden hipoalbuminemi, böbrek yetmezliği ve olası ilaç etkileşimleri durumlarında kullanımından kaçınılmalıdır. İlacın kullanımına engel eden bir durum saptanmadıysa yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler göz önünde bulundurularak yakın takiple hastalar izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Gubner RS. Introduction of antifolicals in psoriasis. A twenty-five year retrospect of antineoplastic agents in nonmalignant disease. *Cutis* 1979; 23: 425–8.
2. Shen S, O'Brien T, Yap LM, Prince HM, McCormack CJ. The use of methotrexate in dermatology: a review. *Australas J Dermatol.* 2012;53(1):1-18.
3. Shah RA, Nwannunu CE, Limmer AL, Patel RR, Mui UN, Tying SK. Brief Update on Dermatologic Uses of Methotrexate. *Skin Therapy Lett.* 2019;24(6):5-8.
4. Mocanu M, Procopciuc D, Gheucă-Solovăstru DF, et al. An Overview of Methotrexate Indications in Skin Diseases. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(7):1024. .
5. Bangert CA, Costner MI. Methotrexate in dermatology. *Dermatol Ther.* 2007;20(4):216-28. .
6. Montesinos MC, Desai A, Cronstein BN. Suppression of inflammation by low-dose methotrexate is mediated by adenosine A2A receptor but not A3 receptor activation in thioglycollate-induced peritonitis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(2):R53.
7. Cronstein B. How does methotrexate suppress inflammation? *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S21-3.
8. 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(1):23-44. .
9. Fougousse AC, Mery-Bossard L, Parier J, Taieb C, Bertolotti A, Maccari F; GEM ResoPso. Use of Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in France: A Practice Survey. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021;14:389-393. .

10. Morgacheva O, Furst DE. Use of MTX in the elderly and in patients with compromised renal function. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S85-94.
11. Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5023.
12. Fairris GM, Dewhurst AG, White JE, Campbell MJ. Methotrexate dosage in patients aged over 50 with psoriasis. *BMJ.* 1989;298(6676):801-2. .
13. Xia, F., Cremer, J. & Butler, D.C. Dermatology Medications in Older Adults: Common Medications and Considerations. *Curr Geri Rep*2026; 5: 259–265.
14. Ali GF, Hassanein EHM, Mohamed WR. Molecular mechanisms underlying methotrexate-induced intestinal injury and protective strategies. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2024. .
15. Kivity S, Zafrir Y, Loebstein R, Pauzner R, Mouallem M, Mayan H. Clinical characteristics and risk factors for low dose methotrexate toxicity: a cohort of 28 patients. *Autoimmun Rev.* 2014;13(11):1109-13. .
16. Kameda H, Yamaoka K, Yamanishi Y, et al. Japan College of Rheumatology guidance for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: Secondary publication. *Mod Rheumatol.* 2023;34(1):1-10. .
17. Dong J, Bonomo L, Lebwohl M. Common Adverse Drug-Drug Interactions in Dermatology: Oral Therapies. *J of Skin.* 2017;1(2):74-82.
18. Bourré-Tessier J, Haraoui B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2010;37(7):1416-21.
19. Hanoodi M, Mittal M. Methotrexate. 2023 Aug. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32310574.
20. Kumar C, Kuhn M, Herrmann K, Leuchten N, Aringer M. Severe methotrexate toxicity in elderly patients under diuretics. *RMD Open.* 2024;10(1):e003827.
21. The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group. J Rheumatol.* 1995;22(2):218-23. .
22. Romão VC, Lima A, Bernardes M, Canhão H, Fonseca JE. Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: can we predict toxicity? *Immunol Res.* 2014;60(2-3):289-310.
23. Wolfe F, Cathey MA. The effect of age on methotrexate efficacy and toxicity. *J Rheumatol.* 1991;18(7):973-7.
24. Bisht K, Mohan B, Jatteppanavar B, Sony HT, Handu S, Dhar M. An observational study of root-cause analysis of medication errors in elderly with methotrexate toxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2024;23(5):593-597.
25. Lim AY, Gaffney K, Scott DG. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(8):1051-5.
26. Hirshberg B, Muszkat M, Schlesinger O, Rubinow A. Safety of low dose methotrexate in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J.* 2000;76(902):787-9.
27. Gutierrez-Ureña S, Molina JF, García CO, Cuéllar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39(2):272-6. .
28. Arumahandi de Silva AN, Frommert LM, Albach FN, et al. Pausing methotrexate improves immunogenicity of COVID-19 vaccination in elderly patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(6):881-888.

Geriatrik Hasta Grubunda Biyolojik Ajanlar

Özge Sevil Karstarlı Bakay, Bengisu Meral Ketenci

Özet

Dermatolojide biyolojik tedavilerin geliştirilmesinde inflamatuvar deri hastalıklarının patofizyolojisinin anlaşılması ve yeni yolların keşfedilmesi önemli bir dönüm noktası olmuştur. Biyolojik tedaviler, immün aracılı hastalıklarda rol oynayan spesifik proteinleri hedefleyen moleküllerdir. Bu tedaviler dermatolojide başta psoriasis, ürtiker, otoimmün büllöz hastalıklar ve atopik dermatit olmak üzere inflamatuvar dermatozların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Buna karşın, yaşlı hastaların genellikle klinik çalışmalara alınmaması nedeniyle hem klinik hem de tedavi ile ilgili bilgiler görece sınırlıdır. Yaşlılıkta ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler, bu grup hastaların ek hastalıkları ve çoklu ilaç kullanımı gibi nedenlerle yaşlılarda tedavi yönetimi zordur. Sistemik steroid, metotreksat, siklosporin gibi geleneksel sistemik anti-inflamatuvar ajanlar, yaşlı yetişkinlerde artan toksisite ve yan etki riski nedeniyle sıklıkla tercih edilmemektedir. Biyolojik ajanlar, daha yüksek etkinlik ve güvenlik verileriyle yaşlı hastalar için uygun bir tedavi seçeneği olabilir.

Giriş

İnflamatuvar deri hastalıklarında hastalık patofizyolojisinin anlaşılması ve ilaç geliştirilmesindeki ilerlemeler, dermatolojide biyolojik tedavilere öncülük etmiştir. Biyolojik tedaviler, immün aracılı hastalıkta rol oynayan spesifik proteinleri hedefleyen molekül-

lerdir. Dermatolojide, onaylanmış ve ortaya çıkan biyolojik tedaviler, T⁺ hücre aktivasyonunu ve farklılaşması değiştirmek, sitokinleri bloke etmek veya patojenik B hücrelerini ortadan kaldırmak için hücre dışı olarak çalışmaktadır. Biyolojik ajanlar 3 ana gruba ayrılabilir: monoklonal antikorlar, füzyon proteinleri ve sitokinler.¹

Etki mekanizmalarına bağlı olarak biyolojik ilaçlar farklı dermatolojik endikasyonlar için kullanılmıştır. Yaygın olarak kullanılan biyolojik tedaviler arasında tümör nekroz faktörü a inhibitörleri (anti-TNFa), interlökin (IL)-12/IL-23 inhibitörleri, IL-17 inhibitörleri, IL-23 inhibitörleri, rituximab, immünoglobulin E (IgE) antagonistleri ve dual IL-4/IL-13 inhibitörü bulunmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün yaşlı veya yaşlı kişi tanımında 65 yaş üstü bireyler dikkate alınmaktadır. Bu hasta grubu, birçok özelliğinden dolayı genç yetişkinlerden farklı olabilmektedir. Yaşlı hastalar da farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan değişiklikler görülmektedir. Bu durumun önemli sebepleri arasında değişen dağılım hacimleri (örn. kas azalması ve vücudun yağ içeriğinde artış), karaciğer metabolizmasında azalma ve böbrek fonksiyonlarında azalma görülmektedir.² Ayrıca bağışıklık sistemi yaşa bağlı değişiklikler göstermekte, buna immün yaşlanma denmektedir. İmmün yaşlanma, doğal yaş ilerlemesinin neden olduğu kademeli olarak hem doğuştan hem de edinilmiş bağışıklıkta meydana gelen değişikliklerin kombinasyonunu tanımlayan bir

terimdir. Kronik inflamatuvar duruma karakterize edilen bu süreç, yaşlıların enfeksiyöz hastalıklarda artan duyarlılığı yanı sıra inflamasyon veya otoreaktivite ile ilgili patolojik durumlara yatkın olmasından sorumlu tutulmaktadır.

Biyolojik Ajan Hazırlığı

Tedavi öncesinde hastaların ayrıntılı anamnez bilgileri alınarak uygun ajan seçimi için değerlendirilmeli ve diğer popülasyonlarda olduğu gibi HIV; hepatit serolojisi, tüberküloz taraması ve gebelik testi gibi belli tetkiklerin tedaviye başlanmadan önce istenmesi gerekmektedir.³ Mevcut veriler ve öneriler doğrultusunda anti-TNF α , IL12/23 inhibitörü, IL 17 inhibitörleri, IL23 inhibitörleri ve CD20 antagonistinden herhangi birini kullanan hastalar immünsupresif kabul edilmeli ve aşılınmaları ona göre yapılmalıdır⁴. Kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalığa sahip olan hastalar kullanılan tedavilerden bağımsız olarak ciddi enfeksiyonlara daha yatkındırlar. Bir çalışmada anti-TNF-a kullanan aşılınmamış kişilerde aşı olanlara göre hastalıklara yakalanma ihtimali influenza için 17.8 kat, pnömokok için 1.6 kat ve herpes zoster için 1.56 kat artmış bulunmuştur. Hospitalizasyon oranlarının normal bireylerden 5.6 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.⁵ İdeal yaklaşım da biyolojik tedavi başlamadan önce tüm aşılının yapılmış olması önerilir. Genel olarak bakıldığında tedaviden 4 hafta önce canlı aşılının, 2 hafta önce de cansız aşılının tamamlanmış olması uygundur.⁶ Tedavi sırasında aşılama planlanıyorsa bu konudaki öneriler karmaşıktır. Cansız aşılarda tedavi sırasında uygulanabilir. Canlı aşılarda ise, uygulamadan önce ve sonra 2-3 yıl ömür kadar ya da aşılardan 4 hafta önce ve 2 hafta sonrasına kadar tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Yarı ömrü 20 günden fazla olan biyolojikler için ise aşılamadan 2 ay önce tedavinin kesilmesi uygundur⁷. Biyolojik tedavi kullanan erişkin hastaların aşılınması ile ilgili uzmanların katıldığı Delphi konsensüs toplantısında Herpes zoster, Hepatit A (HAV) ve B (HBV), influenza, Pnömonokok, MMR ve BCG aşılının kesinlikle yapılması; san humma, poliomyelit, rota, su çiçeği ve tifoid aşılamanın ise gerekli görülen hastalarda yapılması üzerinde fikir birliğine varılmıştır.⁸ Rituximab kullanan kişilerin aşılarla karşı antikor üretimi ciddi anlamda baskılanabilir. Bu nedenle aşılama doğru zamanda yapılmalıdır. Rituximab kullanan hastalarda humoral immün yanıtın normale dönmesi son rituximab dozundan en az 6 ay sonradır. Aşıların yapılması için uygun zaman rituximab uygulanma-

sından en az 4 hafta önce olmalıdır. Rituximab kullanan hastalarda influenza ve pnömokok aşılı karşı gelişen humoral yanıtta belirgin azalma tespit edilmiştir. HBV, HPV ve sarı humma ile ilgili veriler ise yetersizdir. En uygun zaman ise tedaviden 6 ay öncedir. Ancak çoğu zaman ilacın kullanılması için 6 ay beklemek mümkün değildir. Dolayısıyla ideal olan tedavilerinin ileri aşamasında rituximab kullanma ihtimali taşıyan hastaların en baştan aşılınmasıdır. Ancak bu hastalarda düşük antikor yanıtından bağımsız olarak hücresel immünite korunmuş olabilir. Bu nedenle cansız aşılarda tedavi altındayken de gerekli hallerde önerilebilir.⁹

Tümör Nekroz Faktörü Alfa İnhibitörleri

T hücre aktivasyonunun TNF-alfa yolunu hedefleyen biyolojik ajanlar genellikle birinci nesil biyolojikler olarak anılmaktadır. TNF-alfa kendisine veya TNF-a reseptörüne bağlanarak aradaki etkileşimi bloke ederek ederek etki gösterir. TNF-alfa keratinosit apoptozunu inhibe eder, keratinosit proliferasyonunu indükler, lenfositlerin aktivasyon ve proliferasyonunu indükler. Bu nedenle bu ajanlar psoriasis, hidradenitis süpürativa, atopik dermatit, pitriazis rubra pilaris, piyoderma gangrenozum, pemfigus vulgaris, toksik epidermal nekroliz, kronik ürtiker, Behçet hastalığı, tekrarlayan oral aft gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılır.¹⁰ Bu ajanların en yaygın olarak kullanılanları arasında etanercept, infliximab, adalimumab ve sertolizumab pegol bulunmaktadır Geriatrik hastalarda biyolojik ilaçlarla ilgili bildirilen klinik çalışmaların çoğu, daha uzun süredir kullanıldıklarından anti-TNF- α ilaçlarının etkinliği ve güvenliğini konu almıştır.¹¹ TNF-alfa sinyal yollarını hedefleyen ajanlar, randomize klinik çalışmalarda kapsamlı bir şekilde araştırılmış, ancak yaşlı popülasyonlar genellikle yetersiz temsil edilmiştir.

Migliore ve arkadaşları, romatoid artrit, ankilozan spondilit, psoriatik artrit (PsA) veya psoriasissten etkilenen 65 yaş üstü 356 hastayı içeren çok merkezli retrospektif bir çalışmada, yaşlı hastalarda anti-TNF- α 'nın (adalimumab, infliximab ve etanercept) güvenliliğini göstermiştir. Sıklık sırasına göre advers reaksiyonlar enfeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, kardiyovasküler hastalık, maligniteler ve nefrotik sendrom olup tedavinin geçici veya sürekli olarak askıya alınmasına neden olmuştur¹². Bu grupta enfeksiyonlar içinde tüberküloz ayrı bir önem arz etmektedir. Herhangi bir latent tüberküloz formunun yeniden

aktive olmasını önlemek için anti-TNF-alfa ile biyolojik tedaviye başlamadan önce hastaların tüberkülin deri testi (TDT) ve interferon gama salınım testleri (İGST) ile taranması önerilmektedir.¹²

İnfliksimumab ve adalimumab için ilaç prospektüsünde, bu ilaçları geriatrik popülasyona uygularken, enfeksiyon riskinin daha yüksek, bazen ölümcül olmasından dolayı dikkatli olunması tavsiye edilmektedir. Etanersept için de dikkatli olunması önerilmektedir, ancak yaşlı hastalarda daha yüksek bir başlangıç enfeksiyon riski kanıtı belgelenmemiştir.¹³ Plak psoriasis ve PsA nedeniyle etanersept ve adalimumab kullanan 89 geriatrik hastanın 3 yıllık uzun dönem etkinlik ve güvenlik verilerinin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada iki ajan arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tedavide kalım, ve PASI 75 yanıtlarına ulaşma oranları %60 üzerinde bulunmuşken, güvenlik açısından yan etkiler nadiren görülmüş ve sadece 5 vakada (iki etanersept ve üç adalimumab) tedavinin kesilmesine neden olmuştur.¹⁴

Yakın tarihli bir meta-analizde psoriasis, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve romatizmal artrit dahil olmak üzere kronik inflamatuvar hastalıkları olan yaşlı hastalarda adalimumab, infliksimumab, sertolizumab ve etanersept güvenliği incelemiştir. Bu çalışmada, yaşlı hastalarda gençlere kıyasla artmış bir enfeksiyon riski bulunmuştur. Ancak yazarlar, tedaviye başlamadan önce aşılama ve tarama önlemleriyle enfeksiyon riskini en aza indirerek daha yüksek enfeksiyon ve ölüm riskine neden olan kortikosteroidlerin uygunsuz kullanımını önleyerek özellikle şiddetli psoriasis formlarında yaşlı hastalarda bu biyolojik ilaçların reçete edilmesine karşı çıkmamaktadır¹⁵ 266 hasta içeren geniş bir retrospektif çok merkezli incelemede, infliksimumab, etanersept, adalimumab veya sertolizumab pegol ile tedavi edilen hastaların yan etki oranının ve türünün daha genç hastalara benzer olduğu gösterilmiş ve tek başına yaşın tedavi seçeneklerini sınırlamaması gerektiği sonucuna varılmıştır.¹⁶

Geriatrik popülasyonda karşılaşılabilecek konjestif kalp yetmezliği (New York Kalp Derneği Sınıf 3-4) ve demiyelinizan hastalık varlığının anti-TNFa tedavi kullanımına engel teşkil ettiği unutulmamalıdır.⁴

İnfliksimumab

TNFa'yı hedefleyen kimerik bir murin-insan monoklonal antikorudur ve orta-şiddetli psoriasis ve PsA tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

(FDA) tarafından onaylanmıştır.¹⁷

İnfliksimumab tedavisinin etkinliğini ve güvenliğini spesifik olarak araştıran bir çalışmada 65 ile 85 yaş aralığında olan 27 psoriasis hastasının 200 haftalık verileri retrospektif incelenmiş ve infliksimumabın yüksek etkinlik ve güvenlik profiline sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁸

Etanersept

Etanersept, 2004 yılında orta-şiddetli psoriasis tedavisi için ABD FDA tarafından onaylanmış biyolojik bir ajandır. TNFa'nın proinflamatuvar aktivitesini azaltan tamamen insanlaştırılmış çözünür rekombinant TNF reseptör füzyon proteinidir.¹⁹

Yaşlılarda psoriasis için sistemik tedavilerin etkinliği ve güvenliğini analiz eden bir derlemede, etanersept kullanımının yaşlılarda daha yüksek advers reaksiyon riski ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.¹³ İki faz III randomize kontrollü etanersept çalışmasının post hoc analizinde, yaşlı ve genç hastalar arasında benzer etkinliğin gözlemlendiği 65 yaş üstü 77 hasta tanımlanmıştır. Bununla birlikte, yaşlı kohortta önemli ölçüde daha ciddi yan etkiler (enfeksiyonlar; pnömoni ve selülit vb.) gözlemlenmiştir. Bu yan etkiler tedavi ile ilişkilendirilmemiştir.²⁰

Adalimumab

2008 yılında psoriasis tedavisi için FDA tarafından onaylanmış rekombinant insan anti-TNF monoklonal antikorudur. Adalimumab, küresel klinik çalışmalardan elde edilen 29.967 yetişkin hastada uzun vadeli güvenliğin analizinde gösterildiği gibi, tutarlı bir güvenlik profiline sahip biyolojik bir ilaç olarak görünmektedir.²¹

Plak psoriasisde adalimumab etkinliğinin ve güvenliğinin değerlendirildiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışma olan REVEAL çalışmasında, 65 yaş ve üstü hastalarda nominal olarak azalmış bir yanıt gösterilmiştir. Bununla birlikte, çalışmanın 16 hafta gibi sınırlı bir takip süresi vardır ve sonuç olarak ilacın güvenlik profili hakkında veri eksikliği vardır.²² Adalimumab ile tedavi edilen 316 hastayı (199 PsA ve 117 psoriasis) içeren 9 yıllık retrospektif bir çalışmada yaşlı popülasyondaki yan etki sıklığı %12.2 olarak bildirilmiş ve genç hasta kohortundan etkinlik ve güvenlik açısından anlamlı fark saptanmamıştır.²³

Sertolizumab pegol

Sertolizumab pegol, TNF-α'ya karşı yönlendirilmiş

rekombinant, insanlaştırılmış, pegile monoklonal bir antikordur. FDA tarafından 2018 yılında yetişkin orta-şiddetli plak psoriasis tedavisi için onaylanmıştır.²⁴

Mevcut verilerden diğer anti-TNF ilaçlarla ör-tüşen bir güvenlik profiline sahip olduğu görülse de literatürde bu tedavinin psoriasisli yaşlı hastalarda güvenliğine ilişkin çalışma eksikliği bulunmaktadır.²⁵ Sertolizumab prospektüsünde bildirildiği gibi, klinik çalışmalarda 65 yaş üstü yaşlı hastalarda, yaşlı olmayan hastalara göre daha yüksek bir enfeksiyon insidansı gözlenmiştir. Ancak, farmakokinetik profilde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığından, dozun yaşa göre ayarlanmasına gerek yoktur. Bu nedenle, sertolizumab tedavisi alan yaşlı hastalarda enfeksiyon oluşumunun izlenmesi gerektiği görülmektedir. Bununla birlikte, yaşlı popülasyonda klinik çalışmaların eksikliği nedeniyle, bu kanıtları doğrulamak için gelecekte bu konunun daha fazla araştırılması gerekli görünmektedir.

INTERLÖKİN 12/23 İNHİBİTÖRÜ

Ustekinumab, hem IL-12 hem de IL-23 sitokinleri tarafından kullanılan p40 protein alt birimine spesifik olarak bağlanan bir insan IgG1k monoklonal antikordur ve 2009 yılında FDA tarafından psoriasis tedavisi için onaylanmıştır.

Üç gerçek yaşam deneyimi, psoriasisli yaşlı hastalarda bu ilacın etkinliğini ve güvenliğini araştırmıştır.²⁶⁻²⁸ Megna ve arkadaşları tarafından yapılan 2 yıllık retrospektif bir çalışmada psoriasisli 22 geriatrik hastada hiçbir ciddi enfeksiyon bulunmamış ve güvenlik profili açısından sadece 2 hastada hafif advers reaksiyonlar meydana gelmiştir.²⁶ Benzer şekilde, Hayashi ve arkadaşları tarafından ustekinumab ile tedavi edilen 24 geriatrik hastanın incelendiği 52 haftalık retrospektif bir çalışma, etkinlik ve güvenlik açısından daha önce analiz edilen verileri doğrulamıştır. Güvenlikle ilgili olarak, ustekinumab tedavisi sırasında karşılaşılan bir idrar yolu enfeksiyonu ve iki artrit vakası şeklindeki hafif düzeyde advers reaksiyonlar görülmüştür.²⁷

Yakın zamanda yapılan retrospektif bir çalışmada en az bir yıl boyunca adalimumab ve ustekinumab ile tedavi edilen psoriasisli ≥ 75 yaş 27 Japon hasta analiz edilmiştir. Bu çalışma etkinlik ve güvenlik açısından umut verici veriler ortaya koymuştur. Spesifik olarak, PASI değerleri Ustekinumab alan hastalarda 16. 28. ve 52. haftada adalimumab grubuna göre daha

düşük bulunmuştur.²⁸

Anti-IL17

Anti-IL17 ajanlar, birçok çalışma tarafından değerlendirildiği üzere geriatrik psoriasis hastaları için yüksek güvenlik profiline sahip etkili bir seçenektir.^{12,13,29} Yakın zamanlı çok merkez retrospektif bir çalışmada sekukinumab, iksekizumab ve brodalumab kullanan 65 yaş üstü 114 psoriasisli hastası etkinlik ve güvenlik açısından değerlendirilmiştir. Toplam 32 hasta relaps, primer başarısızlık ve advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, oral kandidiyazis ve grip benzeri hastalık en sık bildirilen advers reaksiyonlar olmuştur. Etkinlikle ilgili olarak, hastaların yarısından fazlasında tedavi başlangıcından 6 ay sonra 0/1 Hekim Global Değerlendirme (PGA) skoruna ulaşmıştır.³⁰

Sekukinumab

Sekukinumab, yetişkinlerde psoriasis tedavisi için 2015 yılında ve PsA tedavisi için 2016 yılında FDA tarafından onaylanan IL-17A'yı selektif olarak hedefleyen insan monoklonal antikordur. Sekukinumabın yaşlı psoriasis hastalarında etkinliği ve güvenilirliği, üç faz III klinik çalışmanın, bir gerçek yaşam çalışmasının ve bir vaka raporunun post-hoc analizinde gösterilmiştir.^{29,31-34} 2018 yılında yapılan bir çalışmada, 18-64 yaş arası 841 genç denekle karşılaştırıldığında 65 yaş üstü 67 denekten oluşan bir grupta anti-IL17 ajanı sekukinumabın güvenlik ve etkinliğini incelemek için 3 faz III klinik çalışmanın (ERASURE, FIXTURE ve CLEAR) birleştirilmiş analizi yapılmıştır. Etkinliği değerlendirmek için PASI, Araştırmacı Global Değerlendirme (IGA) ve DLQI skorları kullanılmıştır. Yaşlı ve genç hastalarda 52. haftaya kadar benzer oranda PASI 75 yanıtı elde edilmiştir. Güvenlik analizi ile ilgili olarak, her iki grupta da advers reaksiyonlar bildirilmiştir, ancak bunların hiçbiri ölümcül değildir. Sekukinumab ile ilişkili olabilecek advers reaksiyonlar sıklığı çalışma grupları arasında yakındı, ancak ciddi olanlar yaşlı hastaların daha yüksek bir oranında meydana gelmiştir. En sık görülen advers reaksiyonlar birinci grupta nazofarenjit kaşıntı, hipertansiyon ve diyare ikinci grupta ise nazofarenjit, baş ağrısı ve üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır.³¹ Diğer çalışmalar da anti IL-17'nin psoriasissten etkilenen yaşlı nüfusunu yönetimi için yüksek güvenlik ve etkinlik profiline sahip uzun vadeli bir seçenek olduğunu bildirmiştir.^{33,35,36}

Farmakokinetik analiz, yaşlılarda böbrek fonksiyonlarındaki olası azalmanın bu ilacın genel böbrek atılımını etkilemesinin muhtemel olmadığını göstermiştir. Bu durum büyük moleküler boyutu göz önüne alındığında idrarda sadece küçük miktarlarda antikor salgılanması beklenmesiyle açıklanmaktadır.³⁷

Di Lerna ve ark. geleneksel sistemik tedavilere yanıt vermeyen PsA ve psoriasisten etkilenen ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında veya kısa bir süre sonra sekukinumab alan 73 yaşında bir hasta vakasını bildirmiştir.³⁸ Yazarlar SARS-COV2'ye karşı bir bağışıklık yanıtının IL-17 inhibisyonu ile hala uygun şekilde çalışabileceğini bildirmiştir. Sekukinumab, COVID-19'dan etkilenen geriatrik hastalarda da yüksek bir güvenlik profili göstermiştir.³⁸

İksekizumab

İksekizumab, IL-17A'yı nötralize eden hümanize bir antikordur (IgG4). ABD FDA tarafından 2016 yılında psoriasis ve 2017 yılında PsA tedavisi için onaylanmıştır. İksekizumabın etkinliği ve güvenliği gerçek yaşam verileriyle doğrulanmıştır.³⁹ Yaşlı hastalarla ilgili olarak, klinik çalışmalar, bir gerçek yaşam çalışması ve bir vaka raporu, yaşlı popülasyonda iksekizumabın etkinliğini ve güvenliğini bildirmiştir.^{40,41} İksekizumabın etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için yapılan klinik çalışmalar 4204 yetişkin üzerinde yürütülmüştür. Bunların sadece 301'i 65 yaş ve 36'sı 75 yaş üstüdür.⁴⁰ Geriatrik popülasyonun küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle, etkinlik ve güvenilirlik açısından önemli farklılıklar kaydedilmemesine rağmen, genç popülasyonda kıyasla farklı klinik yanıt hakkında sonuç çıkarmak mümkün olmamıştır.

Megna ve arkadaşları, en az 1 yıl boyunca iksekizumab ile tedavi edilen orta-şiddetli plak psoriasisli yaşlı hastalar üzerinde retrospektif bir gözlemsel çalışma gerçekleştirmiştir. Çalışma popülasyonu, 1 yıl boyunca her 3 ayda bir takip edilen 16 yaşlı hasta ile temsil edilmiştir. PASI ve BSA skorları başlangıçtan 1 yıla kadar önemli ölçüde azalmıştır. Güvenlilikle ilgili olarak, hiçbir ciddi advers reaksiyon vakası bildirilmemiştir. Bildirilen hafif advers reaksiyonlar enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, geçici hipertrigliseridemi ve geçici lökositozdur.^{40(p1)}

Brodalumab

Brodalumab, sınıfın diğer üyelerine (sekukinumab ve iksekizumab) kıyasla farklı bir mekanizma gösteren IL-17RA reseptörünü hedef alan bir insan

antikorudur. Aslında, birkaç sitokin bu reseptörü paylaşmaktadır (IL17A, IL-17C, IL-17 E ve IL-17 F). FDA tarafından 2017 yılında yetişkin psoriasis tedavisi için onaylanmıştır. Faz 3 çalışmalarındaki (AMAGINE-1, -2 ve -3) 75 yaşına kadar olan yetişkin bireyler dahil edilmiştir. İlacın prospektüsünde yaşın brodalumabın farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmadığı, plak psoriasisli 65-74 yaş arası 259 hasta ve ≥75 yaş arası 14 hastaya dayanarak, toplam 4.271 kişilik bir popülasyonda bildirilmektedir.

Brodalumabın geriatrik popülasyondaki etkinliği ve güvenliliği, iki faz III çalışmanın post-hoc analizinde ve bir gerçek yaşam çalışmasında gösterilmiştir.^{29,35,36,42}

İki faz III çalışma (AMAGINE 2/3) brodalumabın etkinliğini ve güvenliğini 65 yaş üstü ve altı olarak iki popülasyonda karşılaştırmıştır, gruplar istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir.. Tedavinin iyi tolere edildiği görülmüş ve advers reaksiyon oranı benzer olmuştur. 120. haftada PASI 100 değerine ve statik PGA 0/1'e genç ve yaşlı hastalar benzer yüzdede ulaşmıştır .

Bimekizumab

Bimekizumab, orta ila şiddetli plak psoriasisli olan yetişkinlerde FDA tarafından onaylanan ilk IL-17A ve IL-17F inhibitörüdür.⁴³ Bu IL, özellikle psoriatik lezyonlarda bol miktarda bulunur . Etkinliği ve güvenliği, orta ila şiddetli sedef hastalığı olan hastalarda 2. ve 3. faz çalışmalarda gösterilmiş olup, yanıtın 3 yıla kadar korunduğu gösterilmiştir⁴³ .

Geriatrik popülasyonun değerlendirildiği çalışmada 98 hasta, 36 hafta boyunca takip edilmiş ve mevcut klinik çalışmalarla benzer bir güvenlik profili sergilediği bildirilmiştir. Çalışmada hastaların hipertansiyon ($n = 53$, %54,1), obezite ($n = 36$, %36,7), diyabet ($n = 24$, %24,5) ve kardiyomiyopati ($n = 24$, %24,5) gibi komorbidite oranlarının yüksek olmasına rağmen, tedavi kesilmesini gerektirecek bir yan etki izlenmediği belirtilmiştir.⁴⁴

Anti-IL23

Risankizumab, guselkumab ve tildrakizumab anti IL23 sınıfına ait ajanlardır. Yaşlı popülasyonda etkinlik ve güvenliği değerlendirmek için anti-IL23 üzerine yapılan klinik çalışmalar olumlu sonuçlar göstermiştir.⁴⁵

Gerçek hayattaki çalışmalarla ilgili olarak, Ruggero ve ark.guselkumab,risankizumab veya tildrakizumab ile tedavi edilen orta-şiddetli plak psoriasisli

65 yaş üstü hastaların dahil edildiği tek merkezli retrospektif bir çalışma yürütmüştür.⁴⁶ Otuz dört hasta kaydedilmiştir: bunlardan 20'si guselkumab kullanmıştır, 8'i risankizumab ve 6'sı tildrakizumab kullanmıştır. En sık görülen komorbidite hipertansiyon iken, bunu dislipidemi, diyabet ve depresyon izlemiştir. Çalışmanın sonunda (ilaca bağlı olarak 40-44. haftalar) %71,4'ü PASI90'a ve %53,5'i PASI100'e ulaşmıştır. Tildrakizumab grubu için diğer iki gruba kıyasla daha düşük olan 4. haftadaki PASI100 dışında, üç ilaç arasında etkinlik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Güvenlik açısından, hastaların farenjit, baş ağrısı, influenza benzeri hastalık, diyare gibi advers reaksiyonlar bildirilmiştir, bunların hiçbirisi tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir.⁴⁶

Guselkumab

Guselkumab IL23 sitokinini seçici olarak hedefleyen ve bunun sonucunda anti-inflamatuar etkileri olan ve psoriasis tedavisinde başarılı sonuçlar gösteren bir monoklonal antikordur.⁴⁷ 2017 yılında yetişkin psoriasis tedavisi için ve 2020 yılında PsA tedavisi için ABD FDA tarafından onaylanmıştır.

Toplam 3406 hastanın katıldığı bir çalışmada genç hastaların yanı sıra 185'i 65 yaş ve 13'ü 75 yaş üstü olan geriatrik hastalar arasında etkinlik ve güvenlik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yaşlı popülasyonun küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle, farklı klinik yanıt hakkında sonuç çıkarmak mümkün olmamıştır.⁴⁸ Guselkumab, dört faz III psoriasis çalışmasında (VOYAGE-1, VOYAGE-2, ECLIPSE ve NAVIGATE) önemli etkinlik göstermiştir. Bu klinik çalışmalarda ≥ 65 yaşında 93 hasta ve ≥ 75 yaşında 4 hasta yer almış ve etkinlik ve güvenlik açısından genç deneklere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir.^{46,47,49} Guselkumab'ın gerçek hayatta etkinliği bildirilmiş olsa bile,^{46,47} yaşlı hastalara ilişkin veriler yetersizdir.

Risankizumab

Risankizumab, IL23'e karşı etki gösteren biyolojik bir ilaçtır ve gerçek yaşam verileriyle doğrulanan etkinlik ve güvenlik açısından yüksek bir profile sahiptir.⁵⁰⁻⁵³ FDA tarafından 2019 yılında yetişkin psoriasis tedavisi için onaylanmıştır. İlacın prospektüsünde, risankizumab alan 2234 hastanın 243'ünün 65 yaş üstü ve 24'ünün 75 yaş üstü olduğu bildirilmektedir. Daha genç yetişkinlere kıyasla etkinlik ve güvenlik açısından herhangi bir farklılık bulunmamıştır, an-

cak yaşlı hasta sınıfının yeterince temsil edilmemesi nedeniyle klinik yanıtta olası çeşitlilik değerlendirilememiştir. İki faz III çalışma (UltIMMa-1 ve UltIMMa-2) ≥ 65 yaşında 243 hastayı ve ≥ 75 yaşında 24 hastayı içermiş ve genç hastalarla karşılaştırıldığında herhangi bir farklılığa işaret etmemiştir.⁵⁴

Tildrakizumab

Tildrakizumab, IL23'ün p19 alt birimine bağlanan bir anti-IL23 ajanıdır. FDA tarafından yetişkin psoriasis tedavisi için onayı 2018 yılında onaylanmıştır⁵⁵. O zamandan beri, eritrodermik psoriasisle başarılı sonuçlar bildirilmiştir^{46,56}. İlacın prospektüsünde bildirildiği üzere, faz II ve III klinik çalışmalarda kayıtlı tildrakizumab alan 1083 denek arasında 92 denek 65 yaş ve üzerinde, 17 denek ise 75 yaş ve üzerindeydi. Yaşlı ve genç popülasyon arasında etkinlik ve güvenlik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır; yaşlı hastalar yeterince temsil edilmediğinden klinik yanıtta nihai farklılıklar değerlendirilememiştir.⁵³ Ayrıca, yaşlı denekleri (92 ≥ 65 yaş ve 17 ≥ 75 yaş) içeren iki faz III çalışmanın (reSURFACE 1 ve reSURFACE 2) post-hoc analizi, 3 yıllık bir güvenlik profili göstermiştir. Tildrakizumab, özellikle enfeksiyon ve kardiyovasküler hastalık riski açısından plasebo ile karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur.⁵⁷

SPESOLİMAB

Spesolimab, IL36R sinyal yolunu hedef alarak IL36R'ye bağlanıp aktivasyonunu engelleyerek pro-inflamatuar yolların inhibisyonunu sağlayan insanlaştırılmış antagonistik bir IgG1 monoklonal antikordur.⁵⁸ Spesolimab, GPP (generalize püstüler psoriasis) alevlenmelerinin yönetimi için monoterapi olarak FDA ve EMA tarafından onaylanmıştır. Bununla birlikte, yapılan faz çalışmalarında yaşlı hastalarda ve yanı sıra böbrek ya da karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da doz ayarlamasına gerek yoktur, çünkü bu durumların monoklonal antikorumların farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir.^{58,59}

OMALİZUMAB

Bir anti-IgE insan monoklonal antikoru olan omalizumabın kronik spontan ürtiker tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır ve şu anda Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi tarafından kronik spontan ürtiker tedavisinde üçüncü basamak tedavi

seçeneği olarak önerilmektedir.⁶⁰ Kronik spontan ürtiker tedavisinde omalizumab ile yapılan önemli faz III çalışmalarında 75 yaşına kadar olan hastalar kaydedilmiştir. Çalışılan popülasyonlar, bir çalışmada %4-9 olarak belirtilen azınlıkta olan 65 yaş ve üzeri hastalardan oluşmaktaydı ve başka bir çalışmada bu oran omalizumab ile tedavi edilen gruplar arasında %3.7-5.2 idi.^{61,62} Başka bir çalışmada omalizumabın hastanın yaşıyla hiçbir ilişkisi olmadan etkili olduğu kanıtlanmış, ancak spesifik detaylar bildirilmemiştir.^{63(p17)} 2017 yılında yapılan bir çalışmada, 24 hafta boyunca her 4 haftada bir 300 mg dozunda uygulanan omalizumab ile tedavi edilen, sedatif olmayan H1-antihistaminik tedavisine dirençli kronik spontan ürtikeri (n=322) olan hastalar, omalizumab tedavisinin başlandığı yaşa göre 15-64 yaş arası ve 65 yaş veya üzeri olarak iki gruba ayrılmıştır. Tedavi yanıtı, 7 günlük ürtiker aktivite skoru kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada omalizumabın, yaşlı hastalar için iyi tolere edilen ve etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir.⁶⁴

DUPİLUMAB

Dupilumab, atopik dermatitin (AD) tedavisi için onaylanmış bir biyolojik ilaçtır. Dupilumab, AD'nin patofizyolojisinde anahtar rol oynayan Th2 sitokinleri olan IL-4 ve IL-13'ten gelen sinyalleri bloke eden IL-4 reseptörlerinin alfa alt birimine etki gösteren tamamen insan monoklonal antikorudur. AD'li yetişkin ve yaşlı hastalar için Egzama Alan ve Şiddet İndeksi (EASI) skorlarında belirgin azalma ile iyi bir etkinlik bildirilmiştir.^{65,66}

Yaşlıların da bulunduğu 2447 hastayla yapılan yakın tarihli bir meta-analizde, dupilumabın etkinliği, plaseboya kıyasla egzama alanı ve şiddet indeksi, etkilenen vücut yüzey alanı, kaşıntı sayısal derecelendirme ölçeği ve dermatoloji yaşam kalitesi indeksi skorlarında anlamlı bir iyileşme ile doğrulanmıştır. Dupilumabın bu hastalarda plasebo grubuna benzer bir güvenlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir.⁶⁷

RİTUKSİMAB TEDAVİSİ

Yaşlı hastalarda pemfigus ve pemfigoid hastalıklarda rituksimab kullanımı genelde olgu serileri ya da olgu raporları ile sınırlıdır ve hasta seçiminde çok titiz olunmalıdır, zira bu yaş grubunda rituksimab göreceli olarak yüksek mortalite riski vardır.⁶⁸

Rituksimab tedavisi alan romatoid artritli 191 hastayı içeren prospektif bir kohort çalışmasında,⁶⁹ 75 yaş ve üzeri olanların %26,5'inde ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Ayrıca, bu enfeksiyonların genç hastalara göre daha sık meydana geldiği bildirilmiştir. Rituksimab tedavisi alan ANCA ile ilişkili vaskülitli 60 yaş ve üzeri 31 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, rituksimabın remisyonu indükleyebildiğini ancak hastaların %16'sında ilk yıl içinde ciddi enfeksiyonlar olduğunu gözlemlenmiştir.⁷⁰ 75 yaş ve üzeri hastalarda ANCA ile ilişkili vaskülit tedavisi için rituksimab alan büyük bir kohort çalışmasında, rituksimab tedavisinin çoğu hastada remisyonun elde edilmiş ve sürdürülmüştür. Ciddi enfeksiyonların görülme sıklığı indüksiyon tedavisi sırasında yüksek saptanmıştır. Enfeksiyonların çoğu nötrofil ve monosit veya makrofajla ilişkili immün yetmezliği yansıtıyordu ve indüksiyon tedavisinin ilk aylarında meydana geliyordu, bu da eş zamanlı yüksek doz glukokortikoid kullanımının neden olabileceğini düşündürmüştür.⁷¹

Romatoid artrit nedeniyle rituksimab kullanan geriatric hastalardan edilen izlemlerle, tedavi öncesi pnömokok aşılması ile standart bir pnömoni profilaksisi olması ve diğer aşlamaların yerel enfeksiyöz epidemiyolojiye göre düşünülmesi önerilmiştir. Ayrıca, lökosit sayıları ve IgG düzeylerinin tedaviden önce ve tedavi sırasında izlenmesi gerekmektedir.⁷²

SONUÇLAR

Geriatrik yaş grubunda kullanımına giren ve deneyim sahibi olduğumuz biyolojik ajanlar (anti-TNF- α , anti-IL/12/23, anti-IL-27 ve anti-IL-23) daha çok orta-şiddetli psoriasis üzerinde yoğunlaşmakla beraber, pemfigus vulgariste rituksimab ,kronik ürtikerde omalizumab ve atopik dermatitte dupilumab tedavisi son yıllarda kullanımına girmiştir. Biyolojikler, bu hastalıkların orta-şiddetli formlarında konvansiyonel sistemik tedavi ajanlarına yanıt alınmaması, kontrendikasyon olması ya da ciddi yan etki durumunda tercih edilmelidir. Yaşlılarda kullanılacak biyolojikler, genç hastalara ya da biyolojik kullanmayan yaşlılara göre artmış enfeksiyon riski ile karşı karşıyadır ve bu açıdan daha yakın takip gerektirirler. Sars-COV-2 pandemisi döneminde de etkinlikleri ve güvenilirlikleri yaygın olarak rapor edilmiştir.⁷³ Küresel olarak, gerçek hayatta yapılan birkaç çalışma, biyolojik tedavi altındaki geriatric psoriasis hastalarında daha yüksek advers reaksiyon eğilimi göstermemiştir.

Biyolojik ilaçların ve küçük moleküllerin kullanımına girmesi, özellikle çeşitli nedenlerle genellikle yetersiz tedavi edilen yaşlı hastalarda psoriasis için

tedavi silahlarını artırmıştır. Bu ilaçların yaşlı bireylerdeki etkinliği ve güvenliğine ilişkin veriler sürekli artmaktadır. Bu senaryoda, hastalar için risk oluşturmadan maksimum klinik faydaya ulaşmak amacıyla doğru ilacı doğru hastaya doğru zamanda sunmak amacıyla kişiselleştirilmiş bir yaklaşıma ihtiyaç duyulmaktadır. Kuşkusuz yaşlılarda biyolojiklerin kullanımının güvenliği ile ilgili daha geniş prospektif kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.¹¹

Kaynaklar

- Fathi R, Armstrong AW. The Role of Biologic Therapies in Dermatology. *Med Clin North Am.* 2015;99(6):1183-1194. doi:10.1016/j.mcna.2015.07.008
- Megna M, Potestio L, Fabbrocini G, Camela E. Treating psoriasis in the elderly: biologics and small molecules. *Expert Opin Biol Ther.* 2022;22(12):1503-1520. doi:10.1080/14712598.2022.2089020
- TÜRKDERM TÜRKİYE PSÖRİAZİS KILAVUZU 2022. 2022;56. doi:10.4274/turkderm.galenos.2022.81594
- Rademaker M, Agnew K, Anagnostou N, et al. Psoriasis and infection. A clinical practice narrative. *Australas J Dermatol.* 2019;60(2):91-98. doi:10.1111/ajd.12895
- Patel D, Maczuga S, Helm MF, Foulke GT. A retrospective cohort study confirms that prophylactic vaccination is underused in patients on tumor necrosis factor inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(4):1150-1152. doi:10.1016/j.jaad.2020.07.018
- Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):39-52. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215882
- Pithadia DJ, Reynolds KA, Lee EB, Wu JJ. Translating the 2019 AAD-NPF Guidelines of Care for the Management of Psoriasis With Biologics to clinical practice. *Cutis.* 2019;104(2S):12-16.
- Fahim C, Kim BW, Bourcier M, et al. Checklist for the Systemic Treatment of Psoriasis Using Biologics: A Delphi Study. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(3):282-288. doi:10.1177/1203475419833605
- Tavakolpour S, Alesaeidi S, Darvishi M, et al. A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2019;38(11):2977-2994. doi:10.1007/s10067-019-04699-8
- Veilleux MS, Shear NH. Biologics in patients with skin diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1423-1430. doi:10.1016/j.jaci.2017.03.012
- Megna M, Camela E, Battista T, et al. Efficacy and safety of biologics and small molecules for psoriasis in pediatric and geriatric populations. Part II: focus on elderly patients. *Expert Opin Drug Saf.* 2023;22(1):43-58. doi:10.1080/14740338.2023.2173171
- Migliore A, Bizzi E, Laganà B, et al. The safety of anti-TNF agents in the elderly. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(2):415-426. doi:10.1177/039463200902200218
- Di Lernia V, Goldust M. An overview of the efficacy and safety of systemic treatments for psoriasis in the elderly. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(8):897-903. doi:10.1080/14712598.2018.1504016
- Esposito M, Giunta A, Mazzotta A, et al. Efficacy and safety of subcutaneous anti-tumor necrosis factor- α agents, etanercept and adalimumab, in elderly patients affected by psoriasis and psoriatic arthritis: an observational long-term study. *Dermatol Basel Switz.* 2012;225(4):312-319. doi:10.1159/000345623
- Borren NZ, Ananthkrishnan AN. Safety of Biologic Therapy in Older Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2019;17(9):1736-1743.e4. doi:10.1016/j.cgh.2018.12.032
- Ricceri F, Bardazzi F, Chiricozzi A, et al. Elderly psoriatic patients under biological therapies: an Italian experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2019;33(1):143-146. doi:10.1111/jdv.15139
- Remicade. Ürün özelliklerinin özeti. Şu sayfadan erişilebilir: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_en.pdf
- Chiricozzi A, Pavlidis A, Dattola A, et al. Efficacy and safety of infliximab in psoriatic patients over the age of 65. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(11):1459-1462. doi:10.1080/14740338.2016.1226279
- Enbrel. Ürün özelliklerinin özeti. Şu sayfadan erişilebilir: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_en.pdf
- Militello G, Xia A, Stevens SR, Van Voorhees AS. Etanercept for the treatment of psoriasis in the elderly. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(3):517-519. doi:10.1016/j.jaad.2006.02.010
- Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT, et al. Long-Term Safety of Adalimumab in 29,967 Adult Patients From Global Clinical Trials Across Multiple Indications: An Updated Analysis. *Adv Ther.* 2020;37(1):364-380. doi:10.1007/s12325-019-01145-8
- Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, Gu Y, Goldblum OM. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(3):448-456. doi:10.1016/j.jaad.2009.09.040
- Chiricozzi A, Zangrilli A, Bavetta M, Bianchi L, Chimenti S, Saraceno R. Real-life 9-year experience with adalimumab in psoriasis and psoriatic arthritis: results of a single-centre, retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2017;31(2):304-311. doi:10.1111/jdv.13771
- Cimzia. Ürün özelliklerinin özeti. Şu adresten erişilebilir. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_en.pdf
- Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(2):266-276.e5. doi:10.1016/j.jaad.2018.04.013
- Megna M, Napolitano M, Balato N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in a group of 22 elderly patients with psoriasis over a 2-year period. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(5):564-566. doi:10.1111/ced.12850
- Hayashi M, Umezawa Y, Fukuchi O, Ito T, Saeki H, Nakagawa H. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in elderly patients with psoriasis. *J Dermatol.* 2014;41(11):974-980. doi:10.1111/1346-8138.12653
- Momose M, Asahina A, Hayashi M, Yanaba K, Umezawa Y, Nakagawa H. Biologic treatments for elderly pa-

- tients with psoriasis. *J Dermatol.* 2017;44(9):1020-1023. doi:10.1111/1346-8138.13853
29. Shary N, Kalb RE. Optimizing the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis in Older Adults. *Drugs Aging.* 2020;37(10):715-723. doi:10.1007/s40266-020-00790-x
 30. Phan C, Beneton N, Delaunay J, et al. Effectiveness and Safety of Anti-interleukin-17 Therapies in Elderly Patients with Psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(18):5925. doi:10.2340/00015555-3678
 31. Körber A, Papavassilis C, Bhosekar V, Reinhardt M. Efficacy and Safety of Secukinumab in Elderly Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Pooled Analysis of Phase III Studies. *Drugs Aging.* 2018;35(2):135-144. doi:10.1007/s40266-018-0520-z
 32. Wu JJ, Merola JF, Feldman SR, Menter A, Lebwohl M. Treatment of Psoriasis with Secukinumab in Challenging Patient Scenarios: A Review of the Available Evidence. *Dermatol Ther.* 2020;10(3):351-364. doi:10.1007/s13555-020-00373-z
 33. Megna M, Camela E, Cinelli E, Fabbrocini G. Real-life efficacy and safety of secukinumab in elderly patients with psoriasis over a 2-year period. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45(7):848-852. doi:10.1111/ced.14258
 34. Sandhu VK, Ighani A, Fleming P, Lynde CW. Biologic Treatment in Elderly Patients With Psoriasis: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 2020;24(2):174-186. doi:10.1177/1203475419897578
 35. Di Caprio R, Caiazza G, Cacciapuoti S, Fabbrocini G, Scala E, Balato A. Safety concerns with current treatments for psoriasis in the elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(4):523-531. doi:10.1080/14740338.2020.1728253
 36. Bakirtzi K, Sotiriou E, Papadimitriou I, et al. Elderly patients with psoriasis: long-term efficacy and safety of modern treatments. *J Dermatol Treat.* 2022;33(3):1339-1342. doi:10.1080/09546634.2020.1809623
 37. Kostović K, Žužul K, Čević R, Bukvić M, Mokoš Z. Psoriasis in the mature patient: Therapeutic approach in the era of biologics. *Clin Dermatol.* 2018;36(2):222-230. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.10.013
 38. Di Lernia V, Bombonato C, Motolese A. COVID-19 in an elderly patient treated with secukinumab. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13580. doi:10.1111/dth.13580
 39. Megna M, Potestio L, Camela E, Fabbrocini G, Ruggiero A. Ixekizumab and brodalumab indirect comparison in the treatment of moderate to severe psoriasis: Results from an Italian single-center retrospective study in a real-life setting. *Dermatol Ther.* 2022;35(9):e15667. doi:10.1111/dth.15667
 40. Megna M, Cinelli E, Balato A, Gallo L, Fabbrocini G. Efficacy and safety of ixekizumab in a group of 16 elderly patients with psoriasis over a 1-year period. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2020;34(3):e152-e153. doi:10.1111/jdv.16063
 41. Gallo L, Ruggiero A, Fabbrocini G, Megna M. A case of severe psoriasis in a 84-year-old woman successfully treated with ixekizumab. *Dermatol Ther.* 2020;33(3):e13299. doi:10.1111/dth.13299
 42. Puig L, Lebwohl M, Bachelez H, Sobell J, Jacobson AA. Long-term efficacy and safety of brodalumab in the treatment of psoriasis: 120-week results from the randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled phase 3 AMAGINE-2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):352-359. doi:10.1016/j.jaad.2019.05.095
 43. BIMZELX. Ürün özelliklerinin özeti. Şu adresten erişilebilir. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bimzelx#product-info>
 44. Orsini D, Megna M, Assorgi C, et al. Efficacy and Safety of bimekizumab in elderly patients: real-world multicenter retrospective study - IL PSO (Italian Landscape Psoriasis). *J Dermatol Treat.* 2024;35(1):2393376. doi:10.1080/09546634.2024.2393376
 45. SKYRIZI. Ürün özelliklerinin özeti. Şu adresten erişilebilir: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_en.pdf
 46. Ruggiero A, Fabbrocini G, Cinelli E, Ocampo Garza SS, Camela E, Megna M. Anti-interleukin-23 for psoriasis in elderly patients: guselkumab, risankizumab and tildrakizumab in real-world practice. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47(3):561-567. doi:10.1111/ced.14979
 47. A case of erythrodermic psoriasis successfully treated with guselkumab - Megna - 2020 - Dermatologic Therapy - Wiley Online Library. Accessed August 17, 2024. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dth.13238>
 48. TREMFYA. Ürün özelliklerinin özeti. Şu adresten erişilebilir: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_en.pdf
 49. Safety of selective IL-23p19 inhibitors for the treatment of psoriasis - Crowley - 2019 - Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology - Wiley Online Library. Accessed August 17, 2024. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.15653>
 50. Caldarola G, Zangrilli A, Bernardini N, et al. Risankizumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A multicenter, retrospective, 1 year real-life study. *Dermatol Ther.* 2022;35(6):e15489. doi:10.1111/dth.15489
 51. Megna M, Potestio L, Ruggiero A, Camela E, Fabbrocini G. Risankizumab treatment in psoriasis patients who failed anti-IL17: A 52-week real-life study. *Dermatol Ther.* 2022;35(7):e15524. doi:10.1111/dth.15524
 52. Ruggiero A, Fabbrocini G, Cinelli E, Megna M. Real world practice indirect comparison between guselkumab and risankizumab: Results from an Italian retrospective study. *Dermatol Ther.* 2022;35(1):e15214. doi:10.1111/dth.15214
 53. Megna M, Cinelli E, Gallo L, Camela E, Ruggiero A, Fabbrocini G. Risankizumab in real life: preliminary results of efficacy and safety in psoriasis during a 16-week period. *Arch Dermatol Res.* 2022;314(6):619-623. doi:10.1007/s00403-021-02200-7
 54. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMA-1 and UltIMMA-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet Lond Engl.* 2018;392(10148):650-661. doi:10.1016/S0140-6736(18)31713-6
 55. ILUMETRI. Ürün özelliklerinin özeti. Şu adresten erişilebilir. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_en.pdf
 56. Megna M, Potestio L, Fabbrocini G, Cinelli E. Tildrakizumab: A new therapeutic option for erythrodermic psoriasis? *Dermatol Ther.* 2021;34(5):e15030. doi:10.1111/dth.15030
 57. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet Lond*

- Engl.* 2017;390(10091):276-288. doi:10.1016/S0140-6736(17)31279-5
58. SPEVIGO. Ürün özelliklerinin özeti. Şu sayfadan erişilebilir: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spevigo#product-info>
 59. Potestio L, Camela E, Cacciapuoti S, et al. Efficacy and safety of spesolimab for the management of generalized pustular psoriasis: a drug safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf.* 2023;22(11):1003-1010. doi:10.1080/14740338.2023.2265295
 60. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022;77(3):734-766. doi:10.1111/all.15090
 61. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368(10):924-935. doi:10.1056/NEJMoa1215372
 62. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol.* 2015;135(1):67-75. doi:10.1038/jid.2014.306
 63. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy - ScienceDirect. Accessed August 17, 2024. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674913008300?casa_token=JIDZJRjbAPQA-AAAA:AJepQOCmbZ13vzcdvLUt3V5HamwCbsBzop-wB-wUo2TB7W0BpcOZe47yYeRqGJ7lAsKByDe2Pw
 64. Nettis E, Cegolon L, Di Leo E, et al. Omalizumab in elderly patients with chronic spontaneous urticaria: an Italian real-life experience. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(3):318-323.
 65. Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(6):1293-1300. doi:10.1016/j.jaci.2014.10.013
 66. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):155-172. doi:10.1016/j.jaci.2018.08.022
 67. Wang FP, Tang XJ, Wei CQ, Xu LR, Mao H, Luo FM. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci.* 2018;90(2):190-198. doi:10.1016/j.jdermsci.2018.01.016
 68. Mabthera. Ürün özelliklerinin özeti. Şu adresten erişilebilir: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf
 69. Payet S, Soubrier M, Perrodeau E, et al. Efficacy and safety of rituximab in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in a French Society of Rheumatology registry. *Arthritis Care Res.* 2014;66(9):1289-1295. doi:10.1002/acr.22314
 70. Timlin H, Lee SM, Manno RL, Seo P, Geetha D. Rituximab for remission induction in elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(1):67-69. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.02.005
 71. Thietart S, Karras A, Augusto JE, et al. Evaluation of Rituximab for Induction and Maintenance Therapy in Patients 75 Years and Older With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(7):e2220925. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.20925
 72. Mielnik P, Sexton J, Lie E, et al. Does Older Age have an Impact on Rituximab Efficacy and Safety? Results from the NOR-DMARD Register. *Drugs Aging.* 2020;37(8):617-626. doi:10.1007/s40266-020-00782-x
 73. Megna M, Potestio L, Battista T, et al. Immune response to COVID-19 mRNA vaccination in patients with psoriasis undergoing treatment with biologics. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47(12):2310-2312. doi:10.1111/ced.15395

Küçük Moleküller

Meryem Aktaş, Andaç Salman

Giriş

Küçük moleküllü inhibitör ajanlar hedefe yönelik olarak kimyasal yolla sentezlenir, oral veya topikal yolla alınabilir ve intraselüler sinyal moleküllerini hedefler.¹ Molekül boyutlarının küçük olması sayesinde doku penetrasyonları yüksektir. Bir diğer hedefe yönelik tedavi grubu olan biyolojik tedavilere göre yarı ömürleri daha kısa, etki başlangıcı daha hızlıdır ve biyolojiklerin aksine birden fazla sitokin üzerinde etki ederler.²

Metotreksat, asitretin gibi klasik tedavilerin kontraendikasyon veya yan etki nedeni ile kullanımının genellikle sınırlı olduğu geriatric hasta grubunda biyolojikler ve küçük moleküllü inhibitörler önemli tedavi alternatifleridir. Ancak randomize kontrollü çalışmalarda (RKÇ) üst yaş limiti, yaşla artan komorbiditeler, polifarmasi gibi dışlama kriterleri nedeniyle geriatric hastalar genellikle küçük bir yüzdeyi oluşturmaktadır. Bu nedenle ileri yaş hastalarda küçük moleküllerin etkinlik ve güvenlik verileri kısıtlıdır ve mevcut veriler genellikle daha küçük ölçekli gerçek yaşam çalışmalarından elde edilmektedir.³⁻⁵

Fosfodiesteraz-4 enzim inhibitörleri

Apremilast

Apremilast, fosfodiesteraz-4 (PDE-4) enzimini inhibe ederek intraselüler siklik adenosin monofosfat

(cAMP) seviyesini artırır ve böylece TNF-alfa, IL-2 IL-8, IL-12, IL-23 gibi sitokin seviyeleri azalır. Psoriasis, psoriatik artrit ve Behçet hastalığı ile ilişkili oral ülserlerin tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından (FDA) onaylıdır. Kutanöz sarkoidoz, liken planus, atopik dermatit (AD), kronik aftöz stomatit, kronik aktinik dermatit, hidradenitis suppurativa, diskoid lupus eritematozus apremilastın endikasyon dışı kullanıldığı dermatolojik hastalıklardır.^{6,7}

Kronik enfeksiyonlar, malignite ve lenfoproliferatif hastalıklar, düşük kiloda olmak, depresyon ve ileri renal yetmezlik tedavinin relatif kontraendikasyonlarıdır.⁸

Kusma, dispepsi, karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler, üst solunum yolu enfeksiyonları, insomni, baş ağrısı, depresyon ve kilo kaybı sık bildirilen yan etkilerdir.⁸

Latent tüberküloz, malignite, enfektif hepatit gibi şiddetli komorbidite varlığında kullanılabilmesi ve olumlu güvenlik profili sayesinde apremilast, geriatric hasta grubu için uygun bir tedavi alternatifidir.³ Ancak, geriatric hasta grubunda artmış komplikasyon riski nedeniyle şiddetli diyare, kusma, sebebi açıklanamayan kilo kaybı, psikiyatrik semptomların kötüleşmesi veya intihar davranışlarının gözlenmesi halinde apremilast tedavisinin kesilmesi önerilmektedir.^{3,8}

Apremilast psoriasis tedavisi için onaylanan ilk küçük molekül inhibitörüdür (2017).¹ Psoriasis tedavisinde 10 mg/gün ile başlanıp günde 10 mg artırır

lacak şekilde 5 günlük titrasyon sonrası günde 2 kez 30 mg dozda kullanılması önerilmektedir (Tablo 1).⁸ Etkinlik ve güvenlik profili geriatrik hastalarda genç yaş hastalarla benzerdir ve geriatrik yaşta doz modifikasyonu gerekmemektedir.⁸ Retrospektif bir çalışmada apremilast ile tedavi edilen 26 geriatrik psoriasis hastasının 12. haftada %36.4'ü ve 3. yıl takipte %86.8'i PASI-75 yanıtına ulaşmıştır.⁹ 135 ileri yaş psoriasis hastasının değerlendirildiği retrospektif çalışmada, hastaların %45.2'si (n:61) 3-6.ayda PGA0/1 yanıtına ulaşmış ve 61 hastada advers olay gözlenmiştir.¹⁰ Tedavi, 43 hastada (%31.9) advers etkiler; 18 (%13.3) hastada primer yanıtızsızlık nedeniyle sonlandırılmıştır. Faz çalışmalarında en sık tedaviyi sonlandırma nedeni birincil yanıtızsızlık iken bu çalışmada, ≥75 yaş hasta gurubunda advers olaylar tedavi sonlandırmanın ana sebebi olarak gözlenmiştir.^{10,11} Diyare, kusma, kilo kaybı, depresyon ve insomni tedavi kesilmesi ile sonuçlanan ciddi advers olaylar olarak bildirilmiştir.¹⁰ 23 geriatrik psoriasis hastasının değerlendirildiği bir başka çalışmada şiddetli yan etki izlenmezken 7 (%30.4) hastada gastrointestinal yan etki, 4 (%17.4) hastada baş ağrısı, 2 (%8.7) hastada inflamasyon belirteçlerinde geçici yükselme ve bir (%4.3) hastada geçici hipertrigliseridemi gözlenmiştir.¹² Geriatrik popülasyonda yan etkiler faz çalışmalarındaki gibi en sık gastrointestinal sistem ilişkilidir, ancak şiddetli yan etki sıklığı ve yan etki nedeniyle tedaviyi sonlandırma oranları daha yüksektir.^{10,11}

Topikal PDE-4 inhibitörleri

Roflumilast: Roflumilast %0.15 krem hafif/orta AD tedavisinde; roflumilast %3 krem psoriasis ve hafif/orta seboreik dermatit tedavisinde onaylıdır.^{13,14} Sınırlı emilim sayesinde ciddi yan etki çok nadir olup, diyare ve baş ağrısı bildirilen yan etkilerdir.¹³

Krizaborol: %2 pomad formunda AD topikal tedavisinde onaylıdır.¹⁵

Topikal PDE-4 inhibitörlerinin geriatrik yaşta kullanımıyla ilgili etkinlik ve güvenlik verisi bulunmamaktadır.

JAK inhibitörleri

İnflamatuar ve otoimmün hastalık patogenezinde rol oynayan birçok sitokin, hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanarak reseptör dimerizasyonuna ve Janus kinaz (JAK) enzim aktivasyonuna neden olur ve

etkisini JAK-STAT sinyal yolu üzerinden gösterir. JAK enziminin JAK1, JAK2, JAK3 ve tirozin kinaz 2 (TYK2) olmak üzere 4 subünitesi tanımlanmıştır. Farklı sitokinler, spesifik JAK heterodimer, homodimer veya heterotrimerleri üzerinden hücre içi sinyal iletimini başlatır. Örneğin IL-2, JAK1-JAK3 heterodimeri aracılığıyla etki gösterirken; IL-12, JAK2-TYK2 heterodimerini kullanır.^{2,16} JAK inhibitörleri (JAKi), tedavi etkilerini JAK enziminin inhibisyonu aracılığıyla sitokinlerin hücre içi etkilerini engelleyerek sağlar.²

JAKi, anti-inflamatuar ve immünmodülatuar etkileri ile AD başta olmak üzere, psoriasis, alopesi areata, vitiligo, psoriatik artritis, sistemik lupus eritematosus, dermatomyozit gibi birçok immün aracılı dermatolojik ve romatolojik hastalığın tedavisinde etki göstermektedir.¹⁶ Üst solunum yolu enfeksiyonları, herpes virüs enfeksiyonları, bulantı, kusma, folikülit, baş ağrısı, kreatin kinaz (CK) enzim artışı ve trombositopeni, nötropeni gibi laboratuvar değişiklikleri JAK inhibitörlerinin sık görülen yan etkileridir.^{14,16,17} Yan etki profilleri, inhibisyonun selektif olup olmamasına, inhibe edilen JAK subünitine ve tedavi dozuna bağlı olarak değişmektedir.¹⁷

Romatoid artritis tanılı, >50 yaş, kardiyovasküler risk faktörü taşıyan hastaların değerlendirildiği pazarlama sonrası (Faz 4) çalışmada, tofasitinibin anti-TNF'lere göre daha yüksek venöz tromboemboli (VTE), malignite, ciddi enfeksiyon ve mortalite ile ilişkili olduğu gözlenmesi üzerine FDA, oral JAK inhibitörlerinin (tofasitinib, barisitinib ve upadasiitinib) dermatolojik endikasyonlar dahil inflammatuar hastalıklarda kullanımı hususunda majör kardiyovasküler advers olay, kanser, VTE ve ciddi enfeksiyon riski uyarısı (siyah kutu uyarısı) eklemiştir.^{14,17,18} FDA, ciddi enfeksiyon ve malignite gelişme riskinin upadasiitinib ve abrositinib için geriatrik hastalarda daha yüksek olduğunu belirtirken, barisitinib tedavisi altında ciddi enfeksiyon riskinin genç yaş erişkinlerle farklı olmadığını bildirmektedir.¹⁸ AD RKÇ'lerinin incelendiği meta-analizde, majör kardiyovasküler olay, tromboemboli, kanser gibi siyah kutu uyarısında bulunan ciddi yan etki riskinin özellikle alta yatan hastalığa bağlı spesifik risk faktörleri ile ilişkili olduğu, AD hastalarında JAKi kullanımının bu riskleri artırmayabileceği bildirilmiş olsa da RKÇ'lerin kısa takip süreleri ve bu çalışmalarda ileri yaş hastaların düşük temsili nedeniyle gerçek yaşam verilerine ihtiyaç vardır.^{17,18}

Sonuç olarak JAK inhibitörleri her ne kadar geriatrik hasta grupları için endike olsa da bu has-

ta grubunda özellikle artmış kardiyovasküler olay, dislipidemi, kanser ve tromboz riski nedeniyle daha dikkatli takip önerilmektedir.¹⁹ Avrupa İlaç Ajansı'nın (EMA) Farmakovijilans Risk Değerlendirme Komitesi (PRAC), RA hasta verilerini göz önüne alarak, geriatrik (>65 yaş), kardiyovasküler olay, kanser ve tromboemboli riski taşıyan ve sigara öyküsü olan hastalarda ciddi yan etkilerin minimize edilmesi için JAK inhibitörlerinin (tofositinib, abrositinib, barisitininib, upadasitinib) kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde, diğer tedavi alternatiflerinin kullanılmadığı durumlarda ve mümkün olan en düşük dozda kullanılmasını önermektedir.^{14,20}

Topikal JAK inhibitörleri

Topikal ruxsolitinib (JAK1/2 inhibitörü) %1.5 krem hafif ve orta şiddette AD ve segmental olmayan vitiligo tedavisinde onaylıdır.¹⁴ Topikal ruxsolitinib uygulanması sonrası epidermal ve dermal konsantrasyon, oral alım sonrasına göre çok daha yüksek ve plazma konsantrasyonu çok daha düşük saptanmıştır.^{21,22} AD hastalarında günde iki kez topikal uygulama sonrası izlenen plazma konsantrasyonlarının sistemik farmakolojik etkiye yol açmadığı bildirilmiştir.²¹ Topikal tedavi genellikle iyi tolere edilmektedir; yanma, kaşıntı gibi lokal yan etkiler ve nazofarenjit sık bildirilen yan etkilerdir.^{23,24} Delgositinib %0.05 krem (pan-JAK inhibitör) AD tedavisi için Japonya'da onaylıdır.²⁴

JAK inhibitörlerinin dermatolojik endikasyonları

Psoriasis

Romatoid artrit (RA) ve psoriatik artrit (PsA) 5 mg 2x1/gün (BID) dozda onaylı olan tofasitinibin faz 3 çalışmalarında 5 mg BID, 10 mg BID ve 15 mg BID dozlarda orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir, ancak 2015'te orta ve şiddetli plak psoriasis tedavisi için (10 mg BID) FDA başvurusu olumsuz güvenlik profili nedeniyle reddedilmiştir.²⁵ Selektif TYK2 inhibitörü olan deukravasitinib (6 mg/gün) orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde onaylıdır.¹⁵ Deukravasitinib en sık yan etkileri üst solunum yolu enfeksiyonları, diyare, baş ağrısı olarak bildirilmiştir; dislipidemi ve hematolojik yan etkilere neden olmamaktadır ve deukravasitinib FDA'nın siyah kutu uyarısına dahil edilmemiştir.^{15,22}

Atopik dermatit

Barisitininib (JAK1/JAK2 inhibitörü), upadasitinib (JAK1 inhibitörü) ve abrositinib (JAK1 inhibitörü)

orta ve şiddetli AD tedavisinde onaylı oral JAK inhibitörleridir (Tablo 1).¹⁴ JAKi'lerin tedavi etkinliği genellikle 2 hafta içinde başlar. Upadasitinib 30 mg/gün ve abrositinib 200mg/gün tedavileri şimdiki kadar AD tedavisinde kısa vadede etkili sistemik tedavi seçenekleridir.¹⁴ Ancak geriatrik yaş hastalar için hem klinik çalışma verileri hem gerçek yaşam verileri kısıtlıdır ve tedavi kararı alınırken oral JAKi için siyah kutu uyarısı olan ciddi enfeksiyon ve malignite riskinin geriatrik hastalarda daha yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.^{14,18,26}

Topikal ruxsolitinib krem, vücut yüzey alanı %20'ye kadar etkilenmiş olan, hafif ve orta şiddette AD'nin, kısa süreli ve aralıklı tedavisinde onaylıdır. Hastalık skorlarındaki anlamlı azalmanın yanında kaşıntı şiddetinde hızlı ve anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir.²⁴

Alopesi areata

Oral Barisitininib (JAK1/2 inhibitörü) ve oral ritlesitinib (JAK 3/TEC inhibitörü) şiddetli alopesi areata (AA) tedavisinde FDA ve EMA onaylı sistemik tedavilerdir. Baricitininib 2 mg/gün ve 4 mg/gün dozlarda onaylıdır; 75 yaş üstü hastalarda 2 mg/gün dozda kullanılması önerilmektedir.^{15,27} Ritlesitinib 50 mg/gün dozda onaylıdır.²⁷ Tofasitinib (2x5 mg/gün), ruxolitinib (2x20 mg/gün) ve upadasitinib (30 mg/gün) şiddetli AA tedavisinde endikasyon dışı kullanılan diğer JAKi'lerdir.²⁷ Mevcut veriler JAKi'lerin AA tedavisinde güvenlik profiline iyi olduğunu gösterse de geriatrik hasta grubu için veriler yetersizdir. EMA'nın JAKi tedavisi üzerine önerilerini göz önüne alarak geriatrik hastalarda JAKi, alternatif tedavi seçeneği olmadığında ve dikkatli kullanılmalıdır.^{20,27}

Vitiligo

Ruxolitinib %1.5 kremin <%10 vücut yüzey alanını etkileyen ve segmental olmayan vitiligoda günde 2 kez topikal kullanımı FDA tarafından onaylıdır. En sık yan etkiler uygulama alanında akneiform döküntü, nazofarenjit, lokal kaşıntı olarak bildirilmiştir.²¹ Sistemik JAKi'lerinin vitiligoda kullanımı üzerine klinik çalışmalar devam etmektedir.²¹

Küçük molekül tedavilerin güvenlik profili ve tedavide dikkat edilmesi gereken noktalar

Geriatrik hasta grubunda bağışıklık sisteminin daha kırılğan olması, immün yaşlanma ile birlikte artan kanser riski, artmış komorbidite sıklığı, çoklu ilaç kullanımı ve artmış yan etki riski gibi faktörler tedavi

Tablo 1. JAK inhibitörlerinin dermatolojik endikasyonları⁸⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻²²⁻²⁴⁻²⁷

	Etki mekanizması	Uygulama yolu	Hastalık	Doz
Apremilast	PDE-4 inhibisyonu	Oral	Plak psoriasis	1.gün: 10 mg sabah 2.gün: 10 mg sabah 10 mg akşam 3.gün: 10 mg sabah 20 mg akşam 4.gün: 20 mg sabah 20 mg akşam 5.gün: 20 mg sabah 30 mg akşam Sonraki günler: 2x30 mg
Roflumilast	PDE-4 inhibisyonu	Topikal Topikal Topikal	Plak psoriasis Hafif-orta SD Hafif-orta AD	(%0.3 krem) 1x1 (%0.3 krem) 1x1 (%0.15 krem) 1x1
Barisitinib	JAK1/2 inhibisyonu	Oral Oral	Orta-şiddetli AD (EMA) Şiddetli AA	4 mg 1x1 >75 yaş; 2 mg 1x1 2 mg 1x1 4 mg 1x1
Ruksolitininib	JAK1/2 inhibisyonu	Topikal Topikal	Non-segmental Vitiligo Hafif-orta AD	(%1.5 krem) 2x1 (VYA <%10) (%1.5 krem) 2x1 (VYA <%20)
Upadasitinib	JAK1 inhibisyonu	Oral	Orta-şiddetli AD	15 mg 1x1 30 mg 1x1
Abrositinib	JAK1 inhibisyonu	Oral	Orta-şiddetli AD	100 mg 1x1 200 mg 1x1
Ritlesitinib	JAK3/TEC inhibisyonu	Oral	Şiddetli AA	50 mg 1x1
Deukrasitinib	TYK2 inhibisyonu	Oral	Orta-şiddetli Plak psoriasis	6 mg 1x1

AD: atopik dermatit, AA: alopesi areata, SD: seboreik dermatit, VYA: vücut yüzey alanı

seçiminde ve takibinde göz önünde bulundurulmalı ve daha dikkatli olunmalıdır.^{3,28}

Apremilast yüksek güvenlik profili sayesinde geriatrik hasta grubu için uygun bir tedavi seçeneği olurken JAKi, dislipidemi, kardiyovasküler risk, kanser, enfeksiyon ve tromboemboli riski nedeniyle ileri yaş hastalarda daha dikkatle karar verilmesi ve daha yakın takip edilmesi gereken tedavilerdir.¹⁹

Tedavi planı ve izlemi

Apremilast tedavisine başlarken hastalıkla ilgili şiddet skorlarına ek olarak, eşlik eden kanser, enfeksiyon, organ yetmezliği gibi komorbiditeler, depresyon ve anksiyete riski, vücut kitle endeksi, olası ilaç etkileşimleri kontrol edilmelidir. Tam kan sayımı, karaciğer enzim testleri ve renal fonksiyon testlerine ek olarak seçili hastalarda viral hepatit ve HIV taraması yapılmalıdır. Tedavi takibinde rutin laboratuvar tetkik kontrolü gerekli olmayıp klinik değerlendirmeye göre gerekli görülen hastalarda tetkik kontrolü yapılmalıdır.⁸

JAKi tedavisine başlarken hasta VTE, enfeksiyon, kanser, tüberküloz (TB) riski açısından değerlendirilmeli; kardiyolojik risk faktörleri, komorbiditeler ve beraberinde kullanılmaya devam edilecek ilaçlar incelenmelidir.²⁶ Tam kan sayımı, renal fonksiyon testleri, karaciğer enzim testleri, kreatinin fosfokinaz (CK) ve lipid profiline ek olarak hastalar viral hepatit, HIV ve tüberküloz açısından taramalıdır. Tedavi takibinde anemi, lenfopeni, nötropeni, karaciğer enzim yüksekliği, dislipidemi ve CK yüksekliğine dikkat edilmeli; tedavinin 4. haftasında ve sonrasında 3 aylık aralıklarla laboratuvar takibi yapılmalıdır.¹⁴

Farmakokinetik özellikler

İleri yaş bireylerde apremilastın maksimum plazma konsantrasyonu genç bireylere göre %6 yüksek bulunmuştur. Ancak ileri yaş hastalar için yaşa bağımlı herhangi bir doz modifikasyonu önerilmemektedir.⁸ Geriatrik popülasyondaki klinik olarak en önemli farmakokinetik değişiklik renal fonksiyonların azal-

ması ve buna bağlı metabolit ekskresyonunun azalmasıdır. Apremilast dozunun ileri renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klirensi (KK) <30 ml/dk) 30 mg/güne azaltılması önerilmektedir. Orta ve ileri karaciğer yetmezliğinde apremilast kontraendikedir.¹³ Karaciğer enzim testlerinde anlamlı (>3-5 kat) yükselme olan hastalarda apremilast tedavi kararı hepatoloji uzmanı ile birlikte verilmelidir.⁸

Geriatrik hastalarda upadastininin 15 mg/gün ve >70 yaş hastalarda barisitinibin 2 mg/gün dozda kullanılması önerilmektedir.^{18,26} Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda JAKi dozunun modifiye edilmesi önerilmektedir. Barisitinib büyük oranda (>66%) ve tofasitinib %30 oranda renal ekskresyona uğramaktadır. İleri renal yetmezlikte (KK<30 mL/dk) barisitinib kullanımı önerilmezken, tofasitinib dozunun 5mg/güne düşürülmesi önerilmektedir. Orta derece renal yetmezlikte (KK:30-60 mL/dk) barisitinib 2 mg/gün dozda kullanılmalıdır.^{26,29} İleri hepatic yetmezlikte JAKi kullanımı önerilmemektedir.²⁶

Polifarmasi ve ilaç etkileşimleri

Artan yaş ve beraberinde artan komorbiditeler ileri yaş hastalarda çoklu ilaç kullanımına ve sonuç olarak artmış ilaç-ilaç etkileşimine, tedavi uyumunun azalmasına ve yan etki riskinin artmasına neden olmaktadır.²⁸

P450 3A4 (CYP3A4) enzim indüksiyonu yapan rifampin, karbamazepin, fenitoin gibi ilaçlarla eş zamanlı kullanımda apremilastın etkinliği düşmektedir. Öte yandan apremilastın metotreksat ile farmakokinetik ilaç etkileşimi olmaksızın eş zamanlı kullanılabilceği bildirilmiştir.⁸

Tofasitinib ve upadastininin karaciğerde CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edildiğinden geriatrik yaşta sık kullanılan ilaçlarla (statin grubu lipid düzenleyiciler gibi) etkileşime açıktır. Ayrıca JAKi'lerin diğer immünsüpresif ajanlarla kombinasyonu yan etki riski nedeniyle önerilmemektedir.²³

Enfeksiyon

Apremilast tedavisi öncesi latent tüberküloz taraması gerekmemektedir. Şiddetli akut enfeksiyonlar kesin kontraendikasyon iken kronik enfeksiyonlar relatif kontraendikasyon olarak kabul edilmektedir. Apremilast kullanımı ile üst solunum yolu enfeksiyon sıklığında artış gözlenebilmektedir, ancak tüberküloz reaktivasyonu ya da oportünistik enfeksiyonlarla ilişkilendirilmemiştir.⁸ Etiket bilgisine göre tedavi öncesi

viral hepatit taraması zorunlu olmasa da özellikle risk gruplarında tarama yapılması önerilmektedir.⁸

JAKi kullanımı herpes virüs ve herpes zoster başta olmak üzere artmış enfeksiyon ve oportünistik enfeksiyon riski ile ilişkilidir. Bu ilişki doz bağımlıdır ve non-selektif inhibitör olan tofasitinib ile daha yüksektir.³⁰ Nazofarenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonları en sık izlenen enfeksiyöz yan etkilere ancak JAKi kullanımı TB ve HBV gibi ciddi enfeksiyon riskini de artırmaktadır.³⁰ Bu nedenle tedaviye başlarken viral hepatit, HIV ve TB taraması önerilmektedir. Aktif herpes zoster, kronik hepatit B, aktif HCV, şiddetli tekrarlayan enfeksiyonlar varlığında JAKi tedavisi verilmemelidir.^{22,26}

Kanser

Son 5 yıl içinde kanser tanısı almış (bazal hücreli karsinom ve servikal intraepitelyal neoplazi hariç) olmak apremilast kullanımı için relatif kontraendikasyon olarak kabul edilmekte ve tedavi kararının onkoloji uzmanı ile birlikte hasta bazında verilmesi önerilmektedir.^{3,8}

JAKi tedavisini, başta melanom-dışı deri kanseri (NMSC) olmak üzere artmış kanser riski ile ilişkili bulan çalışmalar mevcuttur. Bu risk özellikle dermatoloji dışı endikasyonlar (RA, myelodisplastik sendrom gibi), tofasitinib ve ruxolitinib gibi daha az selektif tedaviler, ileri yaş ve uzun süre immünsüpresif tedavi almış olmakla ilişkilidir.^{26,31} Veriler kısıtlı olmakla birlikte psoriasis, AD gibi dermatolojik endikasyonlarda ve özellikle daha selektif JAKi tedavileri ile NMSC dışı kanser riskinin genel popülasyonla benzer olabileceği bildirilmiştir.³¹ Kanser hastalarında JAKi kullanımı kontraendike kabul edilmekte olup tedaviye hasta bazında karar verilmelidir.²⁶ JAKi tedavisine başlarken yaşa uygun kanser taramaları ve NMCS açısından deri muayenesi yapılmalı, hastalar güneşten koruyucu önlemler konusunda bilgilendirilmeli ve tedavi takibinde bu açıdan düzenli muayeneler yapılmalıdır.^{26,32}

Venöz tromboemboli

JAKi tedavisi altında VTE geliştirme riski özellikle ileri yaş, kardiyovasküler ya da tromboembolik risk faktörü varlığı, obezite ve immobilitate varlığında artmaktadır.^{26,29} Herediter ya da kazanılmış trombofili, JAKi kullanımı için relatif kontraendikasyon olarak kabul edilmektedir. İleri yaş, sigara öyküsü, majör cerrahi operasyon gibi nedenlerle uzun süreli immobilizasyon, ileri kalp yetmezliği, yakın zamanda

geçirilmiş kardiyak olay, VTE öyküsü, tromboemboliye yatkınlık oluşturan ilaç kullanımı VTE gelişimi için bağımsız risk faktörleridir ve tedaviye başlarken hasta bazında risk değerlendirmesi yapılarak tedavi kararı verilmelidir.³²

Kardiyovasküler risk

Apremilastın kardiyovasküler riski artırdığına dair veri olmayıp, konjestif kalp yetmezliği hastalarında da kullanımı kontraendike değildir.⁸

JAKi kullanımının majör kardiyak advers olay riskini artırdığı kabul edilmektedir.³² Kardiyovasküler risk 65 yaşından itibaren cinsiyetten bağımsız olarak artmıştır. Özellikle arteriyel hipertansiyon, metabolik sendrom, sigara öyküsü gibi majör kardiyovasküler olay açısından risk faktörleri taşıyan hastalarda JAK inhibitörleri, başka tedavi alternatifi olmayan durumlara saklanmalıdır.³²

Herpes zoster

JAKi tedavisi altında herpes zoster riski artmıştır ve geriatrik yaş, sistemik steroid gibi kombine immunosupresif tedaviler riski daha da artırmaktadır.^{23,29} JAKi tedavi öncesinde hastalara herpes zoster aşısı uygulanmalı,^{29,33} JAKi tedavisi altında herpes zoster geçirilmesi halinde iyileşme sağlanana kadar JAKi tedavisine ara verilmelidir.²⁶

Gastrointestinal perforasyon

Klinik çalışmalarda bildirilen potansiyel risk nedeniyle, divertikülit öyküsü olan, eş zamanlı NSAID ve sistemik glukokortikoid tedavisi alan hastalarda gastrointestinal perforasyon riski akılda tutulmalıdır.²⁶

Kaynaklar

1. Dodson J, Lio PA. Biologics and Small Molecule Inhibitors: an Update in Therapies for Allergic and Immunologic Skin Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2022;22(12):183-193. doi:10.1007/s11882-022-01047-w
2. Damsky W, Peterson D, Ramseier J, et al. The emerging role of Janus kinase inhibitors in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2021;147(3):814-826. doi:10.1016/j.jaci.2020.10.022
3. Megna M, Camela E, Battista T, et al. Efficacy and safety of biologics and small molecules for psoriasis in pediatric and geriatric populations. Part II: focus on elderly patients. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2023;22(1):43-58. doi:10.1080/14740338.2023.2173171
4. Sreekantaswamy SA, Tully J, Edelman LS, Supiano MA, Butler D. The underrepresentation of older adults in

- clinical trials of Janus kinase inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2022;87(5):1174-1176. doi:10.1016/j.jaad.2022.02.051
5. Megna M, Potestio L, Fabbrocini G, Camela E. Treating psoriasis in the elderly: biologics and small molecules. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2022;22(12):1503-1520. doi:10.1080/14712598.2022.2089020
6. Nassim D, Alajmi A, Jfri A, Pehr K. Apremilast in dermatology: A review of literature. *Dermatologic Therapy.* 2020;33(6). doi:10.1111/dth.14261
7. Schafer P, Parton A, Gandhi A, et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity *in vitro* and in a model of psoriasis. *British J Pharmacology.* 2010;159(4):842-855. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00559.x
8. Nast A, Spuls PI, Van Der Kraaij G, et al. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab – EDF in cooperation with EADV and IPC. *Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(12):1951-1963. doi:10.1111/jdv.14454
9. Bakirtzi K, Sotiriou E, Papadimitriou I, et al. Elderly patients with psoriasis: long-term efficacy and safety of modern treatments. *Journal of Dermatological Treatment.* 2022;33(3):1339-1342. doi:10.1080/09546634.2020.1809623
10. Phan C, Beneton N, Delaunay J, et al. Real-World Effectiveness and Safety of Apremilast in Older Patients with Psoriasis. *Drugs Aging.* 2020;37(9):657-663. doi:10.1007/s40266-020-00781-y
11. Crowley J, Thaçi D, Joly P, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2017;77(2):310-317. doi:10.1016/j.jaad.2017.01.052
12. Megna M, Fabbrocini G, Camela E, Cinelli E. Apremilast efficacy and safety in elderly psoriasis patients over a 48-week period. *Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11). doi:10.1111/jdv.16443
13. Mansilla-Polo M, Gimeno E, Morgado-Carrasco D. [Translated article] Topical and Oral Roflumilast in Dermatology: A Narrative Review. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2024;115(3):T265-T279. doi:10.1016/j.ad.2024.01.009
14. Müller S, Maintz L, Bieber T. Treatment of atopic dermatitis: Recently approved drugs and advanced clinical development programs. *Allergy.* 2024;79(6):1501-1515. doi:10.1111/all.16009
15. Carmona-Rocha E, Rusiñol L, Puig L. New and Emerging Oral/Topical Small-Molecule Treatments for Psoriasis. *Pharmaceutics.* 2024;16(2):239. doi:10.3390/pharmaceutics16020239
16. Klein B, Treudler R, Simon JC. JAK-inhibitors in dermatology – small molecules, big impact? Overview of the mechanism of action, previous study results and potential adverse effects. *J Deutsche Derma Gesell.* 2022;20(1):19-24. doi:10.1111/ddg.14668
17. Yoon S, Kim K, Shin K, et al. The safety of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(1):52-61. doi:10.1111/jdv.19426
18. Maurelli M, Chiricozzi A, Peris K, Gisondi P, Girolomo-

- ni G. Atopic Dermatitis in the Elderly Population. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:adv13363. doi:10.2340/actadv.v103.13363
19. Adam DN, Gooderham MJ, Beecker JR, et al. Expert consensus on the systemic treatment of atopic dermatitis in special populations. *Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(6):1135-1148. doi:10.1111/jdv.18922
 20. Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(5):301-304. doi:10.1038/s41584-022-00767-7
 21. Tavoletti G, Avallone G, Conforti C, et al. Topical ruxolitinib: A new treatment for vitiligo. *Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(11):2222-2230. doi:10.1111/jdv.19162
 22. Samuel C, Cornman H, Kambala A, Kwatra SG. A Review on the Safety of Using JAK Inhibitors in Dermatology: Clinical and Laboratory Monitoring. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(3):729-749. doi:10.1007/s13555-023-00892-5
 23. Cline A, Cardwell LA, Feldman SR. Advances in treating psoriasis in the elderly with small molecule inhibitors. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2017;18(18):1965-1973. doi:10.1080/14656566.2017.1409205
 24. Kleinman E, Laborada J, Metterle L, Eichenfield LF. What's New in Topicals for Atopic Dermatitis? *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(5):595-603. doi:10.1007/s40257-022-00712-0
 25. Zhang L, Guo L, Wang L, Jiang X. The efficacy and safety of tofacitinib, peficitinib, solcitinib, baricitinib, abrocitinib and deucravacitinib in plaque psoriasis – A network meta-analysis. *Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(11):1937-1946. doi:10.1111/jdv.18263
 26. Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):71-87. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218398
 27. Rudnicka L, Arenbergerova M, Grimalt R, et al. European expert consensus statement on the systemic treatment of alopecia areata. *Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(4):687-694. doi:10.1111/jdv.19768
 28. Betancourt BY, Biehl A, Katz JD, Subedi A. Pharmacotherapy Pearls in Rheumatology for the Care of Older Adult Patients. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2018;44(3):371-391. doi:10.1016/j.rdc.2018.03.010
 29. Rajasimhan S, Pamuk O, Katz JD. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Older Patients: A Focus on the Thromboembolic Risk. *Drugs Aging.* 2020;37(8):551-558. doi:10.1007/s40266-020-00775-w
 30. Mansilla-Polo M, Morgado-Carrasco D. Biologics Versus JAK Inhibitors. Part II: Risk of Infections. A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* Published online July 16, 2024. doi:10.1007/s13555-024-01203-2
 31. Mansilla-Polo M, Morgado-Carrasco D. Biologics Versus JAK Inhibitors. Part I: Cancer Risk. A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2024;14(6):1389-1442. doi:10.1007/s13555-024-01166-4
 32. Wohlrab J, Kegel T, Große R, Eichner A. Recommendations for risk minimization when using Janus kinase inhibitors for the treatment of chronic inflammatory skin diseases. *J Deutsche Derma Gesell.* 2023;21(8):845-851. doi:10.1111/ddg.15136
 33. Baumrin E, Van Voorhees A, Garg A, Feldman SR, Mero-la JF. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2019;81(1):102-110. doi:10.1016/j.jaad.2019.03.017

Geriatrik Popülasyonda Uv (Ultraviyole), Pdt (Fotodinamik Tedavi) ve Ebds (Enerji Bazlı Cihazlar)

Hanife Uçgun Demirtaş, Selami Aykut Temiz

Özet

Günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yaşlı nüfusunda artış yaşanmaktadır. Demografik olarak gözlemlendiğinde, bu değişim önemli sağlık sorunlarına yol açmakta ve sağlık hizmetlerinin buna göre düzenlenmesini zorunlu kılmaktadır. Sistemik hastalıkların yanı sıra, dermatolojik hastalıklar da bu yaş grubunda yaşam kalitesini etkileyen önemli bir faktördür. Yaşla birlikte gerçekleşen metabolik ve fizyolojik değişikliklerin farkında olmak, bu hastalardaki eşlik eden komorbiditeleri ve ilaç kullanımını dikkate almak, tedavi yöntemi seçerken iyatrojenik komplikasyonları önlemek açısından önemlidir. Bazı dermatolojik hastalıklar için sistemik tedavilerin yan etkilerini önlemek amacıyla topikal tedaviler kullanılmaktadır. Etkili olmadığı durumlarda fototerapi, fotodinamik tedavi (PDT) ve enerji bazlı cihazlar (EBDs) önemli bir tedavi seçeneği haline gelir. Bu bölümde UV (ultraviyole), PDT ve EBDs uygulamaları hakkında genel bilgiler ve geriatri hasta gruplarında kullanım alanlarından bahsedilecektir.

Fototerapi ve Fotokemoterapi

Fototerapi, iyonlaştırıcı olmayan radyasyonun cilt hastalıklarını tedavi etmek amacıyla kullanılmasını ifade eder ve dermatolojik tedavilerde uzun bir tarihi geçmişe sahiptir. 1903 yılında Niels Finsen, ışığı kul-

lanarak bir cilt mikobakteri hastalığını tedavi etmesi sonucu Nobel Tıp Ödülü'nü kazanmıştır. Bu başarı, fototerapinin cilt hastalıkları tedavisinde kullanımının önünü açmıştır. 20. yüzyılın ortalarında, UV-B ışık terapisi üzerindeki gelişmeler, sedef hastalığı gibi hastalıklar için yeni tedavi seçenekleri oluşturmuştur.¹

1970'lerde, psoralen ve UV-A radyasyonunun kombinasyonu olan fotokemoterapi (PUVA) kullanılmaya başlanmış ve 20. yüzyılın son çeyreğinde cilt hastalıklarının tedavisinde önemli bir rol oynamaya başlamıştır. Son yıllarda darbant UV-B terapisi, lazer tedavisi, hedeflenmiş fototerapi, fotodinamik terapi (PDT) ve UV-A1 gibi daha yeni gelişmeler, fotodermatolojiyi adeta devrim niteliğinde değiştirmiştir. Bu yenilikler, hastalıkların daha hedefe yönelik ve etkili bir şekilde tedavi edilmesine olanak sağlamıştır.¹

Fototerapi deri hastalıklarının tedavisinde UV ışınının kullanılması anlamına gelir. Işığa duyarlandırıcı ilaç verilmeksizin 311-313 nm (Dar bant UVB) dalga boyundaki ışığın kullanıldığı tedavi için fototerapi terimi kullanılırken fotoduyarlandırıcı psoralenin sistemik veya topikal kullanımını takiben uzun dalga boylu UVA (320 nm-400nm) ışınının hastaya uygulanması PUVA (fotokemoterapi) olarak adlandırılır.² Fototerapi, erişkin yaş grubunda etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemi olmasına rağmen, yaşlı nüfusta kullanımına dair literatürdeki veriler yetersizdir.³

Yaşlılarda Fototerapi

Fototerapi, yaşlı hastalar için güvenli ve genellikle önerilen bir tedavi yöntemidir. Ancak, kardiyovasküler riskleri azaltma yeteneği henüz kanıtlanmış değildir. Bu tedavi yönteminin uygulanabilirliğini değerlendirirken dikkat edilmesi gereken bazı önemli hususlar bulunmaktadır. Hastanın haftada üç kez fototerapi merkezine ulaşabilme yeteneği ve fototerapi kabininde durmayı zorlaştırabilecek fiziksel kısıtlamaları göz önünde bulundurmamak önemlidir. Örneğin, tekerlekli sandalye kullanmak zorunda olan yaşlı hastalar, tedavi süresince ayakta duramayabilir. Bu nedenle, onların taşınması ve bakım verenlerle koordinasyon sağlanması, tedavinin etkinliği açısından kritik bir öneme sahiptir.⁴

Yaşlı hastalarda sedef hastalığı yönetimi, doktorlar için bazı zorluklar barındırır. Bu zorluklar arasında eşlik eden hastalıklar, bu hastalıkların neden olduğu ilaç kombinasyonları ve farklı organların ilerleyici fonksiyonel bozulmaları yer alır. Sınırlı hastalık durumlarında, topikal ajanlar ilk basamak tedavi olarak kabul edilir. Ancak, topikal ilaçların yetersiz kaldığı ve oral veya enjekte edilebilir sistemik ajanlar için uygun aday olmayan, çok sayıda eşlik eden hastalığı ve risk faktörü bulunan hastalarda fototerapi önerilir. Orta ila şiddetli psoriasis hastası olan ve foto kabininde pozisyon almayı tolere edebilen yaşlı hastalar için, dar bant ultraviyole B (UVB) iyi bir seçenek olabilir.^{4,5}

Fototerapi, dar bant veya geniş bant UVB ya da daha seyrek olarak UVA ışınlarıyla, kronik kaşıntı şikâyeti olan her yaşta hastada yaygın olarak kullanılmaktadır. Atopik dermatit, böbrek yetmezliği, polistemia vera, kronik karaciğer hastalığı ve Hodgkin lenfoma gibi yaşlı hastaları etkileyen çeşitli kaşıntılı durumların tedavisinde de etkili olduğu kanıtlanmıştır.⁴

Fototerapi, geniş cilt anti-inflamatuvar aktiviteleri sayesinde etkili bir rahatlama sağlayabilir ve bu esnada sistemik immünsüpresif ilaçların birçok yan etkisi ve riskinden kaçınmış olur. Bu, özellikle uzun vadede güvenli ve tolere edilebilir bir tedavi stratejisi arayışları için büyük bir avantaj sunmaktadır.⁴

J.B. Powell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, toplamda 249 hasta değerlendirilmiş ve bunlardan 37'si Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yaşlı veya yaşlı kişi tanımına göre 65 yaşın üzerindeymiş. Bu çalışmada tedavi edilen dermatozlar arasında sedef hastalığı (%51), egzama (%11), nodüler prurigo (%11), pruritus (%11), Grover hastalığı (%5) ve diğer cilt ra-

hatsızlıkları (%11) yer almaktadır. Demanslı bir hasta, fototerapiye başlamak için güvensiz bulunmuş ve tedaviye alınmamıştır.⁶ Kalan 31 yaşlı hastaya toplam 739 bireysel fototerapi tedavisi uygulanmış; bunların 88'i dar bant (NB)-UVB ve %12'si sistemik, banyo ve el/ayak psoralen UVA (PUVA) tedavisi olmuştur. Akut advers olay (AE) oranı %1,89 olarak kaydedilmiş ve bu olayların tamamı NB-UVB alan hastalarda gözlenmiştir. Ancak, hiçbir ciddi akut advers olay meydana gelmemiştir.⁶

Fototerapi kürünü tamamlayan hastaların %80'i tamamen veya neredeyse tama yakın bir yanıt almıştır. Sadece iki hasta (%8) minimal yanıt alırken, iki hastada (%8) tedavi sırasında hastalıkta kötüleşme gözlenmiştir. Özellikle sedef hastalığı için NB-UVB alanların %91'i tama yakın bir yanıt elde etmiştir.⁶

Bu küçük çalışma, yaşlı hastalara odaklanması açısından bir ilk olup, fototerapinin kısa vadede iyi tolere edildiğini, güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir. Sonraki çalışmalarda da uygun doz ayarlamaları ve yakın takip ile fototerapinin yaşlı popülasyonda etkili ve güvenli bir seçenek olduğu teyit edilmiştir.^{3,6}

İlk fototerapi seansı öncesinde ve sonraki ziyaretlerde, klinik uygulayıcılar hastaların ilaç listelerini dikkatlice gözden geçirerek potansiyel fotosensitize edici ajanları değerlendirmelidir. Fototerapi personeline bu listeyi tedavi öncesinde gözden geçirmeleri hatırlatılmalı ve özellikle yeni ilaçlara dikkat edilmelidir. Fototerapi, eşzamanlı ilaçların etkileşiminden kaçınmak isteyen hastalar için de iyi bir seçenek olabilir.⁴

Fototerapinin Çalışma Şekli

Işık penetrasyonunun derinliği, fototerapi için kritik öneme sahiptir. UVB, genellikle epidermiste ve üst dermiste emilirken, UVA (daha uzun dalga boyları nedeniyle) dermiste iyi bir şekilde penetrasyon sağlar. UVB radyasyonu esas olarak epidermiste ve epidermodermal bağlantıda bulunan hücreler üzerinde etkili olurken, UVA radyasyonu epidermal ve dermal bileşenler, özellikle dermal kan damarları üzerinde etkili olmaktadır.⁷

Işık deriden geçerken, kromofor adı verilen moleküller tarafından emilir ve bu emilim kimyasal reaksiyonları tetikler. UVB ışığı tarafından hedeflenen ana kromofor nükleer DNA'dır. Bu durum, cildin ana hücreleri olan keratinositler ile yerleşik ve dolaşan bağışıklık hücreleri, fibroblastlar ve endotelial hücrelerde DNA fotoproduktlerinin oluşumuna neden

Tablo 1. Fototerapi etki mekanizmaları: Fototerapi deride immünsüpresyon, antiproliferatif, DNA sentez inhibisyonu, melanogenez stimülasyonu ve kollajen metabolizması üzerinden etkilerini gösterir. (2)

İmmünsüpresyon	TNF, IL-1, IL-6, IL10 gibi immünsüpresif sitokinlerin üretimi artarken, IL-8, IL12 gibi sitokin üretimi azalır
Antiproliferasyon	Hücre büyümesi ve proliferasyonunda rol oynayan sinyal yollarını bloke ederek hücre proliferasyonunu azaltır
DNA sentezinin inhibisyonu	UV ışını, nükleer DNA gibi endojen kromoforlar tarafından emilir. DNA foto ürünlerinin oluşumuna neden olur ve DNA sentezini baskılar
Melanogenez	PUVA melanosit proliferasyonu, melanogenez ve melanozomların keratinositlere transferini stimüle eder. Bu etki mekanizması, vitiligoda terapötik iken diğer deri hastalıklarının tedavisinde yan etki olarak hiperpigmentasyona yol açar
Kollajen metabolizmasında değişiklikler	Kollajen sentezini engeller, metalloproteinaz üretimini ve aktivitesini artırarak oluşan aşırı kollajeni parçalar

olur. Sonucunda DNA hasarına yol açarak apoptoz meydana getirir. Ayrıca, gecikmeli etkiler arasında anti-inflamatuvar prostaglandin ve sitokinlerin indüksiyonu bulunmaktadır. Lokal ve sistemik immün baskı, sitokin ifadesindeki değişiklikler ve hücre döngüsünün duraklatılması, hastalık aktivitesinin baskılanmasına katkıda bulunur.⁷ (Tablo-1)

UVB Terapisi

Geniş bant UVB (BB-UVB) terapisi (290–320 nm), başlangıçta psoriatik plakların tedavisinde kullanılan yöntem olsa da dar bant UVB (NB-UVB) (311–312 nm) hem lezyonların gerilemesi hem de remisyon süreleri açısından üstün bulunmuştur. Dar bant UVB, günümüzde psoriasis için sıklıkla kullanılan UVB fototerapi yöntemini temsil etmektedir; ayrıca özellikle inatçı atopik dermatit gibi çeşitli diğer dermatozlar için de faydalıdır. (Tablo-2)

Uyarılmış dimer anlamına gelen Excimer, 308 nm UVB ışığının çok dar bir spektrumunu oluşturmak amacıyla geliştirilmiş nispeten yeni bir teknolojidir. Excimer teknolojisi hem lazer hem de lazer olmayan lamba kaynaklarında bulunmaktadır ve bu özelliğiyle dermatolojik uygulamalar için önemli avantajlar sunar. Küçük nokta boyutları sayesinde excimer cihazları, sadece etkilenmiş cilt bölgelerinin hassas bir şekilde tedavi edilmesine olanak tanır.⁷

Bu teknolojinin en büyük faydalarından biri, sağlıklı cilt bölgelerinin tedavi alanına dahil edilmemesi nedeniyle, başından itibaren daha yüksek dozların güvenle kullanılabilmesidir. Bu da daha az sayıda tedavi seansı gereksinimi doğurur ve normal cildin maruz kalmayarak fototerapinin uzun vadeli yan etkilerinin azaltılmasına katkı sağlar. Amerika Birleşik Devletleri'nde excimer lazer, sedef hastalığı, atopik dermatit ve vitiligonun tedavisi için onaylanmıştır.

Tablo 2. Dar bant UVB Klinik Endikasyonları

En sık kullanım alanları	Diğer endikasyonlar
Psöriazis	Neoplastik hastalıklar (lenfomatoid papülozis, langerhans hücreli histiyositoz)
Atopik dermatit	Sklerozan hastalıklar (morfea, skleroderma, skleramiksödem)
Mikozis fungoides (erken evre)	Papüloskuamöz hastalıklar (parapsöriazis, liken planus, pitriazis likenoides, pitriazis rubra pilaris)
Büyük plak parapsöriazis	Fotodermatozlar (polimorf ışık erüpsiyonu, aktinik prurigo, solar ürtiker)
Renal ve hepatik pruritus	Nadir (alopesi areata, graft versus host hastalığı, generalize granüloma anulare, pitriazis alba)

Ayrıca, excimer lazer, çeşitli diğer kronik ve lokalize inflamatuvar dermatozların tedavisinde de etkili bir yöntem olarak kabul edilmektedir.⁷

UVA Terapisi

UVA spektrumu (320–400 nm), iki alt gruba ayrılır: UVA1 (340–400 nm) ve UVA2 (320–340 nm). Bu alt bölümlenimin ana nedeni, UVA2'nin eritem (kızarıklık), immünmodülasyon ve fotokarsinogenez (ışığın kanser tetiklemesi) gibi etkileri açısından UVB'ye benzerlik göstermesi gözlemdir. Daha uzun dalga boyuna sahip olduğu için, UVA1 radyasyonu, UVA2'ye göre deriye daha derinlemesine nüfuz eder ve bu nedenle yalnızca epidermal yapıları değil, aynı zamanda orta ve derin dermal bileşenleri, özellikle de kan damarlarını etkiler. UV emiliminin hedefleri arasında DNA bileşenlerinin yanı sıra kan damarı bileşenleri, dermal dendritik hücreler, dermal fibroblastlar, endotelial hücreler ve mast hücreleri bulunmaktadır. UVA radyasyonunun ciltte eritem (kızarıklık) oluşturması, UVB'ye göre anlamlı ölçüde daha düşüktür; bu nedenle, hastalar çok daha yüksek dozları (Joule ile ölçülen) tolere edebilirler. UVA1 fototerapisi, esasen cilde infiltrasyon yapan T hücrelerinin apoptozunun indüksiyonu, dermal fibroblastlarda kolagenaz-1 ifadesinin indüksiyonu ile ve T-hücrelerinin azalması yoluyla etki eder.⁷

Psoralen + UVA

Psoralen fotokemoterapisi (PUVA), psoralen (P) ve uzun dalga UV radyasyonu (UVA) kullanımını birleştirir. Bu kombinasyon, tek başına herhangi bir bileşenin üretmediği güçlü bir fototoksik etki yaratır. Psoralen, birçok bitkide bulunan doğal olarak oluşan furokumarindir ve ayrıca sentetik olarak elde edilebilir. Psoralen hücrelere girer ve DNA baz çiftleri arasında yerleşir (interkalat). UVA'ya maruz kaldığında, psoralen fotonları emer, kimyasal olarak aktif hale gelir ve DNA baz çiftlerine kovalent olarak bağlanarak çapraz bağlantılar oluşturur. DNA çapraz bağlantılarının antiproliferatif, anti-anjiyojenik, apoptotik ve immünsüpresif etkileri bulunmaktadır. İmmünsüpresif etkiler, sitokinlerde değişiklik ve lenfosit apoptozunu içerir. Ayrıca, fotokemoterapi melanogenez (melanin üretimi) sürecini de teşvik eder, ancak bu mekanizma tam olarak bilinmemektedir.⁷

Psoralenler, UVA ışığına maruz kalmadan önce ya oral olarak ya da çözelti, krem veya banyo şeklinde topikal olarak uygulanabilen bileşiklerdir. Bu yöntem, antik Mısır ve Hindistan'da binlerce yıldır

Tablo 3. PUVA endikasyonları (*FDA onaylı)

Önemli endikasyonlar
-Psöriazis*
-Atopik dermatit*
-Vitiligo*
-Mikozis Fungoides
-Parapsöriazis
-Lenfomatoid papülozis
-Prurigo nodularis
-Kutanöz mastositoz
Diğer endikasyonlar
-Sklerozan hastalıklar (morfea, skleroderma, skleromiksödem)
-Fotodermatozlar (polimorf ışık erüpsiyonu, aktinik prurigo, solar ürtiker)
-Papüloskuamöz hastalıklar (generalize liken planus, pitriazis likenoides, pitriazis rubra pilaris)
-Diğer deri hastalıkları (alopesi areata, graft versus host hastalığı, generalize granüloma anulare, pitriazis alba)

vitiligo tedavisinde kullanılmaktadır. O dönemlerde, doğal psoralen içeren bitki özleri, tohumları veya parçaları (örneğin, Ammi majus, Psoralea corylifolia) cilde topikal olarak uygulanır ve daha sonra güneş ışığına maruz kalırdı.

1970'lerde, 8-metoksipsoralenin fotosensitör olarak kullanıldığı modern PUVA (Psoralen ve UVA) tedavisi, özellikle sedef hastalığı tedavisinde yaygın hale gelmiştir. Zamanla bu tedavi yöntemi, bir dizi cilt bozukluğuna karşı sağladığı faydalar nedeniyle tanınmış ve kullanım alanı genişlemiştir (Tablo-3, Tablo-4).^{7,8}

Tablo 4. PUVA tedavisi kontrendikasyonları

Kesin kontrendikasyonlar

- Kseroderma pigmentozum
- Fotosensitivite ile birlikte veya Ro antikoru pozitif lupus eritematozus
- Gebelik
- Laktasyon

Rölatif kontrendikasyonlar

- Fotosensitivite ve/veya fotosensitizan ilaç kullanımı
- Kişisel veya ailesel melanom öyküsü
- Melanom dışı deri kanseri öyküsü ve/veya aşırı solar hasar
- İyonize radyasyon veya arsenik ile önceden tedavi öyküsü
- Şiddetli karaciğer, böbrek veya kardiyak hastalık
- 10 yaşın altındaki çocuklar

Sonuç

Yaşlı hastalar, dermatoloji pratiğinde özellikle dikkat edilmesi gereken ve giderek daha fazla karşılaşılan bir hasta grubunu oluşturur. Bu grup, benzersiz bir dermatoz spektrumu sunduğu gibi, yönetiminde özel fırsatlar ve zorluklar barındırır. Yaşlı hastaların deri yapısı, genç hastalarinkinden sadece görünüm olarak değil, aynı zamanda yapı, fizyoloji ve ultraviyole (UV) radyasyona verilen yanıt açısından da farklılık göstermektedir. Ancak, yaşlı hastalarda fototerapinin güvenliği ve etkinliği hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır ve bu grubun tedavisinde fototerapinin nasıl kullanıldığına dair daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.⁶

Fototerapi, sedef hastalığı, egzama ve idiyopatik pruritus gibi birçok durum için yaşlı nüfus açısından ideal bir tedavi seçeneğidir, çünkü tıbbi açıdan sistemik olarak daha güvenlidir. Ancak, yaşlı bir hasta için fototerapiyi bir tedavi seçeneği olarak değerlendirdiğinizde, yaşlılığa özgü fiziksel, lojistik ve psikolojik sınırlamaları göz önünde bulundurmaktır önemlidir. Bunlar arasında hareketlilik sorunları, ulaşım, bellek/biliş ve genel sağlık hizmetlerine erişim yer alır.⁹

Fotodinamik Tedavi (PDT)

Cilt kanseri, dünya genelinde en sık rastlanan malignite türlerinden biridir ve temelde iki ana kategoriye ayrılır: melanom ve non-melanoma cilt kanserleri. Non-melanom türü, bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinomu kapsar. Bu kanserlerin gelişiminde genetik faktörler, güneş ışığı veya solaryum yataklarından gelen UV radyasyonuna maruziyet gibi unsurlar güçlü risk faktörleri olarak öne çıkar.^{10,11,12,13}

Cilt kanserinin tedavisinde kullanılan geleneksel yöntemler arasında cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi yer almaktadır. Ancak, bu yöntemler lezyonlara özgü olmadığı için normal hücre fonksiyonlarında bozulmalara yol açabilen ciddi yan etkilere neden olabilir. Modern tıbbın bu alandaki ilerici çözümlerinden biri fotodinamik terapi (PDT) olarak karşımıza çıkar. PDT, minimal invaziv yapısıyla çeşitli kanserlerin ve benign hastalıkların yönetiminde kullanılan etkili bir tedavi yöntemidir.¹⁰

Bugüne dek elde edilen veriler, PDT'nin dermatoloji, üroloji, oftalmoloji, pnömoloji, kardiyoloji, diş hekimliği ve immünoloji gibi birçok tıbbi alanda başarıyla uygulandığını ve umut verici sonuçlar sunduğunu göstermektedir. Bu yöntem, cilt kanseri tedavi-

sinde yeni bir ufuk açarken, aynı zamanda hastalara daha az zararlı yan etkilerle mücadele etme imkânı sunar.^{10,11,12,13}

Fotodinamik Terapi (PDT), neoplastik, inflamatuvar ve enfeksiyöz deri hastalıklarının tedavisinde başarıyla kullanılan non-invaziv bir yöntemdir. Yüksek güvenlik profili, özellikle yaşlı ve/veya bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde önemli bir avantaj sağlar. Ancak, PDT bazen erken ve geç başlangıçlı yan etkilere yol açabilir. Tedavi sırasında ve hemen sonrasındaki saatler/günler içinde; eritem, ağrı, yanık, ödem, kaşıntı, deri soyulması ve püstül oluşumu ortaya çıkabilir. Özellikle ağrı, kısa vadede klinik olarak önemli bir komplikasyon olup, tedavi sonrası uzun vadede hasta memnuniyetini de azaltabilir.¹⁴

PDT Genel Bilgiler

Fotodinamik terapi (PDT), biyolojik dokularda tekil oksijen üretmek amacıyla fotosensitizan bir ajan uygulanmasını ve bu ajanın ışıkla aktive edilmesini gerektirir. Tekil oksijen, hücresel nekroz ve apoptozu indükleyebilen, aynı zamanda çeşitli biyolojik süreçleri modüle edebilen oldukça reaktif bir oksijen formudur. Yirminci yüzyılın sonlarında, PDT genellikle kanser tedavisinde sistemik fotosensitizanların kırmızı lazer ışığı ile kombinasyon halinde kullanımıyla anılıyordu. Ancak dermatolojide, PDT uygulaması; cilde topikal olarak bir fotosensitizan öncüsü uygulamak ve ardından tedavi alanını yapay görülebilir ışık veya doğal gün ışığı ile aydınlatmak şeklinde evrimleşmiştir.¹⁵

Topikal fotodinamik terapi (PDT), aktinik keratozlar ve düşük riskli melanom dışı cilt kanserlerinin tedavisinde yaygın olarak onaylanmış bir yöntemdir. Bununla birlikte, bu tedavi yönteminin diğer cilt hastalıkları için kullanım alanları hızla genişlemektedir. Araştırmalar, fotodinamik terapinin aktinik keratozlar, düşük riskli bazal hücreli karsinomlar, Bowen hastalığı, cilt alanı kanserizasyonu, organ nakli alıcılarında keratinosit karsinomlarının kemoprevansiyonu, fotoyaşlanma, akne vulgaris ve verrukalar gibi durumlarda etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca onikomikoz ve kutanöz leishmaniasis gibi cilt enfeksiyonlarında da fotodinamik tedavi, diğer mevcut yöntemlere üstün veya en azından eşdeğer sonuçlar sunmaktadır.^{10,11,12,13}

Fotodinamik terapinin aktinik keilit, erken evre mikozis fungoides, ekstramammar Paget hastalığı, liken skleroz ve folikülitis dekalvans gibi durumların yönetimindeki potansiyel rolüne dair kanıtlar da

artmaktadır. Ancak, bu hastalıklar için diğer aktif tedavi yöntemleriyle karşılaştırmalı kapsamlı çalışmalar henüz mevcut değildir. Topikal fotodinamik terapinin kullanımında sık karşılaşılan engeller arasında işlem sırasında oluşan ağrı, maliyetler ve tedavi sürecinin uzunluğu bulunmaktadır. Bu zorluklara rağmen, fotodinamik terapi, çeşitli dermatolojik hastalıkların tedavisinde umut vadeden ve etkili bir seçenek olarak değerlendirilmektedir.¹⁶

Dokulara porfirinlerin fizyolojik öncüsü olan aminolevulinik asit gibi bir fotosensitizan ajan uygulanmasının ardından hedef hücreleri özel olarak yok eden, reaktif oksijen türleri üretmek için ışıkla etkinleştirilmesini içeren bir tedavi yöntemidir. Bu oksijen bağımlı reaksiyon sırasında, bağışıklık modülatör veya sitotoksik etkileri olan reaktif oksijen türleri (ROS) üretilir. PDT, dermatolojideki temel kullanım alanı olan melanom dışı cilt kanserinin tedavisinde mükemmel kozmetik sonuçlar ortaya çıkarmaktadır.^{10,11,12,13}

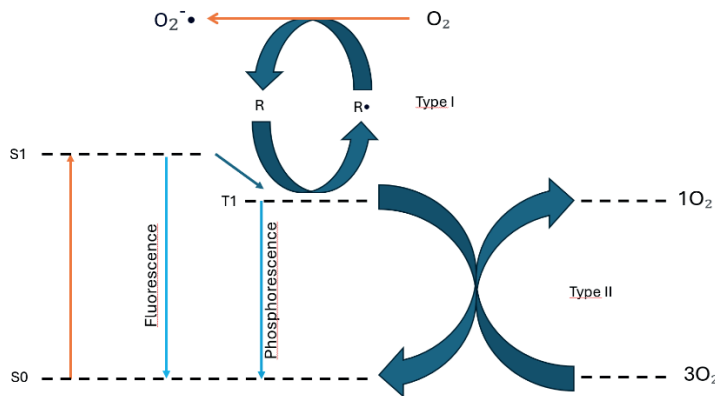
Fotodinamik terapi (PDT), etkin olabilmesi için üç temel bileşeni aynı anda gerektirir: bir fotosensitizer (PS), bir ışık kaynağı ve oksijen. PS, tümör hücrelerinde ve makrofajlarda yoğunlaşma eğilimindedir. Belirli bir dalga boyundaki ışığa maruz kaldığında, PS kısa ömürlü (nanosaniye) uyarılmış tekil bir duruma geçer. Sonrasında ya temel duruma döner ya da uzun ömürlü (mikrosaniye) triplet duruma geçiş yapar. Triplet durumundaki PS, çevresindeki moleküllerle iki farklı reaksiyon türü gerçekleştirir. Tip I reaksiyonlarında ya bir hidrojen atomu ayrılır ya da substrat ile PS arasında bir elektron transferi gerçekleşir ve serbest radikaller oluşur. Tip II re-

aksiyonlarında ise PS, triplet oksijen ($3O_2$) olarak bilinen moleküler oksijenle etkileşerek süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali (OH) ve tekil oksijen ($1O_2$) gibi reaktif oksijen türleri (ROS) üretir. ROS, özellikle tekil oksijen, çevredeki hücreler için oldukça zararlıdır ve PDT'nin yıkıcı etkilerinden sorumludur. PDT'nin etkisi, PS türü ve dozu, PS'nin bulunduğu yer, ışığın yoğunluğu ve dalga boyu ile oksijen konsantrasyonu gibi faktörlere bağlı olarak otofaji, apoptoz veya hücrel nekroz yoluyla hücre ölümünü tetikleyebilir.^{12,13} (Şekil-1)

PDT, fotosensitizanların uygulanması ve ardından belirli dalga boylarında ışığa maruz kalmayı içermesi bakımından PUVA (psoralen artı UVA ışık) tedavisine bir ölçüde benzerlik gösterir. Her iki tedavi yöntemi de ışığın foton enerjisini aktarmak için dışardan elde edilen fotosensitizanlar kullanarak cilt içinde belirli fotokimyasal reaksiyonları tetikler. Ancak, PDT ve PUVA arasında önemli farklar vardır ve aralarındaki temel fark, tanım gereği PDT'nin biyolojik olarak aktif olan tekil oksijen üretmesidir.¹⁵ (Tablo-5)

Geriatric Hastalarda PDT

Geriatric hastalar için fotodinamik terapi (PDT) uygun bir seçenektir çünkü hastanın ilacı lezyonlara kendisinin uygulaması gerekmemektedir. Bu nedenle, görme, bilişsel veya el becerileri sorunları olan yaşlı yetişkinler için iyi bir tercihtir. PDT, etkilenen cilt bölgesine topikal fotosensitizasyon uygulamasının ardından görülebilir ışık ile ışınlama yapılarak çalışır. Ortaya çıkan fotokimyasal aktivasyon, hücreleri yok eder. Yaygın olarak kullanılan iki duyarlılaş-



Şekil 1. Foto uyarılma ve PS'nin tip I ve tip II proseslere katılımı.

Tablo 4. PDT ve PUVA arasındaki farklar

Özellikler	PDT	PUVA
Uygulama yolları fotosensitizer	Topikal Sistemik (IV)	Topikal Sistemik (PO)
Fotosensitizer	ALA veya mALA (olarak prodrugs)	8-methoxypsoralen
Aktif formu fotosensitizer	PpIX	8-methoxypsoralen
Fotosensitizer aktivasyonu	Görünür ışık	Ultraviyole A
Fotokimyasal reaksiyon	Tip II: O2'yi tekil O2'ye dönüştürür.	Tip I: Psoralen ve DNA arasında kovalent bağ oluşumu; oksijen bağımlı değildir
Cilt kanseri ile ilişkisi	Keratinosit karsinomlarını tedavi eder	Karsinojenik
Uzun süreli kullanımın etkileri	Genellikle güvenlidir, foto yaşlanmayı tedavi etmek için kullanılabilir.	Cilt kanseri, foto yaşlanma

tırıcı ajan 5-aminolevulinik asit (ALA) ve metil aminolevulinat (MAL) olup, ilk olarak ABD'de yaygın olarak kullanılmıştır.⁴

Aktinik keratoz

Genel olarak, PDT, aktinik keratozların (AK'ler) tedavisinde oldukça etkilidir. MAL-PDT ve ALA-PDT için üç aylık tam yanıt oranları sırasıyla %90 ve %91'dir.

PDT'nin dezavantajlarından biri, ışınlama sırasında yaşanan ağrıdır. 24 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, tüm hastalar ışınlama sırasında orta veya şiddetli ağrı (%42 ve %58, sırasıyla) bildirmiştir. PDT sırasında ağrının önemli faktörlerini belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada, araştırmacılar eritem arttıkça bildirilen ağrının daha fazla olduğunu, ancak sonucun da daha iyi olduğunu bulmuşlardır. 5-FU ve kriyoterapi ile karşılaştırıldığında, ALA/MAL-PDT tedavisi daha etkili görünmekte ve daha iyi kozmetik sonuçlara yol açmaktadır.⁴

PDT tedavisi ile imiquimod tedavisi kombine şekilde takip edilen hastalarda, tek başına kullanıldığından önemli ölçüde daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Ek olarak daha iyi tolerans ve daha az lokal reaksiyon bildirilmiştir. Bir çalışma, ALA uygulamasının ardından yapılan uzun atımlı boya lazerinin (LP PDL) ışık tedavisi sırasında ağrıyı minimize ettiğini ve karşılaştırılabilir etkinlik sağladığını göstermektedir. Son zamanlarda, PDT ve kriyoterapi çalışmasının sistematik bir incelemesi ve meta-analizi (katılımcıların ortalama yaşları 64'ü geçen) tedaviden üç ay sonra kriyoterapiye göre lezyonların

tamamen temizlenme olasılığında %14'lük bir artış göstermiştir.⁴

Bununla birlikte, fotodinamik terapi (PDT), bazı sınırlamalarla karşı karşıya kalmaktadır. Bu sınırlamalar arasında ekipmanın bulunabilirliği, boyayı uygulayacak eğitilmiş personelin gerekliliği, hastanın inkübasyon süresi boyunca ve tedavi sonrası güneşe maruz kalmaktan kaçınma gereği yer almaktadır.

Aktinik keratozların (AK) tedavisine ilişkin veriler, müdahale yöntemlerinin birbirleri arasında karşılaştırmaların yetersiz olması nedeniyle sınırlı kalmaktadır. Bu durum, yaş ortalaması 59 olan immünespresif olmayan katılımcıların yer aldığı randomize kontrollü çalışmalarda yaygın tedaviler için yeni bir ağ meta-analizi yapılmasını gerekli kılmıştır. Analizin sonuçları, etkinlik açısından tedavi sırasını %0.5 veya %5'lik 5-FU > ALA-PDT > kriyoterapi > diklofenak %3/hiyaluronik asit > imiquimod %5 > ingenol %0.15-0.05 olarak belirlemiştir. Çalışma, etkinliğin genel olarak anatomik konumdan bağımsız olduğunu ortaya koyarken, ingenol için bu durumun geçerli olmadığını göstermiştir.⁴

Bazal Hücreli Karsinom (BCC)

Evre I ve II bazal hücreli karsinomların (BCC) tedavisinde geniş bir yöntem yelpazesi bulunmaktadır. Bu yöntemler arasında eksizyon, Mohs mikrocerrahi, radyasyon, elektrokoter, kürtaj, fotodinamik terapi ve topikal olarak uygulanan 5-florourasil veya imiquimod gibi tedaviler yer almaktadır. Her bir tedavi seçeneği farklı tedavi edici oranlar, uygulama yöntemleri ve yan etki profilleri sunar. Bu nedenle,

özellikle yaşlı yetişkinlerde en uygun tedavi seçeneğini belirlerken bu faktörler dikkatle değerlendirilmelidir. Yaş, genel sağlık durumu ve diğer bireysel faktörler, tedavi kararında önemli rol oynar. Her birey için en iyi tedavi yaklaşımını seçmek hem etkili sonuçlar elde etmek hem de hastanın yaşam kalitesini korumak için önemlidir.⁴

Cerrahi müdahaleyi reddeden veya cerrahi prosedürlere giremeyen bireyler için, cilt kanseri tedavisinde topikal farmakoterapi önemli bir alternatif sunar. Son dönemlerde yapılan geniş çaplı Avrupa çok merkezli bir randomize kontrollü çalışmanın verileri, yüzeysel BCC'lerin tedavisinde fotodinamik terapi (MAL-PDT), topikal imiquimod ve topikal florourasilin karşılaştırmasını içermektedir. Bu çalışmanın sonuçları, topikal imiquimodun MAL-PDT'den daha üstün olduğunu, topikal 5-FU'nun ise 12 aylık takip sonrasında daha az etkili olmadığını gösterdi. Çalışmaya katılan her grubun hastalarının ortalama yaşı 62 ile 64 arasında değişiyordu.

Tedavi sürecinde 12 aylık tedavi oranları, imiquimod için %93 (haftada 5 gün, 6 hafta boyunca uygulama), florourasil için %91 (günde iki kez, 4 hafta boyunca uygulama) ve MAL-PDT için %87 (3 saat inkübasyonlu, örtü altında iki kez tedavi uygulaması) olarak raporlanmıştır. Bu sonuçlar, çeşitli tedavi seçeneklerinin etkinliğini ve hasta yaşına bağlı olarak hangi tedavinin daha uygun olabileceğini değerlendirmede önemli bir bilgi kaynağı sunmaktadır.⁴

SCC

Evre I ve II bazal hücreli karsinomlarda (BCC) olduğu gibi, evre I ve II kutanöz skuamöz hücreli karsinomlar (CSCC) için de altın standart tedavi eksizyon yöntemidir. Eksizyon, bu tür kanserler için en yüksek tedavi edici oranları sunarak tercih edilir. Cerrahi müdahale ile tüm kanserli dokunun tam olarak çıkarılması, hastalığın nüks etme riskini minimize eder ve en iyi sonuçları sağlar. Cerrahiye tolere edemeyen veya cerrahiden kaçınan invaziv CSCC hastaları için, tedavi seçenekleri mevcut olmakla birlikte, tedavi edici oranlar çok daha düşüktür ve nüks için yakın takip gereklidir. Örneğin, yüz ve boyun CSCC'si olan, cerrahiye reddeden veya cerrahi sonrası tedavi başarısız olan 26 hastayı içeren küçük bir çalışmada, kırmızı ışıkla fotodinamik terapi 48 ayda %77 tam yanıt oranına yol açmıştır. Ancak çalışma küçük olduğu için, tedavi etme olasılığı ve klinik veya histolojik özelliklerin belirlenmesi net değildir. Foto-

dinamik terapi üzerine diğer veriler, başlangıçtaki görünür yanıt sonrası yüksek nüks oranlarına işaret etmektedir ve bu oran 119 kişilik bir grupta ortalama %26,4 olarak bulunmuştur.⁴

PDT Çalışma Prensipleri

5-aminolevulinik asit (5-ALA), doğal olarak hemin biyosentezinde rol alan bir öncüdür ve mitokondride süksinil CoA ile glisinden üretilir. Bu sentez süreci, genellikle bir feed-back mekanizması ile düzenlenir. Ancak, dışarıdan ALA verildiğinde, porfirinler, özellikle de protoporfirin IX (PPIX), hızla üretilir. Demir şelat enzimi aracılığıyla PPIX'e demir atomunun eklenmesi nispeten yavaş gerçekleştiği için, PPIX hücre içinde birikir ve bu da hücreyi oldukça seçici bir şekilde ışığa duyarlı hale getirir.

PPIX birikimi, hücre içi demir eksikliği ve yüksek hem proteini ihtiyacı nedeniyle özellikle tümör hücrelerinde belirgindir. Mezodermal kökenli komşu hücreler, örneğin fibroblastlar, bu tür bir davranış sergilemez, bu da tümör ile çevresindeki normal doku arasındaki seçiciliği artırır.

Uygun dalga boyundaki ışıkla ışınlandığında, etkilene hücrelerde fotodinamik bir reaksiyon meydana gelir. Bu süreçte, dokuda bulunan oksijenden reaktif oksijen türleri (ROS) üretilir ve bu türler immünmodülatör ve sitotoksik etkiler yaratır. Porfirinlerin oksijen bağımlı bu etkisi, dermatoloji, üroloji, gastroenteroloji ve oftalmoloji gibi çeşitli tıp alanlarında yaygın olarak kullanılan bir modern ışık tedavi yöntemi olan fotodinamik terapi (PDT) ile uygulanmaktadır. Bu tedavi, özellikle tümör hücrelerine karşı seçici etkileri sayesinde dikkat çekicidir.¹⁷

ALA veya metil esteri (MAL), hematoporfirin türevi (HpD, Photofrin®) gibi diğer potansiyel duyarlılaştırıcılara kıyasla dermatolojide daha hızlı bir şekilde yaygınlaşmıştır. Bileşik karışım HpD'nin aksine, ALA ve MAL, epitelyal kökenli çoğalan tümör hücrelerinde ve metabolik olarak aktif iyi huylu lezyonlarda birikerek seçici olarak hedef alan saf bireysel maddeler olarak bulunur. Sistemik olarak uygulanması gereken HpD'nin aksine, ALA veya MAL tarafından üretilen PPIX ciltten yalnızca yaklaşık 24 saat boyunca kalır; bu nedenle, tedavi sonrası ışık koruması sadece bu süre için gereklidir. HpD ise ciltte 6-8 hafta kadar birikmiştir. Bu süre zarfında, hastalar aşırı derecede fotosensitifdir ve güneşten ve başlangıçta dolaylı ışık bile dahil olmak üzere tamamen korunmalıdır, aksi takdirde ciddi fototoksik re-

aksiyonlar meydana gelir. Klasik UV koruması pek etkili değildir, çünkü porfirinler görülebilir ışıkta da önemli ölçüde emilim yapar.¹⁷

Sonuç

PDT, agresif primer veya tekrarlayan bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinomun tedavisinde, özellikle önceden geniş çaplı Mohs mikrocerrahi, cerrahi rezeksiyon ve radyoterapi görmüş yaşlı hastalar için mükemmel bir bölgesel onkolojik yöntemdir. Tekrarlanan tedaviler iyi tolere edilir, sistemik morbiditeye neden olmaz ve lokal anestezi veya intravenöz sedasyona uygundur. Yara iyileşmesi ve kozmetik sonuçlar mükemmeldir.¹⁸

Kontrollü denemeler ve birikmiş klinik deneyimler, fotodinamik terapi (PDT) uygulamalarını sürekli olarak yeniden şekillendirmektedir. Gelecekte, yeni fotosensitizanlar ve aminolevulinik asidin (ALA) iletilmesi için yenilikçi yöntemler ufukta belirmektedir. Düşük ağrı seviyeleriyle dikkat çeken D-PDT'den elde edilen veriler, geleneksel ışık kaynakları yerine düşük ışık yoğunluğuna sahip LED kaynaklarının kullanımını araştırmalarda teşvik etmiştir.

PDT'deki bu gelişmeler, aynı zamanda konfokal reflektans mikroskobu gibi görüntüleme tekniklerindeki ilerlemelerle paralel olarak gerçekleşmektedir. Bu iki tekniğin gelecekteki kombinasyonu, cilt kanserlerinin non-invaziv teşhisini, sınırlandırmasını, tedavisini ve uzun vadeli değerlendirmesini kolaylaştırabilir. Böylelikle, klinik uygulamalarda daha hassas ve etkili tedavi süreçleri mümkün hale gelebilir.⁶

Enerji Bazlı Cihazlar (EBDS)

Dermatolojide enerji bazlı cihazlar (Energy-Based Devices, EBD), cilt gençleştirme ve yenileme alanında giderek daha popüler hale gelmiştir. 1983 yılında lazerlerin cilt gençleştirme amacıyla ilk kez kullanılmasıyla birlikte, cerrahi olmayan enerji tabanlı yüz gençleştirme teknikleri büyük bir hızla gelişmiş ve yaygınlaşmıştır.¹⁹

Bu cihazlar, lazerler, radyofrekans, ultrason ve yoğun atımlı ışık (IPL) gibi çeşitli teknolojileri kullanarak cilt yenileme, gençleştirme ve çeşitli dermatolojik sorunların tedavisinde uygulanmaktadır. Yüzdeki yaşlanma belirtilerini en iyi şekilde gidermek için, dinamik yaşlanma sürecinin farklı yönlerini ele alan kombine bir yaklaşım gereklidir. Lazer, ışık ve enerji bazlı cihazların enjektabl maddelerle birleştirilmesi, tedavide daha iyi sonuçlar elde edilmesine

yardımcı olur. Bu tür kombinasyon tedavileri, hastaların istedikleri sonuçlara daha hızlı ulaşmalarını sağlamakta ve dolayısıyla hasta memnuniyeti ve bağlılığını artırmaktadır.²⁰

Hastaların endişeleri genellikle birden fazla doku sorununun birleşiminden kaynaklandığı için, tek bir yöntemle yapılan tedavi seansında istenen sonuçlara ulaşmak genellikle mümkün değildir. Hekimler, ablatif ve non-ablatif lazerler, yoğun atımlı ışık, radyofrekans ve mikro odaklı ultrason gibi teknolojilerin uygun kombinasyonlarını seçerek, hastaların spesifik endişelerini daha etkili ve verimli bir şekilde ele alabilecek tedavi planları oluşturabilirler. Bu tür bütüncül yaklaşımlar, hastaların daha kapsamlı ve tatmin edici sonuçlar elde etmelerine olanak tanır.²⁰

Yaşlanan yüzün tedavisi, çeşitli faktörlerin bir araya geldiği karmaşık bir süreçtir ve her bireye özel bir yaklaşım gerektirir. İçsel yaşlanma öncelikle genetik faktörler, çevresel kirleticiler, UV radyasyonu ve diğer stres faktörleri gibi dış etkenler tarafından etkilenir; tüm bunlar kişinin algılanan yaşında rol oynar. Yaşlanma görünümü, kişinin fizyolojik sağlığı ile de dolaylı olarak bağlantılı olabilir, bu da enjekte edilebilir ürünler, lazerler veya enerji bazlı cihazlar gibi cilt sağlığını artırmak için birçok gençleştirme yönteminin popülerliğini ve gelişimini açıklar. Bu noktada, yaşlanma kavramı son derece dinamik ve çok katmanlıdır. Genellikle sorunu etkili bir şekilde ele almak için çoklu yöntemlerin bir arada kullanılmasını gerektirir. Kombinasyon yaklaşımlarının sadece sinerjik olmakla kalmayıp, aynı zamanda hasta için daha tatmin edici ve klinik için daha verimli olduğu bulunmuştur. Bu tedavi rejimlerinin çoğu, lazer, ışık, enerji bazlı ve enjektabl tedavileri birleştirir. Çünkü hastalar genellikle dinlenme süresi minimum veya hiç olmayan prosedürleri tercih ederler. 2008 ve 2011 yılları arasında, non-ablatif lazer tedavileri %18'den %51'e artarken, ablatif lazer tedavileri %82'den %49'a düşmüştür. Hangi kombinasyon yaklaşımının uygulanacağına karar vermek için, her hasta uygun şekilde değerlendirilmeli, çünkü her biri kendine özgü bir kemik kaybı, yağın yeniden konumlandırılması, hiperdinamik kas aktivitesi, gevşeklik ve renk değişikliği derecesi ile gelir.²⁰

Çeşitli hasta popülasyonları için güvenli ve etkili kozmetik prosedürlere yönelik artan bir talep bulunmaktadır. Melanin tarafından spesifik olarak emilmeyen ve dolayısıyla cilt renginden bağımsız olarak işlev gören mikro odaklı ultrason ve fraksiyonel radyofrekans gibi enerji bazlı cihazların geliştirilmesi, koyu cilt tiplerine sahip hastalarda cilt gevşekliği,

akne izleri, pigmentasyon sorunları ve kırışıklıklar için invaziv olmayan tedavi seçeneklerinin çeşitliliğini artırmıştır. Bu cihazlar, ablative ve non-ablatif lazerlerle karşılaştırıldığında kullanımlarına bağlı olarak daha düşük post-inflamatuar hiperpigmentasyon riski nedeniyle renkli cilde sahip hastalar için avantajlıdır. Bununla birlikte, lazer ve ışık bazlı cihazlar bu durumların tedavisinde oldukça etkili olarak bilinmekte ve son çalışmalar, Fitzpatrick Cilt Tipi III ila VI olan hastalarda konservatif tedavi ayarlarının kullanımıyla işlem sonrası hiper- veya hipopigmentasyon gibi yan etkilerin en aza indirilebileceğini göstermektedir.²¹

Monopolar ve Bipolar Radyofrekans (RF) ve Ultrason ile Cilt Sıkılaştırma

Monopolar radyofrekans (RF) enerjisi, doğrudan doku empedansı ile ilişkilendirilen dermal ısı üretimi sağlar. İlk ticari olarak temin edilebilen monopolar RF cihazı olan ThermoCool TC™ (Thermage®), ince bir bağlayıcı elektrot el aleti aracılığıyla cilde yüksek frekanslı RF enerjisi aktararak çalışır. İn vivo çalışmalar, RF enerjisinin kolajen yapısındaki hidrojen bağlarını bozarak kolajen kasılmasına yol açtığını ortaya koymuştur. RF doku sıkılaştırma teknolojisi, 2002 yılında periorbital kırışıklıkların azaltılması için FDA onayı aldıktan sonra, cilt gevşekliğini iyileştirmek amacıyla yüz ve boyun bölgelerinde daha yaygın kullanım bulmuştur.

Yapılan bir yüz yarısı çalışmasında, ortalama kaş kaldırma 2-4 mm, üst palpebral çizgi kaldırma 1.9 mm ve çene hattı yüzey alanında %22 oranında azalma gözlemlenmiştir. Her ne kadar diğer erken dönem çalışmalar da benzer sonuçlar bildirseler de klinik uygulamalardaki sonuçlar daha değişken ve öngörülemeyiz olmuştur. Geçici eritem ve ödem dışında, önerilen parametrelerin dışında uygulanan tedaviler haricinde yerel yağ atrofisine bağlı düzensiz çökmele gözlemlenmemiştir.^{15,22,23}

Son yıllarda yeni algoritmalar ve cihazlar geliştirilmiş ve bunlar hem sonuçların tekrarlanabilirliğini hem de hasta konforunu artırmıştır. 2017 yılında, RF teknolojisi, yüz, göz çevresi ve vücut derisinin non-invaziv olarak pürüzsüzleştirilmesi için FDA onayı almıştır. Bu, teknolojinin güvenilirliği ve etkinliğine dair önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir.

Bipolar RF cihazları, akımı cilt yüzeyindeki iki elektrot arasında ileterek lokalize ısı oluşturur. Araştırmalar, kırışıklıklar, cilt pürüzsüzlüğü ve dokusun-

da %25-50 iyileşme sağladığını iddia etmektedir. Bipolar cihazların, dokuyu sıkılaştırma veya yeni kolajen oluşturma yeteneklerinde monopolar cihazlar kadar etkili olmadığına dair çalışmalar vardır.^{15,22,23}

Non-ablatif cilt sıkılaştırma teknolojileri, minimal dinlenme süresi, rahatsızlık ve yan etki riski ile kırışıklıkların ve cilt sarkmalarının azaltılmasına yönelik bir seçenek sunar. Bu yöntemler, cilt yüzeyine zarar vermeden cilt altı dokulara enerji göndererek kolajen üretimini artırmayı hedefler. Bununla birlikte, bu prosedürlerin sağladığı mükemmel güvenlik profili, genellikle sınırlı etkinlikle dengelenir.

Ultrason (US), non-invaziv doku sıkılaştırma yöntemleri arasında iyi bilinen bir teknik olarak öne çıkmaktadır. Temel mekanizması, ya çok kısa süreli odaklanmış akustik enerjinin ya da daha uzun süreli difüz akustik enerjinin doku tarafından emilmesi- dir. Ultrason, renk körü bir teknoloji olması nedeniyle tüm cilt fototiplerinde güvenle kullanılabilir. Ultherapy™ (Merz), yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU) teknolojisini kullanarak yüz, boyun ve göğüs bölgesinin görünümünü iyileştirmek üzere FDA onayı almıştır. Özelleşmiş derinlik transdüserleri, epidermise zarar vermeden deri altına odaklanmış bir yaralanma yaratır ve milisaniyelik darbeler üretir.^{15,22,23}

Bir prototip cihazın kullanımında, tedavi edilen deneklerin %75'inden fazlasında 1 mm kaş kaldırma ile anlamlı cilt sıkılaştırma sağlandığı gözlemlenmiştir. Kadavra ciltlerinde yapılan çalışmalar, yüzeysel kas aponevrotik sistemine (SMAS) kadar 4.2 mm derinliğinde hasar oluşturulduğunu not etmiştir. Bu hedeflenmiş yaklaşım, dermatoloji alanında önemli bir heyecan yaratmış ve birçok araştırmacı tarafından klinik iyileşmeler gözlemlenmiştir. Ancak, bazı klinisyenler uzun vadeli faydalar konusunda hala temkinlidir. Yan etkiler arasında odaklı morarma ve ağrı yer almakta olup, bu durumlar tedavi edilen hastaların sırasıyla %25'i ve %55'inden azında bildirilmiştir.^{15,22,23}

Radyofrekans (RF) Mikroigneleme

RF mikroigneleme cihazları, özellikle düşük maliyetli ve etkili olmaları nedeniyle yüz gençleştirme tedavilerinde popüler hale gelmiştir. Bu cihazların birçoğu FDA onayına sahip olup, cilt gençleştirme, sıkılaştırma ve yara izlerinin iyileştirilmesi amacıyla kullanılır. Cihazlar monopolar veya bipolar olarak tasarlanabilir; elektrotlar ise yalıtımlı veya yalıtımsız olabilir. İlk kullanılan cihazlardan biri olan Pro-

found® RF (Candela), yüz ve yüz dışı bölgelerde cilt gevşekliğini iyileştirerek orta dermiste yeni kolajen ve elastin üretimini teşvik eder. Ancak, bu işlem rahatsızlık verici olabilir bu nedenle topikal anestezi, sinir blokları, hatta bazen azot oksit ve parenteral ağrı kontrolü gerektirir.^{15,23}

Genellikle RF mikroigneleme, sadece topikal anestezi ile birer ay arayla 4-6 kez uygulanır. İğne yoğunluğu ve uzunluğu hem yüzeysel hem de derin kontrollü termal hasar sağlamak için yeterlidir. Cihazın satın alma maliyeti düşüktür ve hasta için iyileşme süresi kısa, ayrıca enflamasyona bağlı hiperpigmentasyon riski yoktur. RF kullanılmayan mikroigneleme cihazları akne izlerinin iyileşmesinde etkili olabilir, ancak cilt sıkılaştırma faydaları konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır. RF eklenmesi ve/veya topikal ajanların kullanımı ek faydalar sağlayabilir.

Home-based laser

Evde kullanılan lazer ve ışık cihazları tüyleri etkili bir şekilde alabilir, fotohasar belirtilerini azaltabilir, cilt sıkılaştırması yapabilir ve aknenin iyileşmesine katkı sağlayabilir. Genellikle etkili olan cihazlar yetenekli mühendisler tarafından tasarlanmış olup oldukça pahalıdır; buna karşılık, daha az etkili cihazlar ucuzdur ve bu yüzden tüketicilere cazip gelebilir. Hakemli literatür sınırlı olmakla birlikte, iyi kontrollü bir ofis çalışması, hastaların kendi tedavilerini doğru bir şekilde uygulayabildiğini göstermiştir. Ayrıca, gözlemlenen hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon, kabuklanma ve su toplaması gibi yan etkiler geçici olmuş ve çalışmanın sonunda ortadan kalkmıştır. Bu cihazların koyu cilt tonlarında ve bronzlaşmış ciltlerde kullanılması kesinlikle önerilmez. Komplikasyonlar olabilir, ancak halkın bu cihazları kullanma (veya yanlış kullanma) potansiyeli küçümsenmemelidir.¹⁵

Sonuç olarak yaşlılarda enerji bazlı tedaviler, çeşitli estetik ve dermatolojik sorunların giderilmesine yardımcı olmak için kullanılır. İşte bu tedavilerin başlıca amaçları:

1. **Cilt Yenileme ve Gençleştirme:** Yaşla birlikte cilt elastikiyetini kaybeder, ince çizgiler ve kırışıklıklar oluşur. Enerji bazlı cihazlar, kollajen üretimini artırarak daha sıkı ve genç görünümlü bir cilt oluşturmaya yardımcı olur.
2. **Pigmentasyon ve Leke Tedavisi:** Yaşlılarda güneşe maruz kalma sonucu ciltte yaşlılık lekeleri ve pigment değişiklikleri sık görülür. Lazer ve IPL (Yoğun Atımlı Işık) uygulamaları bu lekelerin görünümünü azaltmak için kullanılır.
3. **Cilt Sıkılaştırma:** Radyofrekans ve ultrason teknolojileri, cildin daha sıkı ve tonu düzgün görünmesine yardımcı olmak için kullanılır. Bu tedaviler özellikle yüz, boyun ve dekolte bölgelerinde etkilidir.
4. **Kılcal Damar Problemleri:** Yaşla birlikte yüzeysel damarlar belirgin hale gelebilir. Lazer tedavileri, bu görünür damarları azaltarak daha düzgün bir cilt tonu sağlar.
5. **Akne ve Akne İzleri Tedavisi:** Bazı yaşlı bireyler, yaşları ilerlemesine rağmen hala akne problemleri yaşayabilir. Fraksiyonel lazerler ve mikroigneleme ile kombine RF (radyofrekans) tedavileri, akne ve akne izlerinin görünümünü azaltabilir.
6. **Gevşek ve Sarkmış Cilt Tedavisi:** Ultrason ve RF enerji bazlı cihazlar, cilt altındaki doku katmanlarını hedef alarak sıkılaşmayı artırır ve gevşek cilt görünümünü azaltır.

Bu tedaviler, yaşlanma belirtilerini azaltmak ve daha genç, taze bir görünüm elde etmek isteyen yaşlı bireyler için uygun seçenekler sunar. Tedavi öncesi, bireyin genel sağlık durumu, cilt tipi ve istenen sonuçlar dikkate alınarak kişiye özel bir tedavi planı oluşturulması önemlidir.

Kaynaklar

- Baron ED, Suggs AK. Introduction to photobiology. *Dermatol Clin*. 2014 Jul;32(3):255-66, vii. doi: 10.1016/j.det.2014.03.002. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24891049.
- Temel dermatoloji kitap. bölüm-65. fototerapi ve fotokemoterapi.2023
- Bulur I, Erdogan HK, Aksu AE, Karapınar T, Saracoglu ZN. The efficacy and safety of phototherapy in geriatric patients: a retrospective study. *An Bras Dermatol*. 2018 Jan-Feb;93(1):33-38. doi: 10.1590/abd1806-4841.20185468. PMID: 29641694; PMCID: PMC5871359.
- Advances in geriatric dermatology. Evidence-Based Treatment of Actinic Keratoses in Older Adults.2015
- Balato N, Patrino C, Napolitano M, Patri A, Ayala F, Scarpa R. Managing moderate-to-severe psoriasis in the elderly. *Drugs Aging*. 2014 Apr;31(4):233-8. doi: 10.1007/s40266-014-0156-6. PMID: 24554398.
- 2020- Powell JB, Gach JE. Phototherapy in the elderly. *Clin Exp Dermatol*. 2015 Aug;40(6):605-10. doi: 10.1111/ced.12626. Epub 2015 Mar 21. PMID: 25809797.
- Vangipuram R, Feldman SR. Ultraviolet phototherapy for cutaneous diseases: a concise review. *Oral Dis*. 2016 May;22(4):253-9. doi: 10.1111/odi.12366. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26464123.
- Shenoi SD, Prabhu S; Indian Association of Dermatologists, Venereologists and Leprologists. Photochemotherapy (PUVA) in psoriasis and vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014 Nov-Dec;80(6):497-504. doi: 10.4103/0378-6323.144143. PMID: 25382505.
- Koo, J., Nakamura, M. (2017). Phototherapy for the Elderly Population. In: *Clinical Cases in Phototherapy. Clinical Cases in Dermatology*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-51599-1_23
- Steinbauer JM, Schreml S, Kohl EA, Karrer S, Landthaler M, Szeimies RM. Photodynamic therapy in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010 Jun;8(6):454-64. English, German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07343.x. Epub 2010 Feb 3. PMID: 20136674
- Zhao B, He YY. Recent advances in the prevention and treatment of skin cancer using photodynamic therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010 Nov;10(11):1797-809. doi: 10.1586/era.10.154. PMID: 21080805; PMCID: PMC3030451.
- Benov L. Photodynamic therapy: current status and future directions. *Med Princ Pract*. 2015;24 Suppl 1(Suppl 1):14-28. doi: 10.1159/000362416. Epub 2014 May 10. PMID: 24820409; PMCID: PMC6489067.
- Tampa M, Sarbu MI, Matei C, Mitran CI, Mitran MI, Caruntu C, Constantin C, Neagu M, Georgescu SR. Photodynamic therapy: A hot topic in dermato-oncology. *Oncol Lett*. 2019 May;17(5):4085-4093. doi: 10.3892/ol.2019.9939. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30944601; PMCID: PMC6444307.
- Borgia, F.; Giuffrida, R.; Caradonna, E.; Vaccaro, M.; Guarneri, F.; Cannavò, S.P Early and Late Onset Side Effects of Photodynamic Therapy. *Biomedicines* **2018**, *6*, 12. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6010012>
- Bologna Dermatology.Chapter135.Photodynamic therapy. Chapter137.Lasers and Other Energy Based Therapies.2024
- Luo OD, Bose R, Bawazir MA, Thuraisingam T, Ghazawi FM. A Review of the Dermatologic Clinical Applications of Topical Photodynamic Therapy. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2024;28(1):NP1-NP18.
- Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B* 1990; 6: 143-8.
- Gayl Schweitzer V. Photofrin-mediated photodynamic therapy for treatment of aggressive head and neck non-melanomatous skin tumors in elderly patients. *Laryngoscope*. 2001 Jun;111(6):1091-8. doi: 10.1097/00005537-200106000-00030. PMID: 11404627.
- Britt CJ, Marcus B. Energy-Based Facial Rejuvenation: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Facial Plast Surg*. 2017 Jan 1;19(1):64-71. doi: 10.1001/jamafacial.2016.1435. PMID: 27918772.
- Chen, Stella X. MD¹; Cheng, Judy MD²; Watchmaker, Jacqueline MD²; Dover, Jeffrey S. MD, FRCPC^{3,4,5}; Chung, Hye Jin MD, MMSc . Review of Lasers and Energy-Based Devices for Skin Rejuvenation and Scar Treatment With Histologic Correlations. *Dermatologic Surgery* 48(4):p 441-448, April 2022. | DOI: 10.1097/DSS.00000000000003397
- Sanyal RD, Fabi SG. Energy-Based Devices for the Treatment of Facial Skin Conditions in Skin of Color. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2024 Jun;17(6):22-32. PMID: 38912197; PMCID: PMC11189641.
- Alam M, White LE, Martin N, et al. Ultrasound tightening of facial and neck skin: a rater-blinded prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:262-269
- Rooks *Textbook of Dermatology*.Chapter161. Lasers and Other Energy Based Therapies.2024.

Kriyoterapi ve Elektrocerrahi

Sibel Yıldız, Selami Aykut Temiz

Özet

Kriyoterapi ve elektrocerrahi yöntemleri geriatrik bireylerde deri lezyonlarının tedavisinde dermatoloji pratiğinde sıkça kullanılan işlemlerdir. Yaşlı bireylerde kırılabilirlik, genel sağlık durumu, komorbiditeler, kognitif yetersizlik cerrahi toleransı olumsuz etkilemekte, minimal invaziv işlemleri daha mümkün kılmaktadır. Bu nedenle kriyoterapi ve elektrocerrahi tedavileri farklı etki mekanizmalarla geriatrik hastalarda benign, premalign ve malign birçok lezyonun tedavisinde kullanılır. Her ikisi de poliklinik şartlarında ayaktan uygulanabilen, hızlı, etkili ve düşük maliyetli yöntemlerdir. Her iki yöntemin de geriatrik hastalar üzerinde belirli avantajları ve dezavantajları vardır, bu nedenle her bir hasta için uygun olan tedavi yöntemi dikkatle seçilmelidir.

Kriyoterapi

Kriyoterapi cilt lezyonlarının kriyojen uygulanarak tedavi edilmesidir. Bu işlemde sıvı nitrojen en sık kullanılan kriyojen olup deriden 1-2 cm mesafede üniteden -196°C de çıkararak deriye -70°C ile çarpar. Katı karbondioksit ve sıvı nitroz oksit de kullanılabilen diğer ajanlardır. Hedeflenen dokunun sıcaklığı hızla düşürülerek soğuk hasarı oluşturma yoluyla etki eder. Esas olarak iki mekanizma ile doku hasarına yol açmaktadır.¹ İlk mekanizma vasküler endotel hasarı ile oluşturduğu doku iskemisidir. Diğeri ise suyun donmasıyla oluşan buz kristallerinin donma

ve erime döngülerinde hücrelerde yarattığı ödem ve parçalanma sonucu gelişen nekroz durumudur.

Sıvı nitrojen yoğun yalıtımlı uzun süreli depolama tanklarında muhafaza edilir, buradan el aparatına transfer edilerek kullanılır. Sıvı nitrojeninin lezyona uygulanması için çeşitli teknikler bulunmaktadır. Başlıca açık (sprey), yarı açık (koni), kapalı (prob), penset, pamuk uçlu aplikatör ve intralezyonel tekniklerdir. Lezyonun tipi, boyutu, derinliği, yerine göre en uygun teknik seçilmelidir.

Endikasyonları

Kriyoterapi, dermatolojide birçok cilt lezyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Güvenli, etkili, basit, pratik, düşük maliyetli oluşu, anestezi gerektirmemesi, iyi kozmetik sonuç elde edilmesi en önemli avantajlarıdır. Seboreik keratoz, verruka, akrokordon, molluskum contagiosum, solar lentigo, sebace hiperplazi, keloid/hipertrofik skar, dermatofibrom kriyoterapinin tedavide kullanıldığı benign lezyonlardır. Çoğu zaman tek seans yeterli olmakla birlikte birden fazla seansın gerektiği durumlarda 3-4 haftalık aralarla tekrarlanabilmektedir. Yaşla birlikte artış gösteren premalign lezyonlardan aktinik keratoz ve malign lezyonlardan ise bazal hücreli karsinom (BCC) ile non-invaziv skuamöz hücreli karsinom (SCC) kriyoterapinin tedavide kullanılabildiği diğer durumlardır. Kronik güneş maruziyeti ile ilişkili, ileri yaşta daha sık görülen lentigo malignanın (LM) kriyoterapi ile tedavisinde farklı etkinlik ve

nüks oranları bildirilmiştir.² Derinin malign lezyonlarının tedavisinde ilk seçenek kriyoterapi değildir. Fakat kriyoterapi ile yıkılan hücrelerden açığa çıkan antijenlere karşı gelişen inflamatuvar yanıt özellikle malign lezyonlar için anti-tümör bağışıklık tepkisi oluşturarak eksizyonel cerrahiye göre avantaj sağladığı bilinmelidir.³ Özellikle cerrahi tedaviyi tolere edemeyecek kırılğan veya genel sağlık durumu el vermeyen yaşlı bireylerde, cerrahi ile ciddi şekil bozukluğuna yol açabilecek veya fonksiyon kaybı oluşturabilecek lezyonlarda kriyoterapi alternatif etkili bir tedavi seçeneği sunar. Yaşlı bireylerde anestezi gerektirmeden uygulanabilmesi, minimum yara bakımı, kanama riskinin az olması, sütür alma işleminin olmaması, düşük enfeksiyon riski, kozmetik sonuçların iyi olması kriyoterapinin geleneksel cerrahi tekniklere göre avantajlarıdır.^{2,4}

Kriyoterapide hızlı donma ve yavaş erime daha etkili doku hasarı sağlar. Erime zamanının dondurma zamanından en az 1,5 kat daha uzun sürede olması başarılı bir sonuç için gereklidir. Benign hücrelerin yok edilmesi için hedef sıcaklık $-20/25^{\circ}\text{C}$ ' dir, genellikle tek donma ve erime döngüsü ile tedavi edilirler. Lezyon sınırını 1-2 mm geçecek şekilde donma halkası oluşturulması ve bu haleyı 5- 10 saniye kadar koruyacak şekilde dondurulması yeterlidir. Benign lezyonlarda kriyoterapi tedavisi sonucu hipopigmentasyon, parestezi gibi komplikasyonların gelişimini önlemek adına bu lezyonların ilk planda yetersiz tedavi edilmesi ve sonraki kontrollerde kalan kısmın tedavisi daha güvenli bir yaklaşım oluşturur. Güneş hasarlı deride sıkça olan ve yaşla sayısında artış olan solar lentigo lezyonlarının dondurma süresi 3- 4 saniye olmalıdır. Çünkü melanositler soğuğa en duyarlı hücreler olup -4°C 'nin altındaki sıcaklıklarda yıkıma uğrar. Malign deri tümörlerinde hızla çoğalan hücreler, hücre ölümüne karşı daha dirençli olup yok edilmeleri için $-40/50^{\circ}\text{C}$ 'ye ihtiyaç duyarlar.⁵ Malign tümörlerde hedeflenen bu sıcaklıklara ulaşmak genellikle yaklaşık 40 ila 90 saniye sürer.¹ Özellikle tümör lezyonlarında etkili hasarı oluşturmak için çift donma ve erime siklusu gerekmektedir.

Aktinik Keratoz Tedavisi

Yoğun ultraviyole maruziyeti ve kronik güneş hasarının olduğu yaşlı bireylerde sık görülür. Kriyoterapi bu lezyonlara donma halkası lezyon etrafını 1-2 milimetre (mm) geçecek şekilde uygulanır. Her biri 10 saniyelik iki donma ve erime siklusu önerilir.⁶ Uzun süreli, hiperkeratozik lezyonlarda daha uzun süreli

agresif bir yaklaşım gerekmektedir. Keratin, soğuğa karşı bariyer oluşturduğundan hiperkeratozik aktinik keratozlarda, hiperkeratozik alanın bistüri ile kürete edilmesi veya işlemden 2 hafta öncesinden keratolitik bir ajanla uzaklaştırılması tedavi başarısını artırır. Çok sayıda ince ve yüzeysel aktinik keratoz olgularında pamuk uçlu aplikatör yöntemi ile uygulanan kriyoterapi ile skar riski azaltılabilir.

BCC ve SCC Tedavisi

Kriyoterapi düşük riskli BCC ve SCC lezyonlarının tedavisinde kullanılabilen bir tedavi seçeneği oluşturur.⁷ Malign lezyonların tedavisinde marjin kontrolü sağlanamadığı için benign lezyonlara göre agresif yaklaşım gerektirmektedir. Kriyoterapi öncesi shave eksizyon veya küretaj daha etkili sonuç alınması için önerilmektedir.⁸ Çapı 2 cm' den küçük, derinliği 3 mm' den küçük, keskin sınırlı, fikse olmayan, primer ve düşük riskli bölgelerde yer alan (gövde, ekstremitte, yanak, alın, boyun) BCC ve SCC lezyonlarda tercih edilebilir.⁹ Kriyoterapi bazal hücreli karsinom histolojik alt tiplerinden yüzeysel ve nodüler BCC' de uygulanabilirken agresif patern sergileyen alt tiplerde önerilmez. Kötü diferansiyel histolojik alt tipe sahip SCC lezyonları metastaz riski taşıdığından kriyoterapi yine uygun bir tedavi yöntemi değildir. Burun, nazolabial bölge, periorbital bölge, temporal bölge, kulak, çene metastaz riski taşıyan, yüksek riskli bölgeler olup bu bölgede yer alan malign deri tümörlerinde kriyoterapi uygulanmamalıdır.⁹ Kriyoterapi, saçlı bölgede yer alan lezyonlarda skatrisyel alopesi ve alt bacakta ise ülserlere yol açabileceğinden bu bölgelere önerilmemektedir.¹⁰

Melanom dışı cilt malignitelerinde tümör çevresinde 5 mm marjla donma halkasını sağlamak önemlidir.⁹ Buz formasyonu oluştuktan sonra 30 saniye daha işlem devam ettirilmelidir. Devamında 60 saniyeden az olmamak üzere çözülmeye bırakıldıktan sonra ikinci kez tümör çevresinde 5 mm' lik hale oluşturulmalıdır. 2 cm' den büyük veya sınırları düzensiz BCC' de lezyon segmentlere bölünerek her bir segmentin merkezine işlem yapılır. Keratin ısı için zayıf iletken olduğundan hiperkeratozik BCC ve SCC de öncelikle keratinin uzaklaştırılması gerekli donma süresini kısaltır ve daha küratif etki için önerilir. Melanom dışı deri malignitelerinin kriyoterapi ile tedavisinde nüks oranları yüksek olduğundan yaklaşımda dikkatli olunmalı, uygun seçilmiş lezyonlarda bu yöntem uygulanmalı ve daha sık aralıklarla takip edilmelidir.¹

Lentigo Maligna Tedavisi

Lentigo malignada olası invazyon durumu göz önüne alındığında tüm lezyonu histolojik olarak değerlendirememek önemli bir sorun oluşturur.¹¹ Bu nedenle LM lezyonun altın standart tedavisi cerrahi eksizyondur. Fakat ileri yaş, lezyonun konumu veya boyutu itibarıyla cerrahi uygulanamayan hastalarda radyoterapi veya imikimod önerilmekte, kriyoterapi veya lazer tedavileri uygulanmamalıdır.¹²

Kriyoterapi Kontrendikasyonları

Kesin tanı konulmamış ve/veya histopatolojik incelemenin gerektiği şüpheli lezyonlara kriyoterapi yapılmamalıdır.¹³ Melanomda histopatoloji önemli olduğundan yapılmamalıdır.¹³ Rekürren ve/veya yüksek riskli melanom dışı deri tümörlerinde kriyoterapi kontrendikedir. Nevüslere yapılıp tekrarlama durumu yeni oluşan pigment yapısı melanom şüphesi oluşturabileceğinden gereksiz geniş operasyonları önlemek için herhangi bir nevüse kriyoterapi işlemi önerilmez. Özellikle kırılğan yaşlı hastalarda lezyon kaynaklı kontrendike durumların dikkate alınmaması birçok riski beraberinde getirmektedir.

Kriyofibrinojemi, kriyoglobülinemi, multiple myelom gibi soğukun protein yapısında değişikliği yol açtığı durumda kriyoterapi önerilmez.¹⁴ Yine soğuk intoleransı ve soğuk ürtikeri gibi soğukla kötüleşen durumlar rölatif kontrendikasyondur.¹⁴ Raynaud fenomeni gibi soğuğa bağlı vazokonstriksiyonun görüldüğü veya vasküler bozukluğun olduğu alanlara uygulanan kriyoterapi işlemi bu bölgelerde nekroza yol açacağından kontrendikasyon oluşturur.¹ Piyoderma gangrenozum lezyonları travmayla şiddetlenebileceğinden kriyoterapi yapılmamalıdır. Bu ek hastalıkları olan yaşlı bireylerde kriyoterapinin getireceği yük, sağlayacağı olumlu etkilerden fazla olacağından temkinli yaklaşılmalıdır.

Kriyoterapi Komplikasyonları

Kriyoterapi komplikasyonları daha çok agresif uygulama sonrası meydana gelen destrüksiyon ile ilişkilidir. İyileşme süresi; dondurma süresi ve donmanın derinliğine bağlıdır. Ayrıca işlem yapılan vücut bölgesi de iyileşme sürecini etkilemektedir. Benign lezyonlar genellikle 2 ile 4 haftada iyileşirken, malign lezyonların iyileşmesi ise 6 haftaya kadar uzayabilmektedir.¹⁵ Özellikle yaşlı bireylerde deride meydana gelen yapısal ve fizyolojik değişiklikler nedeniyle yara iyileşmesi daha da gecikmektedir. Bu nedenle

yaşlı bireylerde, özellikle cilt kalınlığının belirgin azaldığı göz kapakları, boyun, el sırtı gibi alanlara yaklaşımda daha dikkatli olunmalıdır.¹⁶ Yine yaşlı hastalarda pretibial bölgede de yara iyileşmesi geç olduğundan kriyoterapi önerilmemektedir.¹³

Kriyoterapi sonrası erken dönemde eritem, ödem, vezikül, bül akıntı gibi komplikasyonlar gelişebilir. Eksüda 2 haftaya kadar devam edebilir, bunu eskar oluşumu takip eder. Kriyoterapi uygulanan lezyonların çoğu özel bakım gerektirmezken, kapsamlı kriyoterapi uygulaması sonrası erken dönemde gelişen komplikasyonlar için pansuman önem taşır. Bu açıdan özellikle yaşlı bireylerde kriyoterapi uygulaması öncesi hasta ve/veya bakımı üstlenecek kişi özenle bilgilendirilmelidir.

Kriyoterapi sonrası kanama nadirdir. Fakat agresif uygulama sonrası özellikle antikoagülan kullanan, kanama koagülasyon bozukluğu olan olgularda damar nekrozuna bağlı kanamalar bildirilmiştir.¹⁷ Bu nedenle özellikle yaşlı bireylerde kanamayı kolaylaştıran faktörler sorgulanmalı, lezyon bölgesindeki damar yapısı ve dondurma derinliği dikkatli değerlendirilmelidir.

Subkutan amfizem, intralezyonel kriyoterapi sonrası görülebilen bir komplikasyon olup çoğu zaman kendini sınırlar.¹⁸ Yaşlanmayla atrofik ve fotohasarlı cilt subkutan amfizem için bir risk oluşturmaktadır. Özellikle ülsere lezyonların tedavisi bu durumu kolaylaştırır.

Kriyoterapinin geç dönem komplikasyonları arasında gecikmiş yara iyileşmesi dışında dispigmentasyon, psödoepitelyomatöz hiperplazi, hipertrofik veya deprese skar, kıl foliküllerinde kalıcı hasar sonucu saçlı deri, kaş kirpik, sakal kaybı, dudak ve göz kapaklarının serbest uçlarında retraksiyon, tırnak distrofisi, kıkırdak hasarı ve nöropati yer almaktadır.^{1,14}

Elektrocerrahi

Elektrocerrahi, yüksek frekanslı elektrik akımının dokudan geçirilerek dokuda yarattığı ısı ile etki gösteren işlemler bütünüdür.¹⁹ Dokunun kontrollü yıkımında, kesme ve kanama kontrolünde kullanılır. Akım, voltaj, elektromanyetik dalga formlarındaki farklılıklara bağlı elektrodisekasyon, elektrofulgurasyon, elektrokoagülasyon ve elektrodiseksiyon şeklinde doku üzerinde farklı etkilere sahip elektrocerrahi modaliteleri bulunmaktadır.²⁰ Elektrokoter ise elektrocerrahi yöntemlerinden önce uygulanmış olup elektrik akımının geçirilmesiyle ısıtılan metalin lez-

yonu temas ettirilmesiyile hedef dokuda termal hasar oluşturma işlemidir. Elektrokoter işleminde dokudan elektrik akımı geçmemekte ve elektromanyetik alan oluşmamaktadır. Ayrıca dokudan akım geçmediğinden ısı elektrot aracılığıyla yüzeysel iletilir, derin dokulara yayılmaz. Yüzeysel doku tabakalarının yok edilmesinde uygundur.¹⁹

Elektrocerrahi işlemlerinde elektrik akımı hastaya çeşitli şekillerde verilmektedir. Elektrik akımı monopolar elektrocerrahide tek bir ucu olan aktif elektrotla dokuya iletilmekte ve tüm akım vücuda yayılmaktadır. Bipolar elektrocerrahide ise akım dokuyu kavrayan iki ucu da aktif elektrot olan forseps ile verilmektedir.²¹ Akım bir uçtan diğerine geçerek forseps uçları arasında kavranan dokuya sınırlı kaldığından, vücuda yayılmaz. Elektrocerrahi teknikleri ayrıca monoterminal ve biterminal olarak ikiye ayrılmaktadır. Monoterminal elektrocerrahide hasta vücuduna sadece aktif elektrot temas etmekte ve dağıtıcı elektrot bağlı olmayıp toprak dönüş elektrodu olarak davranmaktadır. Biterminal elektrocerrahide ise biri dağıtıcı olan iki uç kullanılmaktadır.

Elektrocerrahi modalitelerinden elektrodeseikasyon ve elektrofulgurasyon; yüksek voltaj, düşük amper, sönümlü akım kullanarak sadece epidermisi etkileyen yüzeysel lezyonlarının hasarı ve yok edilmesinde kullanılan monoterminal yöntemlerdir.²² Elektrodeseikasyonda aktif elektrot ucu dokuya temas ettirilirken, elektrofulgurasyonda ise elektrot ucu dokunun 1-2 mm üzerinde tutularak havadan kıvılcımla ulaşan akım ile yüzeysel nekroz oluşturulmaktadır. Elektrokogülasyon, orta derecede sönümlenmiş, yüksek amper ve düşük voltajlı akım kullanılarak biterminal yöntemle uygulanır ve derin dokularda nekroz oluşturur, hemostaz sağlar.¹⁹ Elektroseksiyonda sürekli ve yüksek akım biterminal olarak verilerek nekroz fazla oluşmadan buharlaşarak kesme işlemi sağlanabilmektedir.²² Elektrocerrahi yöntemleri bu özellikleri ile benign, premalign ve malign birçok lezyonun tedavisinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır.

Seboreik keratoz, dermatosis papüloza nigra, akrokordon, yüzeysel verruka, aktinik keratoz gibi yüzeysel lezyonlarda elektrodeseikasyon ve elektrofulgurasyon kullanılarak yüzeysel koagülasyon gerçekleştirilir. Düşük güç tercih edilerek pigment değişiklikleri, yoğun kanama, yara enfeksiyonu, skar oluşumu gibi riskler en aza indirgenir.²¹ Özellikle malign lezyonlarda elektrodeseikasyon ile uygulanan küretaj işlemi birlikte optimal etki oluşturmaktadır. Yaşla artış gösteren nonmelanom deri kanserlerin-

den yüzeysel ve nodüler BCC ve in situ SCC tedavisinde kullanılabilir. Özellikle ileri yaş ve cerrahiye tolere edemeyen hastalarda alternatif tedavi seçeneği oluşturmaktadır. Lezyon önce küret ile normal dermis hissedilene kadar kazınır, kırılğan ve kolay ufalanabilir tümör dokusu uzaklaştırılır (20). Sonrasında elektrodeseikasyon işlemi uygulanır. Küretaj sırasında subkutan dokuya ulaşıldıysa, cerrahi eksizyon yöntemine geçilmelidir. Elektrocerrahi uygulamada marjin kontrolü sağlanamadığından cerrahi eksizyona göre lezyonun tamamen yok edilememesi ve nüks riskinin daha yüksek olabileceği unutulmamalıdır. Lezyonun geniş cerrahi marj (2-8 mm) belirlenerek kürete edilmesi başarı şansını arttırmaktadır.^{23,24} Küretaj ve elektrodeseikasyon işlemi skalp, sakal bölgesi, pubis, aksilla gibi terminal kılının olduğu alanlara uygulanmamalıdır. Tümör hücreleri anatomik boşlukları sever, o bölgelere yönelim gösterir. Bu durum nüks olasılığını artırır. Literatürde 118 yayının analiz edildiği bir çalışmada düşük riskli SCC' de küretaj ve elektrodeseikasyon uygulaması ile ortalama %1,7' lik nüks oranı bildirilmiştir.²⁵ Küçük çaplı çalışmalarda özellikle 2 cm' den büyük, kötü diferansiye tiplerde ve kulak yerleşimli SCC' lerde nüks oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır.²⁵ Bazal hücreli karsinomda elektrodeseikasyon ve küretaj işlemi tümörün alt tipine, lezyonun boyutuna ve konumuna göre değişmekle birlikte %88 ile %99 arasında kür sağlayabilmektedir.²⁰ Elektrocerrahi yöntemlerinden bir diğeri elektroseksiyon ile benign lezyonların tıraşlanması, büyük lezyonların küçültülmesi, rinofima revizyonu işlemleri yapılabilmektedir. Bu yöntem kısmi koagülasyon yaparak klasik cerrahiye göre kanamasız eksizyona olanak sağlar.

Geriatrik bireylerde bu yöntemlerin kullanımı özel ihtiyaçlarına ve risklerine uygun olarak dikkatle planlanmalıdır. Bu popülasyonda yaşa bağlı cilt değişiklikleri, lokal anestezi kullanımı, kanama riski, elektromanyetik interferans durumu gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Nüfusun yaşlanması ve teknolojiye gelişmeler nedeniyle kalp pili, implante edilebilir kardiyak defibrilatör (ICD), prostetik metal eklemler ve koklear implantlar gibi cihazların kullanımındaki artış elektrocerrahi öncesi dikkat edilmesi gereken en önemli durumlardandır. Parkinson hastalığı, esansiyel tremor, distoni gibi hareket bozuklukları olan yaşlı hastada kullanılan derin beyin uyarıcıları da elektrocerrahi uygulamasında yine elektromanyetik etkileşim riski oluşturur.²⁶ Elektromanyetik interferansın, kalp pili

veya ICD olan hastada bu cihazlara 8 cm veya daha yakın alanda uygulanan elektrocerrahide olduğu görülmüştür.²⁷ Bu bireylerde umbilicus altındaki elektrocerrahi uygulamalarında risk düşüktür. Umbilikus üzerindeki işlemlerde bu cihazların inaktive edilmesi gerekmektedir.²⁷ Elektrokoter ile elektrik akımı hastadan geçmediğinden implante edilebilir cihazları kullanan geriatrik bireylerde güvenlidir. Ayrıca bipolar yöntemin kullanıldığı elektrocerrahi tekniklerinde akım forseps uçları arasındaki dokuda sınırlı kaldığından bu cihazlarla olası elektromanyetik etkileşim riski düşüktür.¹⁹⁻²²

Cerrahi eksizyon sırasında 2-3 mm' den daha küçük çaplarda damar kanamalarında elektrokoagülasyon yöntemi hemostazı sağlama amaçlı kullanılabilir. Koagülasyon, tedavi elektrotu doğrudan kanayan damara veya kesilen damarı klempe eden hemostat pense dokundurularak sağlanır. Ayrıca bipolar forseps de noktasal kanamalarda etkin olarak kullanılır. Optimal etki için uygulama alanının kuru olması gerekmektedir. Uzun süreli ve fazla güç uygulanması durumunda enerji damar duvarı boyunca yayılarak komşu damar duvarında da hasar oluşup gecikmiş post-operatif ciddi kanamalara yol açabilmektedir. Özellikle ileri yaş ve antikoagülan kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Elektrocerrahi uygulanması ile oluşan derin yaralarda iyileşme süreci 2-4 haftayı bulabilmektedir. Alt ekstremitte için bu süre daha uzundur. Bu süreçte yara üzerine günde bir veya iki kez antibiyotikli pomad kullanılmalı ve kuru veya nemli örtü uygulanmalıdır. İşlem sonrası uygun yara bakımı hastaya ve/veya bakımda destek sağlayacak kişiye özenle aktarılmalıdır. Elektrocerrahide elektrot yoluyla mikroorganizmalar cerrahi alana geçerek enfeksiyona ve yara yerinin geç iyileşmesine neden olabilmektedir. Bu durum özellikle kırılğan geriatrik hastada ciddi sistemik komplikasyonlara yol açabilmektedir.

Elektrocerrahi işlemleri sırasında ortamda alkol, oksijen veya bağırsak gazları (metan) bulunması durumunda patlama riski söz konusudur. İşlem yapılacak alanın alkol yerine iyod, klorheksidin ile temizlenmesi önerilir. Bağırsak gazları çok kolay alev alabildiğinden perianal bölgede çalışırken dikkatli olunmalıdır. Dağıtıcı elektrot ile uygun temas olmaması durumunda yanık oluşumu gelişebilecek diğer komplikasyonlardandır. Yüzeysel sinir ve tendon yakınında işlem yaparken bu yapılara zarar verilmesi için dikkatli olunmalıdır. Elektrocerrahi uygulamasında oluşan duman oküler ve üst solunum yolu irritasyonu yapabilmektedir. Verrükalara uygulan-

ması sırasında aerosol oluşumuyla viral enfeksiyon yayılabilmekte ve nazofarengeal verrü ve laringeal papillomatozis görülebilmektedir. Mümkünse yüksek filtrasyonlu maskelerin takılması, duman tahliye sistemlerinin kullanımı bu komplikasyonların önüne geçilmesi açısından önem taşır.

Sonuç

Kriyoterapi ve elektrocerrahi uygulamaları özellikle cerrahiye tolere edemeyecek geriatrik bireyler için etkili alternatif tedavi seçeneği oluşturmaktadır. Uygun tedavi seçiminde bireysel yaklaşım önem taşımaktadır. Etkili tedavi yöntemleri olmasının yanında gelişebilecek komplikasyonlar açısından özenle uygulanmalı, dikkatli olunmalıdır. Tedavi sonrası takip süreci hasta bazında en uygun şekilde planlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Prohaska J, Jan AH. Cryotherapy in Dermatology. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 15, 2023.
2. Kuflik EG. Cryosurgery updated. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(6):925-946.
3. Sabel MS. Cryo-immunology: a review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses. *Cryobiology*. 2009;58(1):1-11.
4. Guidelines of care for cryosurgery. American Academy of Dermatology Committee on Guidelines of Care. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(4):648-653.
5. Hoffmann NE, Bischof JC. Cryosurgery of normal and tumor tissue in the dorsal skin flap chamber: Part I--thermal response. *J Biomech Eng*. 2001;123(4):301-309.
6. Arisi M, Guasco Pisani E, Calzavara-Pinton P, Zane C. Cryotherapy for Actinic Keratosis: Basic Principles and Literature Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:357-365. Published 2022 Mar 5.
7. Kuflik EG. Cryosurgery for cutaneous malignancy. An update. *Dermatol Surg*. 1997;23(11):1081-1087.
8. Zouboulis CC. Cryosurgery in dermatology. *Eur J Dermatol*. 1998;8(7):466-474.
9. Martinez JC, Otley CC. The management of melanoma and nonmelanoma skin cancer: a review for the primary care physician. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(12):1253-1265.
10. Kuijpers DI, Thissen MR, Berretty PJ, et al. Surgical excision versus curettage plus cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2007;33(5):579-587.
11. Hazan C, Dusza SW, Delgado R, et al. Staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: A retrospective analysis of 117 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):142-148.
12. Robinson M, Primiero C, Guitera P, et al. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Lentigo Maligna. *Dermatology*. 2020;236(2):111-116.
13. Andrews MD. Cryosurgery for common skin conditions. *Am Fam Physician*. 2004;69(10):2365-2372.

14. Cook DK, Georgouras K. Complications of cutaneous cryotherapy. *Med J Aust.* 1994;161(3):210-213.
15. Swann MH, Taylor TA. Practical cryotherapy for skin disease. *Mo Med.* 2007;104(6):509-512.
16. Goldberg LH, Kaplan B, Vergilis-Kalner I, Landau J. Liquid nitrogen: temperature control in the treatment of actinic keratosis. *Dermatol Surg.* 2010;36(12):1956-1961.
17. Elton RF. Complications of cutaneous cryosurgery. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8(4):513-519.
18. Falay Gür T, Savaş Erdoğan S, Kara C, Ertekin SS. Subcutaneous emphysema after intralesional cryotherapy: An unusual complication. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(2):850-852. doi:10.1111/jocd.14159
19. Taheri A, Mansoori P, Sandoval LF, et al. Electrosurgery: part I. Basics and principles. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(4):591.e1-591.e14.
20. Eginli A, Haidari W, Farhangian M, Williford PM. Electrosurgery in dermatology. *Clin Dermatol.* 2021;39(4):573-579.
21. Taheri A, Mansoori P, Sandoval LF, et al. Electrosurgery: part II. Technology, applications, and safety of electrosurgical devices. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(4):607.e1-607.e12.
22. Bolotin D, Alam M. Electrosurgery. In: Robinson JK, Hanke CW, Siegel DM, Fratila A, eds. *Surgery of the Skin: Procedural Dermatology.* 3rd ed. New York, NY: Elsevier; 2015:134-149.
23. Blixt E, Nelsen D, Stratman E. Recurrence rates of aggressive histologic types of basal cell carcinoma after treatment with electrodesiccation and curettage alone. *Dermatol Surg.* 2013;39(5):719-725.
24. Work Group; Invited Reviewers, Kim JYS, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):560-578.
25. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, Leonardi-Bee J. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ.* 2013;347:f6153. Published 2013 Nov 4.
26. Weaver J, Kim SJ, Lee MH, Torres A. Cutaneous electrosurgery in a patient with a deep brain stimulator [published correction appears in *Dermatol Surg* 1999 Oct;25(10):829]. *Dermatol Surg.* 1999;25(5):415-417.
27. Crossley GH, Poole JE, Rozner MA, et al. The Heart Rhythm Society (HRS)/American Society of Anesthesiologists (ASA) Expert Consensus Statement on the perioperative management of patients with implantable defibrillators, pacemakers and arrhythmia monitors: facilities and patient management this document was developed as a joint project with the American Society of Anesthesiologists (ASA), and in collaboration with the American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). *Heart Rhythm.* 2011;8(7):1114-1154.

Dermatocerrahi

Sibel Yıldız, Selami Aykut Temiz

Özet

Geriatrik bireylerde dermatocerrahi de, cilt sorunlarını cerrahi olarak tedavi ederken yaşa bağlı birçok faktör cerrahi tedavi yönetiminde zorluklara yol açabilmektedir. Preoperatif değerlendirme cerrahi riskleri belirleyerek tedavi seçiminde yol gösterir. Yaşlı bireyler çoğu zaman standart cerrahi yöntemlerini tolere edebilir. Fakat kırılğan yaşlı bireylerde elektrodisekasyon ve küretaj, kriyocerrahi, enerji bazlı cihazlar, radyoterapi, topikal tedaviler, intralezyonel kemoterapötikler gibi cerrahi dışı yöntemlerle tedavi ile hastalıklarını kontrol altına almak bütüncül yaklaşım açısından daha verimlidir. Fakat bu tedavilerin de oluşturabileceği yükler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle geriatrik bireylerde tedavi seçiminde kişiye özgü yaklaşım en başarılı sonucu elde etmek için önemlidir.

Geriatrik Dermatoterrahi

Geriatrik dermatocerrahi, yaşlı bireylerde dermatolojik sorunların cerrahi tedavisini içeren bir tıp alanıdır. Dermatoterrahi; tanı, tedavi, kozmetik ve estetik nedenlerle yapılan tüm cerrahi işlemleri kapsar. Beklenen yaşam süresinin uzaması, yaş ile artan benign ve malign cilt lezyon sıklığı, kozmetik beklenti dermatocerrahi için başvuran hasta sayısında artışa yol açmaktadır. Geriatrik popülasyonda yaşa bağlı cilt değişikliklerini dikkate alarak uygun cerrahi yaklaşım gerekmektedir. Yaşlı bireylerde kırılğanlık,

kognitif yetersizlik, komorbiditeler, polifarmasi cerrahi tedavi ve yönetiminde birtakım zorluklara yol açabilmektedir.¹

Geriatrik 8 (G8) ve Karnofsky Performans Skalası (KPS) gibi değerlendirme araçları, yaşlı hastaların genel sağlık durumunu ve cerrahi risklerini belirlemede kullanılır. Geriatrik dermatolojik cerrahide özellikle malignite tedavi planında kırılğanlığı değerlendirmede kullanılabilen hızlı ve etkili tarama ölçekleridir. Kırılğanlık, yaşlanma sürecine bağlı olarak ortaya çıkan kişinin fiziksel ve fonksiyonel rezervlerinin azaldığı, çeşitli stres faktörlerine daha hassas hale geldiği durumu ifade eder.¹ Kırılğanlığın 65 yaş ve üzeri bireylerin yaklaşık %10- 25' inde olduğu tahmin edilmektedir.² Klinisyen, bu tarama araçları ile poliklinik şartlarında yaşlı hastaların kırılğanlık ve genel sağlık durumunu değerlendirerek invaziv tedavi prosedürlerini tolere etme yeteneğini belirler. Tedavi morbiditesinin tedavi yararını geçeceği düşünülen durumlarda hastalarda altın standart yöntem olan cerrahi tedaviden uzaklaşarak minimal invaziv tedavi yöntemleri kullanılabilir. Fakat bazen kırılğan bireylerde tedavi sürekliliği ve yara bakımının uzun süreli olması, tedavinin oluşturduğu yük nedeniyle daha az invaziv tedaviler zorluk oluşturabilmektedir. Bu durumda tek seans küratif tedavi tercih edilerek etkili bir tedavi olup hastanın yaşam kalitesini artırabilir. Yaşlı ve düşük fonksiyonlu bireylerde tedavi seçeneklerinin dikkatlice değerlendirilmesi ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşım sağlık sonuçlarını optimize etmek için önem taşımaktadır.^{3,4}

Kırılgan yaşlı hastalarda dermatolojik cerrahi komplikasyonları ile ilgili veriler literatürde sınırlıdır.^{5, 6, 7, 8, 9, 10} Ancak mevcut veriler herhangi bir cerrahi müdahale sonrası komplikasyon riskinin yüksek olduğunu göstermektedir. Kanama, post-operatif bakım gibi tedavi yükü, artan mortalite, enfeksiyon, gecikmiş iyileşme, fonksiyonel gerileme bu komplikasyonlar içinde yer alır. Bu riskleri, kapsamlı pre-operatif değerlendirmeler, bireyselleştirilmiş tedavi planları ve uygun yönetim stratejileri ile ele almak, bu hassas popülasyonda en iyi sonuçları alabilmek için esastır.

Geriatrik dermatolojik cerrahide, cerrahiye hazırlık süreci bireylerin genel sağlık durumunu değerlendirme, riskleri değerlendirme ve tedavi planını optimize etme aşamalarını içerir. Yaşlı ve riskli hastalarda hastanın güvenliği ve sonuçların başarısını artırmak için cerrahi işlemlerin acil destek donanımın yeterli olduğu koşullarda yapılması gereklidir.

Öncelikle bireyin tıbbi özgeçmiş, eşlik eden kronik hastalıkları, kullandığı ilaçları, fonksiyonel durumu, bilişsel ve psikolojik durumu değerlendirilerek kapsamlı medikal muayene yapılmalıdır. Cerrahi sonrası komplikasyon riskini artıracak faktörler belirlenmelidir. Yaşlı hastalarda mevcut sistemik hastalıklar cerrahi ve anestezinin güvenliğini ve etkinliğini etkileyebilir.¹¹ Dermatolojik cerrahi işlemler genellikle küçük ve minimal invaziv işlemler olduğu için, çoğu durumda kan testlerine ihtiyaç duyulmamaktadır. Fakat eksizyonel biyopsi, geniş eksizyon, Mohs mikrografik cerrahi, lokal flep ve greft gerektiren zaman alıcı işlemlerde yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda, kanama ve koagülasyon bozuklukları durumunda, antikoagülan kullanımı durumunda kan tetkiki istenmelidir. Hemogram, glukoz, üre, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı, karaciğer enzim düzeyleri, elektrolitler, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, INR değeri, akciğer grafisi, elektrokardiyografi tetkikleri yapılmalıdır. Bu tetkiklerin yapılması sistem değerlendirmesine olanak sağlayarak etkili bir anestezi ve cerrahi planının oluşturulmasına yardımcı olur.¹²

Preoperatif Değerlendirme

Antikoagülan veya Antiagregan Kullanımı

Atriyal fibrilasyon, inme nedeniyle kullanılan aspirin, warfarin, klopidogrel, tiklopidin, heparin, enokso-parin gibi kan sulandırıcılar gelişebilecek trombotik kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar nedeniyle perioperatif ani olarak sonlanmalıdır.¹³ Bu ilaçlar

cerrahi sırasında özellikle 67 yaş üstünde kanama riskinde artış ve operasyon süresinin uzamasına yol açabilir. Dermatocerrahi işlemlerinde bu ilaçların kullanımının devam etmesinin hayatı tehdit edici komplikasyonlara yol açtığı ile ilgili veriler nadirdir. Ciddi kanama riski düşük olup bu ilaçların tıbbi olarak kullanımını gerektiren durumlar daha büyük risk doğurmaktadır.¹⁴ Kanamayı artıran E vitamini, balık yağı, ginkgo ve ginseng gibi takviyeler ve hastalık öyküsü olmayıp profilaktik aspirin kullananlarda aspirin cerrahi öncesi güvenle kesilebilir.^{15,16} Aspirin kullanımı küçük dermatolojik cerrahilerde genellikle olumsuz bir etkiye yol açmaz.¹⁷ Geniş kapsamlı deri cerrahilerinde hemorajik komplikasyonları önlemek için aspirin ve klopidogrel trombosit fonksiyonunu geri dönüşsüz bozduğundan 7-10 gün önce kesilmelidir. Ayrıca kronik lenfositik lösemi tedavisinde kullanılan bruton tirozin kinaz inhibitörü olan ibrutinin platelet agregasyonunu inhibe ettiğinden işlemden 7 gün önce kesilmesi kanama riskini azaltır.¹⁸ Yine warfarin kullanımında gelişebilecek kanama riskinin önüne geçilmesi için işlemden 2-3 gün önce INR seviyesinin bakılması cerrahi güvenliğini sağlamak için önemlidir. 3,5 altındaki INR seviyelerinde işlemin ilaç kesilmeden yapılabilmesi mümkünken, 3,5 üstünde olması durumunda 4-5 gün önceden kesilip 3,5 altına düşünce cerrahi işlem yapılmalıdır. Cerrahi sonrası bu ilaçları kullanan hastalarda baskılı pansuman yapılması önemlidir.

Anksiyolitik Tedavi

Anksiyete, yaşlı bireylerde hipertansiyon, taşikardi ve senkop gibi kardiyovasküler morbiditelere yol açabilmektedir. Benzodiazepinler, gama aminobütirik asidi artırarak anksiyolitik etki sağlar. Ayaktan kutanöz cerrahide preoperatif tek doz benzodiazepin uygulanması cerrahi stresi ve ağrıyı azaltarak hasta uyumunu artırır. Yaşlı popülasyonda hepatik ve renal fonksiyon yaşla azalmakta ve benzodiazepin duyarlılığı artmaktadır (19). Bu bireylerde midazolam gibi kısa etkili benzodiazepinler daha güvenli olup işlemden yaklaşık 20 dk önce 5-10 mg oral midazolam alınması anksiyeteyi azaltmada etkindir. Geçici hipoksemi benzodiazepinlerin en sık görülen yan etkisi olup gelişmesi durumunda puls oksimetre ile hastanın takibi ve oksijen verilmesi gerekmektedir.²⁰

Yaşlı hastalarda bilişsel davranışsal terapi, psikolojik destek, gevşeme egzersizleri, müzik terapisi anksiyeteyi azaltmada etkili olabilen non-farmakolojik tedavi seçenekleridir.^{21,22} Hastanın prosedür ve

süreç hakkında detaylı bilgilendirilmesi preoperatif korku ve endişeyi azaltmaktadır.

İlaç Etkileşimleri

Yaşlı bireylerde yaşa bağlı gelişen ilaç etkisinde farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler, çoklu ilaç kullanımı, çoklu ek hastalıkların varlığı, vücut kompozisyonunda değişme nedeniyle ilaç etkileşiminde ve toksisitesinde artış meydana gelebilmektedir.

Yaşa bağlı splanknik kan akımında azalma nedeniyle ilaçların eliminasyonu azalmaktadır. Yaşlanmayla karaciğer kan akımının bozulması ile karaciğerde Faz I (oksidasyon, hidroksilasyon, indirgeme ve alkilasyon) metabolizması etkilenir, ilaçların biyotransformasyonu azalır.²³ Bundan dolayı warfarin, benzodiazepinlerin eliminasyonu yaşla azalır. Ayrıca lidokain gibi amid anestetiklerin de karaciğerde metabolizasyonu bozulmakta, ilacın etkilerine daha duyarlı hale gelmektedir. Fakat faz II (glukuronidasyon, konjugasyon ve asetilasyon) metabolizma aşamaları yaşla etkilenmez. Anksiyolitik seçiminde ilaç etkileşiminden, benzodiazepinlerin yan etki ve toksisitesinden sakınma durumunda lorazepam büyük oranda glukuronidasyon yoluyla elimine edildiğinden tercih edilebilir.²⁴ Perioperatif dönemde kullanılacak antibiyotiklerden tetrasiklinler, dioksik düzeyini artırarak toksisiteye yol açabilmektedir.²⁵

Yaşlanma ve hipertansiyon, diyabet gibi komorbid durumlarla böbrek fonksiyonlarının gerilemesi, ilaçların atılımı negatif etkiler. Renal yolla atılan sefalosporinler, florokinolonlar, metranidazol gibi antibiyotiklerin preoperatif dönemde kullanımı warfarin kullanan hastada düzeylerini artırarak kanama açısından risk oluşturabilir.²⁵

Yaşlı hastalarda perioperatif dönemde anksiyolitik etkileri nedeniyle kullanılan benzodiazepinlerin opioidler ile kullanımı sinerjistik etki yaparak sedasyon ve merkezi sinir sistemi depresyonunu riskini artırmaktadır. Bu durum dermatolojik cerrahi öncesi dikkat edilmesi gereken bir diğer husustur.

Ek Durumlar

Kardiyak Hastalık

Kalp hastalığı, cerrahi işlemler sırasında komplikasyon riskini artırabilir. Dermatolojik cerrahide özellikle elektrocerrahi ve anestetik kullanımı açısından

kardiyak hastalık önem taşır. Kalp pili olan hastalarda kalp ritmini bozabilmeleri açısından elektrokoter dışı cerrahi yöntemleri tercih edilmelidir.²⁶ Dermatolojik cerrahide kullanılan lokal anestetik dozları genellikle düşük olup damar içine verilmediği sürece toksisite gelişme durumu oldukça nadirdir. Fizyolojik yaşlanma ve komorbiditeler lokal anestetiklerin farmakokinetiği ve farmakodinamiğini etkiler.²⁷ Lokal anestetik sistemik toksisite durumu; merkezi sinir sistemi depresyonu, kalp yetmezliği ve kalp durmasıyla sonuçlanabilmektedir.²⁸ Literatürde lokal anesteziye eklenen farklı konsantrasyonlardaki epinefrinin, ilaca duyarlılığın değişmesine ve bazı bireylerde çarpıntı ve anksiyeteye yol açtığı bildirilmektedir. Bupivakain kardiyotoksik olup yaşa bağlı kardiyak değişiklikler ve mevcut kardiyak hastalık bu riski artırır. Kardiyak hastalığı olan yaşlı hastada dikkatli kullanılmalıdır.²⁹ Dermatolojik cerrahi işlemlerinde stabil kardiyak hastalığı olanlarda epinefrinli lokal anestezi uygulanabilmekte fakat mümkün olduğunca epinefrinin en düşük etkili konsantrasyonda kullanılması önerilmektedir (30). Dermatocerrahi prosedürleri düşük riskli kardiyak risk kategorisinde yer alır. Eğer hasta koroner arter bypass greftleme (CABG) veya anjiyoplasti ve stent yerleştirme gibi büyük kardiyak işlemler geçirmiş ve asemptomatikse ve son bir yıl içinde normal sonuçlar veren kardiyak testler mevcutsa bu hastalarda ek kardiyak değerlendirmeler genellikle gereksizdir. Böylece cerrahinin planlanmasında zaman ve kaynak tasarrufu sağlanmış olur.³¹

Hipertansiyon

Hipertansiyon yaşlı popülasyonda yaygın olup cerrahi sırasında ve sonrasında kanama ve hematom riskini artırabilmesi açısından önemlidir. Yetersiz kan dolaşımı ve sürekli yüksek basınç cerrahi bölgesinde yara iyileşmesini olumsuz etkileyerek geciktirebilmekte, komplikasyon riskini artırabilmektedir. Ayrıca yüksek intravasküler basınç, greft ve fleplere yeterli kan akışını engelleyerek düzgün bir şekilde iyileşmesini engelleyebilir. Bu durum, greft ve fleplerin bozulmasına, enfeksiyonlara veya kötü kozmetik sonuçlara yol açabilir. Kontrol altında hipertansiyonu olan hastada sistolik kan basıncının 180 mm Hg, diastolik kan basıncının 100 mm Hg altında olması durumunda dermatolojik cerrahinin yapılabileceği ve kardiyovasküler komplikasyon riskinin minimum olduğu bildirilmektedir.³²

Diyabet

Yaşlı bireylerde sıklığı artan tip II diyabetes mellitus, dermatolojik cerrahi sonrası yara yeri enfeksiyonu açısından bağımsız bir risk faktörünü oluşturmaktadır. Özellikle yara yeri enfeksiyonu açısından diğer risk faktörlerinin bulunması durumunda antibiyotik profilaksisi gerektirebilmektedir.³³ Yüksek kan glukoz seviyeleri iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilir, yara iyileşmesi daha yavaş olabilmektedir. Ayrıca diyabetli kişilerde hipertrofik skar gelişim riski daha yüksektir. Diyabetin neden olduğu anjiyopati greft ve flep başarısızlığını artırmaktadır.³⁴

Hepatik Disfonksiyon

Şiddetli karaciğer hastalığı olan yaşlı bireylerde protein sentezindeki azalma yara iyileşmesinde bozulmaya yol açar. Ayrıca hemostatik parametrelerde değişikliklere yol açarak kanama ve tromboza yatkınlık görülebilmektedir. Yaşlanmayla karaciğer yapı ve fonksiyonunda meydana gelen değişiklikler yanında eşlik eden şiddetli disfonksiyon veya yetmezlik varlığında ilaç toksisitesi ve ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olunmalıdır.

Renal Disfonksiyon

Yaşla birlikte renal klirensdeki azalmanın yanı sıra böbrek yetmezliği durumu böbrek tarafından metabolize edilen ilaçların dolaşımdaki dozlarını etkiler. Toksikite gelişimini önlemek için perioperatif dönemde böbrekten itraht edilen narkotik analjezikler, lokal anestezipler ve antibiyotiklerin doz ayarlanmasına dikkat edilmelidir.

Nörolojik Disfonksiyon

Yaşla birlikte birçok karmaşık biyolojik, genetik ve çevresel faktörün bir araya gelmesiyle bilişsel fonksiyonlarda azalma görülür. Bu normal durumun patolojik süreçlerden ayırt edilmesi gerekir. Bilişsel kapasite hastanın düşünme, anlama, karar verme ve yönlendirme yeteneğini ifade eder. Yaşlılarda bilişsel kapasitenin operasyon öncesi, sırası ve sonrasındaki önemi büyüktür. Yaşlılarda bilişsel kapasiteyi değerlendirmek ve yönetmek, cerrahi sonuçları ve genel hasta güvenliğini etkileyebilir. Nörolojik fonksiyondaki bozulmalar perioperatif dönemde daha belirgin hale gelebilir. Yaşlı hastalarda cerrahi, preoperatif dönemde anksiyete ve duygusal dalgalanmalara yol açabilmektedir.³¹ Operasyon öncesi kognitif testler ve değerlendirmeler, hastanın bilişsel durumunu an-

lamaya yardımcı olabilir. Geriatrik hastalar azalmış bilişsel fonksiyonlar nedeniyle onam vermede zorluk yaşayabilirler. Bu durum hasta ve yakınları için özel yaklaşım gerektirir. Operasyon sırasında hastanın bilişsel durumuna uygun bir ortam sağlamak önemlidir. Gürültüyü azaltmak, rahatlatıcı müzik hastanın stresini azaltabilir. Bilişsel durum değerlendirmesi ayrıca postoperatif dönemde uygun yara bakımı, düzenli takip, destek yönetimi açısından hastanın bakım planını kişiselleştirerek, iyileşme sürecini optimize etmek ve olası komplikasyonları en aza indirmek için kritik öneme sahiptir.

Profilaksi

Baş-boyun bölgesi, ayaklar, dudaklar, kulaklar ve burun gibi periferik bölgeler postoperatif enfeksiyon riski açısından yüksek riskli alanlardır.³⁵ Bunun yanında aksilla veya inguinal bölge gibi kontamine alanlar, enflame veya enfekte deri alanları, ülsere deri lezyonlarında yapılan işlemler, greft veya flep gerektiren cerrahi durumlarda operasyon öncesi antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. İleri yaş, diyabet, periferik arter hastalığı, ciddi venöz yetmezlik ve yaşla artan diğer durumlar cerrahi alan enfeksiyon riskini artırır.³⁵ Geriatrik bireylerde kullanılan bazı protezler antibiyotik profilaksisi gerektirmektedir. Özellikle son 2 yıl içinde eklem protezi operasyonu olan yaşlı hastalarda alt ekstremitede yapılan cerrahi girişimlerde hematojen eklem enfeksiyonlarının önlenmesi için antibiyotik verilmelidir (36). Enfektif endokardit geçirme öyküsü olan, prostetik kapak replasmanı olan, son 6 ay içinde kapak onarımı geçiren hastalar, kapak fonksiyon bozukluğu olan kalp transplantlı hastalar enfektif endokardit açısından yüksek riskli olup bu olguların oral/nazal mukoza veya enfekte doku cerrahi işlemlerinde preoperatif antibiyotik profilaksisi gerekmektedir.³⁷

Tedavi Seçimi

Geriatrik hastalarda cerrahi müdahalenin gerekliliği tartışmalıdır. Bu durum hastanın genel sağlık durumu, yaşam kalitesi, cerrahi müdahalenin riskleri ve potansiyel faydaları göz önünde bulundurularak dikkatle değerlendirilmelidir. Yaşla artış gösteren cilt malignitelerinin tedavisinde altın standart cerrahidir. Ancak sağlık durumu zayıf geriatrik bireylerde cerrahi işlemlerin getirdiği riskler daha fazla olduğundan bu durum cerrahiye zor karar haline getirir. Bu bireylerde cerrahiye alternatif diğer tedavi seçenekleri tercih edilebilir.

Cerrahi Tedavi

Geriatrik yaş grubunda cilt malignitelerinden özellikle bazal hücreli karsinom (BCC) ve skuamöz hücreli karsinom (SCC) yaygın olarak görülür. Cerrahi eksizyon ve Mohs mikroskopik cerrahi (MMC) melanom, melanom dışı cilt malignitelerin tedavisinde yüksek başarı oranlarına sahip olup kür sağlayabilmektedir. Tek seferlik işlem olması, nüks oranlarının düşük olması hasta memnuniyeti ve yaşam kalitesini artırması açısından geriatrik hasta için tercih edilebilirliği artırmaktadır. Özellikle invaziv veya nodal metastaz riski taşıyan SCC ve agresif BCC alt tipleri (morfeiform, mikronodüler, infiltratif) cerrahi tedavi edilmelidir.³⁸ Yüksek riskli deri kanserlerinde, özellikle baş-boyun-el-ayak gibi kozmetik hassas bölgelerde yer alan bu lezyonlarda doku korunmasını maksimuma çıkaran, yüksek fonksiyonellik sağlayan, komplikasyon oranı düşük Mohs mikroskopik cerrahi altın standart tedavi seçeneğini oluşturur. Nüksü en aza indirgeyerek nüks durumunun getireceği morbiditeyi engeller. Fakat maliyet ve deneyimli ekibe ihtiyaç duyulmaları dezavantajlarıdır.

Aktif İzlem

Cerrahiden çekinen hastalarda, tedavi sürecinin gecikmesi konusunda literatürde tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır. Keratinosit karsinomlarında (BCC ve SCC) tedavi gecikmesi, lezyonun alt tipine bağlı olmakla birlikte cerrahi boyut defektini etkilemektedir.³⁹ Kısa süreli gecikmeler (1 yıl kadar) genellikle minimal defekt artışı ile sonuçlanır, bu da aktif izleme veya alternatif tedavilerin değerlendirilmesine olanak tanır. Ancak daha uzun süreli gecikmeler daha büyük tümörlere ve daha kapsamlı cerrahi müdahalelere yol açabilir. İleri yaş bireylerde cerrahinin doğuracağı morbiditelerin getireceği faydadan daha yüksek olduğu düşünülen durumlarda ilk planda cerrahi müdahalede bulunulmayabilir. Bu yaklaşım özellikle kırılğan geriatrik bireylerde asemptomatik, yavaş seyreden, agresif olmayan BCC' de tercih edilebilir.⁴⁰ Bu sayede, cerrahi müdahaleden kaynaklanabilecek riskler en aza indirilirken, hastaların genel yaşam kalitesi korunabilir. Aktif izleme sürecinde tümörün büyüme hızı, semptomların ciddiyeti, hastanın genel durumu dikkate alınarak gerekli değerlendirmeler yapılır. Eğer tümörde belirgin bir büyüme veya yeni semptomlar tespit edilirse, tedavi seçenekleri derhal gözden geçirilmeli ve hastaya uygun tedavi seçenekleri sunulmalıdır. Bu yaklaşım,

hem hastalığın kontrol altında tutulmasını sağlar hem de gereksiz müdahalelerden kaçınılmasına yardımcı olur. Fakat aktif izleme, tümörün kontrolsüz bir şekilde ilerlemesinin ve potansiyel olarak daha ciddi komplikasyonların önüne geçmek için yeterli olmayabildiğinden kırılğan olmayan sağlıklı bireyde tercih edilmesi uygun değildir.⁴¹

Diğer Yöntemler

Fonksiyonel veya kozmetik kaybın gözlemlenebileceği bölgelerde bulunan lezyonlar ile cerrahinin uygulanmadığı bireylerde diğer yöntemlere başvurulur. Alternatif prosedürel müdahaleler, cerrahi müdahalelere kıyasla çeşitli avantajlar ve dezavantajlar sunar. Elektrodisekasyon ve küretaj, kriyocerrahi, lazer tedavileri, intralezyonel kemoterapi bu tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

Elektrodisekasyon ve küretaj, küçük ve yüzeysel lezyonlarda uygulanabilir. Güvenilir marjin kontrolü sağlayamaması dezavantajı olup özellikle rekürren ve yüksek riskli tümörlerde tercih edilmemelidir. Kolay tolere edilebilmesinin yanı sıra yaşlı hastada işlem sonrası yara bakımı yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir.⁴²

Kriyocerrahi; iyi sınırlı, küçük, düşük riskli non-melanom deri kanserlerinde tedavide uygulanabilecek bir diğer yöntemdir. Özellikle cerrahi kontrendikasyonu olan, invaziv işlemleri tolere edemeyen yaşlı hastalarda hızlı ve ayaktan tedavi edilebilirliği, anestezi gerektirmemesi, güzel estetik sonuçlar sağlaması nedeniyle tercih edilebilir. Yaşlı bireylerde iyileşme süreci biraz daha uzun olabildiğinden hasta ve/veya bakımı üstlenecek kişi yara bakımı ve takibi açısından bilgilendirilmelidir. Ayrıca yaşlı bireylerde çevre doku hasarı açısından da daha dikkatli olunmalıdır.

Intralezyonel kemoterapötikler, keratoakantom ve SCC gibi tümörlerde tek başına kullanılabilen gibi neoadjuvan olarak preoperatif tümör boyutunu küçültmek ve böylelikle daha basit cerrahi yaklaşımı elde etmek amacıyla kullanılabilir (43). Metotreksat, 5-florourasil, interferon alfa, bleomisin etkili kemoterapötiklerdir. Literatürde diyaliz bağımlı hastalarda intralezyonel metotreksat uygulaması ile pansitopeni gelişmiş olgular yer almakta, bu açıdan özellikle yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır.⁴⁴

Lazerler ablatif ve ablatif olmayan mekanizmalarla etki ederek tümör bileşenlerini hedef alır. Özellikle karbondioksit (CO2) ve ND:Yag lazer düşük riskli BCC tedavisinde etkili bulunmuş olup geriatrik hastada konforlu bir tedavi seçeneği sunar.⁴⁵

Radyasyon Tedavisi

Cerrahi tedavinin uygun olmadığı yaşlı hastalarda, inoperabl büyük BCC ve SCC tedavisinde kullanılabilir. Doku koruyucu ve noninvaziv bir yöntem olması önemli avantaj oluşturur. Fakat kür oranları düşüktür. Cerrahi tedaviye göre estetik sonuçları genellikle daha kötü olup eritem, ödem, ülserasyon, radyonekroz, kronik dermatit, radyasyon ilişkili maligniteler olası yan etkileridir.

Topikal tedaviler, topikal olarak kullanılabilen 5- florourasil ve imikimod, yüzeysel ve erken evre cilt malignitelerinde etkili ve kozmetik açıdan tatmin edici bir seçenek sunar. Her ikisi de aktinik keratoz ve yüzeysel BCC için onaylı olup in situ SCC ve lenti-go maligna tedavisinde endikasyon dışı kullanılmaktadır. Yaşla artış gösteren bu lezyonların tedavisinde topikal tedavi seçeneği, geriatrik hastada agresif tedavi yöntemlerinden kaçınarak tolere edilebilir tedavi imkanı sağlar. Kaşıntı, yanma, eritem, ödem, ağrı, erozyon, irritasyon gibi lokal reaksiyonlar özellikle geriatrik bireyler için kullanımı kısıtlayabilmekte, bu açıdan hasta ve/veya bakımını üstlenen kişinin özenle bilgilendirilmesi gerekmektedir. Yine nüks oranlarının yüksek olması, uzun süreç gerektiren bir tedavi olması özellikle yaşlı hastada dezavantaj oluşturmaktadır.³⁸

Sonuç olarak, geriatrik dermatocerrahide yaşlı hastaların genel sağlık durumu, kırılabilirliği, cerrahi toleransı ve tedavi hedefleri dikkate alınarak cerrahi müdahale kararı verilmelidir. Bu süreçte öncelikle cerrahi dışı veya minimal invaziv yaklaşımlar tercih edilebilir. Ancak hastanın güvenliği ve tedavi sonuçlarının başarısını en üst düzeye çıkarmak için bireyselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturulması esastır.

Kaynaklar

- Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med.* 2011;27(1):1-15.
- Garcovich S, Colloca G, Sollena P, et al. Skin Cancer Epidemics in the Elderly as An Emerging Issue in Geriatric Oncology. *Aging Dis.* 2017;8(5):643-661. Published 2017 Oct 1.
- vMaisei-Campbell A, Lin KA, Ibrahim SA, et al. Nonmelanoma Skin Cancer in Patients Older Than Age 85 Years Presenting for Mohs Surgery: A Prospective, Multicenter Cohort Study. *JAMA Dermatol.* 2022;158(7):770-778.
- Drew BA, Karia PS, Mora AN, Liang CA, Schmults CD. Treatment Patterns, Outcomes, and Patient Satisfaction of Primary Epidermally Limited Nonmelanoma Skin Cancer. *Dermatol Surg.* 2017;43(12):1423-1430.
- Pascual JC, Belinchón I, Ramos JM. Cutaneous surgery complications in individuals aged 80 and older versus younger than 80 after excision of nonmelanoma skin cancer. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(1):188-190.
- Paradela S, Pita-Fernández S, Peña C, et al. Complications of ambulatory major dermatological surgery in patients older than 85 years. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(10):1207-1213.
- de Vries J, Heirman AN, Bras L, et al. Geriatric assessment of patients treated for cutaneous head and neck malignancies in a tertiary referral center: Predictors of postoperative complications. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(1):123-130.
- van Winden MEC, Bronkhorst EM, Visch MB, et al. Predictors of surgical treatment burden, outcomes, and overall survival in older adults with basal cell carcinoma: Results from the prospective, multicenter BATOA cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(5):1010-1019.
- MacFarlane DF, Pustelny BL, Goldberg LH. An assessment of the suitability of Mohs micrographic surgery in patients aged 90 years and older. *Dermatol Surg.* 1997;23(5):389-393.
- Dhiwakar M, Khan NA, McClymont LG. Surgery for head and neck skin tumors in the elderly. *Head Neck.* 2007;29(9):851-856.
- Saunders RJ. Anesthesia and the geriatric patient. *Otolaryngol Clin North Am.* 1982;15(2):395-403.
- Muravchick S. Preoperative assessment of the elderly patient. *Anesthesiol Clin North Am.* 2000;18(1):71-vi.
- Alam M, Goldberg LH. Serious adverse vascular events associated with perioperative interruption of antiplatelet and anticoagulant therapy. *Dermatol Surg.* 2002;28:992 - 8.
- Shipkov H, Irthum C, Seguin P, Mojallal A, Braye F. Evaluation of the risk of post-operative bleeding complications in skin cancer surgery without interruption of anticoagulant/antithrombotic medication: A prospective cohort study. *J Plast Surg Hand Surg.* 2015;49(4):242-246.
- Brown DG, Wilkerson EC, Love WE. A review of traditional and novel oral anticoagulant and antiplatelet therapy for dermatologists and dermatologic surgeons. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(3):524-534.
- Dinehart SM, Henry L. Dietary supplements: altered coagulation and effects on bruising. *Dermatol Surg.* 2005;31(7 Pt 2):819-826.
- Bartlett GR. Does aspirin affect the outcome of minor cutaneous surgery? *Br J Plast Surg.* 1999;52:214 - 6.
- Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, McCarty OJT, Danilov AV, DeLoughery TG. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management, and risk reduction strategies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(5):835-847.
- By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71(7):2052-2081.
- Boettler MA, Shahwan KT, Cusick A, Avila C, Carr DR. Safety and Efficacy of Oral Benzodiazepines for Periprocedural Anxiolysis: A Systematic Review. *Dermatol Surg.* 2022;48(5):508-515.
- Toussaint L, Nguyen QA, Roettger C, et al. Effectiveness of Progressive Muscle Relaxation, Deep Breathing, and Guided Imagery in Promoting Psychological and Physiological States of Relaxation. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:5924040.
- Nakajima A, Kanie A, Ito M, et al. Cognitive Behavioral Therapy Reduces Benzodiazepine Anxiolytics Use in Jap-

- anese Patients with Mood and Anxiety Disorders: A Retrospective Observational Study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:2135-2142.
23. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2004;56(2):163-184.
 24. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System-Mediated Effects. *Ochsner J.* 2013;13(2):214-223.
 25. Endo JO, Wong JW, Norman RA, Chang ALS. Geriatric dermatology: Part I. Geriatric pharmacology for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(4):521.e1-521.e10.
 26. Wilson JH, Lattner S, Jacob R, Stewart R. Electrocautery does not interfere with the function of the automatic implantable cardioverter defibrillator. *Ann Thorac Surg.* 1991;51(2):225-226.
 27. Gezer, M. C., (2023). Geriatrik Hastalarda Lokal Anesteziklerin Farmakodinamiği ve Farmakokinetiği. ARUD 2023-Balkan States Anesthesia Days-VIII (pp.320-321). Ankara, Turkey
 28. Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF, et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35(2):152-161.
 29. Glass JS, Hardy CL, Meeks NM, Carroll BT. Acute pain management in dermatology: Risk assessment and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2015;73(4):543-560.
 30. Kouba DJ, LoPiccolo MC, Alam M, et al. Guidelines for the use of local anesthesia in office-based dermatologic surgery. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):1201-1219.
 31. Scheinfeld N, Yu T, Weinberg J, et al. Cutaneous oncologic and cosmetic surgery in geriatric patients. *Dermatol Clin.* 2004;22(1):97-113.
 32. Griffith KE. Preoperative assessment and preparation. *Int Anesthesiol Clin.* 1994;32(3):17-36.
 33. Dixon AJ, Dixon MP, Dixon JB. Prospective study of skin surgery in patients with and without known diabetes. *Dermatol Surg.* 2009;35(7):1035-1040.
 34. Alberdas JL, Shibahara T, Noma H. Histopathologic damage to vessels in head and neck microsurgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(2):191-196.
 35. Kulichová D, Geimer T, Mühlstädt M, Ruzicka T, Kunte C. Surgical site infections in skin surgery: a single center experience. *J Dermatol.* 2013;40(10):779-785.
 36. Müller CS, Hubner W, Thieme-Ruffing S, et al. Pre- and perioperative aspects of dermatosurgery. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(2):117-146.
 37. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group [published correction appears in *J Am Dent Assoc.* 2008 Mar;139(3):253]. *J Am Dent Assoc.* 2008;139 Suppl:3S-24S.
 38. Savage KT, Chen J, Schlenker K, Pugliano-Mauro M, Carroll BT. Geriatric Dermatologic Surgery Part I: Frailty assessment and palliative treatments in the geriatric dermatology population. *J Am Acad Dermatol.* Published online April 3, 2024.
 39. Eide MJ, Weinstock MA, Dufresne RG, et al. Relationship of treatment delay with surgical defect size from keratinocyte carcinoma (basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin). *J Invest Dermatol.* 2005;124(2):308-314. d
 40. Linos E, Chren MM. Active Surveillance as a Management Option for Low-risk Basal Cell Carcinoma. *JAMA Intern Med.* 2021;181(8):1032-1033.
 41. van Winden MEC, Heterschijt CRM, Bronkhorst EM, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ, Lubeek SFK. Evaluation of Watchful Waiting and Tumor Behavior in Patients With Basal Cell Carcinoma: An Journal Pre-proof 32 Observational Cohort Study of Basal Cell Carcinomas in 89 Patients. *JAMA Dermatol.* 2021;157(10):1174-1181.
 42. Pretzlaff K, West L, Nemeš MN, Srivastava D, Nijhawan RI. Correction to: Wound care quality of life in aging patients undergoing electrodesiccation and curettage on the back. *Arch Dermatol Res.* 2022;314(5):481-482.
 43. Çaliskan, E., Özmen, I., Açıkgöz, G., & Tunca, M. Dermatolojide Kemoterapötik ve Biyolojik İlaçların Intralezyonel Kullanımları/ Intralesional Use of Chemotherapeutic and Biological Drugs in Dermatology. *Turk Dermatoloji Dergisi.* 2014; 8(3), 154.
 44. Gámez Jiménez EM, Muñoz Ballester J, Badiola J. Pancytopenia after administration of intralesional methotrexate in a patient in hemodialysis program. *Med Clin (Barc).* 2021;156(10):527.
 45. Sharon E, Snast I, Lapidoth M, et al. Laser Treatment for Non-Melanoma Skin Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(1):25-38.

Geriatric Popülasyonda Aşılama & Deri Testleri

Adil Özcanlı, Seçil Vural

Geriatric Popülasyonda Aşılama

Aşılama, temelde belirli patojenlerden alınan immünojenik içeriklerin, konağa yeterli bir bağışıklık tepkisi oluşturma amacıyla uygulanması olarak tanımlanmaktadır. Çoğu ülkede, farklı yaş gruplarında değişken doz ve aralıklarla çeşitli aşuların uygulanması önerilmektedir. Bu sayede grip, zatürre, COVID-19 gibi çeşitli bulaşıcı enfeksiyöz hastalıklar ve bu hastalıkların neden olduğu ciddi klinik seyir, hastane yatışı ve ölüm gibi komplikasyonlar önemli ölçüde azaltılabilir.

Ciarambino ve arkadaşları tarafından yayınlanan derlemede yaşlanma ile naif T hücrelerde ve T hücrelerin fonksiyonlarında, B hücre cevabında ve antijen tanımada azalma olduğu bildirilmiştir. Yaşlanma ile hem doğal hem de adaptif bağışıklık sistemi fonksiyonlarındaki bu azalma immün yaşlanma (immünoşenesens) olarak adlandırılmaktadır.¹ İleri yaş popülasyonunda bağışıklık hücrelerinde meydana gelen bu değişiklikler nedeniyle aşulara verilen yanıtta azalma mevcuttur.

Günümüzde ileri yaş popülasyonunda önerilen aşular arasında İnfluenza, Pnömonokok, Herpes Zoster ve COVID-19 aşulari yer almaktadır.²

İnfluenza Aşısı

Yaşlı popülasyon, influenza ve komplikasyonları açısından yüksek risk altındadır. İnfluenza aşısı piyasaya sürüldüğünden beri altta yatan komorbiditeleri

olan ve 65 yaş üstü yaşlı erişkinler gibi yüksek risk gruplarını hedeflemiştir.

Ülkemizde 2020-2021 sezonunda dört adet inaktif kuadrivalan İnfluenza aşısı bulunmaktadır. Bunların içeriğinde A/Guandong-Maonan/SWL 1536/2019(H1N1) pdm09-like virus, A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-like virus, B/Washington/02/2019 (B/vicrroeia lineage)-like virus ve B/Phuket/3073/2013 (B/yamagatalineage)-like virus bulunmaktadır.³

Influenza aşısı sonrası lokal ve sistemik yan etkiler görülebilmektedir ve bunlar genellikle ilk 7 gün içerisinde izlenir. Sistemik yan etkiler arasında ateş, baş ağrısı, halsizlik, bulantı ve döküntü yer almaktadır. Lokal yan etkileri arasında ise enjeksiyon alanında hassasiyet, eritem, endurasyon ve sertlik yer alır. Bu yan etkiler genellikle ilk birkaç gün içerisinde geriler. Ancak T hücre ve kompleman aracılı olarak daha ciddi yan etkiler gözlenebilir.⁴

Literatürde İnfluenza aşılması sonrası görülen kutanöz yan etkiler arasında eritematöz makülopapüller ve vaskülitik/purpurik döküntü, Steven-Johnson sendromu, Sweet sendromu, Eritema multiforme, Alopesi areata, Lineer liken planus, Pitriasis rosea ve Büllöz pemfigoid bildirilmiştir.⁵⁻⁹ Ayrıca aşı içerisinde adjuvan olarak alüminyum ve thiomersal bulunduğu için kontakt dermatit gelişebileceği düşünülen bir diğer yan etki olarak karşımıza çıkar.

Mistry ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ileri yaşta İnfluenza aşılması sonrası kutanöz

yan etkilerin daha sık meydana geldiği raporlanmıştır.⁵

Aşılama sonrası görülen kutanöz yan etkilerin tedavisinde sistemik kortikosteroidler, antihistaminikler, topikal kortikosteroidler, antibiyotikler, NSA-İİ'lar ve DB-UVB kullanılmaktadır. Bu tedaviler ile olguların çoğunda tama yakın gerileme izlenir.⁵

Pnömonok Aşısı

Streptococcus pneumonia; erişkinlerde toplum kökenli pnömoni (TKP), menenjit ve bakteriyeminin en sık nedenidir. Etkenin neden olduğu hastalıklar özellikle 50 yaş ve üzerinde ve komorbiditeleri olan risk gruplarında daha ciddi ve mortal seyretmektedir.¹⁰

Ülkemizde bulunan pnömonok aşuları Polisakkarit (PPV) aşılama ve Konjuge pnömonok (PCV) aşısı olarak ikiye ayrılmaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından komorbiditesi olan 19 yaş üzeri erişkinlere ve 65 yaş üzeri tüm yetişkinlere önerilmektedir.¹⁰

Pnömonok aşılmasına bağlı lokal yan etkiler arasında eritem, ağrı, yanma ve şişlik görülmekte olup literatürde nadir kutanöz yan etkiler arasında IgE aracılı hipersensitivite, Sweet sendromu bildirilmiştir.¹¹⁻¹²

García-Gil ve arkadaşlarının derlemesinde pnömonok aşılama sonrası Granuloma annulare gelişen olgular bildirilmiş olup çoğunluğunda tama yakın gerileme olduğu kaydedilmiştir.¹³

Abdalla ve arkadaşları pnömonok aşılama sonrası meydana gelen, sistemik kortikosteroid ve antihistaminik ile tedavi edilen bir dermal hipersensitivite olgusu bildirmişlerdir.¹⁴

Literatürde bildirilen bir diğer nadir yan etki ise Bassis ve arkadaşları tarafından pnömonok aşılama sonrası aşı yerinde meydana gelen bir Rosai-Dorfman hastalığı olgusu olup uygulanmış olan sistemik kortikosteroid, dapson, isotretinoin ve kriyoterapi tedavilerine kısmi yanıt vermiştir.¹⁵

Herpes Zoster Aşısı

Zona (Herpes zoster), Varisella-Zoster virüs reaktivasyonuna bağlı gelişen, genellikle birkaç dermatom alanında radiküler ağrı ve veziküler döküntüyle karakterize enfeksiyöz bir hastalıktır. Hastalık geçirme riski yaş ile artış göstermektedir.

Ülkemizde canlı ve rekombinan olmak üzere 2 tip aşısı bulunmaktadır. Canlı aşı, zayıflatılmış Oka suşundan elde edilmekte, Rekombinan zoster aşısı ise VZV'nin E glikoproteinini ve ASO1 adjuvanını

içermektedir. Ülkemizde 50 yaş üzeri sağlıklı bireylere 2-6 ay arayla iki doz olarak uygulanması önerilmektedir.¹⁶

Aşılama sonrası en sık bildirilen kutanöz yan etkiler arasında enjeksiyon bölgesinde ağrı, kızarıklık ve şişlik; sistemik yan etkiler arasında ise halsizlik, baş ağrısı ve miyalji yer alır.¹⁷

Aşı içerisinde adjuvan olarak neomisin bulunduğu düşünüldüğünde kontakt dermatit gelişmesi muhtemel bir yan etki olarak karşımıza çıkar.

Literatürde bildirilen bir olguda Herpes zoster aşılama sonrası büllöz pemfigoid geliştiği bildirilmiştir.¹⁸

Puram ve arkadaşları Herpes zoster aşılama sonrası gelişen sistemik, topikal kortikosteroid, antihistaminik ve sistemik antibiyotik ile tedavi edilen bir hipersensitivite vaskülit olgusu bildirilmiştir.¹⁹

COVID-19 Aşısı

Yakın zamanda tüm dünyada büyük bir pandemiye neden olan ve SARS-CoV-2 virüsü ile bulaşan COVID-19 enfeksiyonu büyük bir toplum sağlığı problemi teşkil etmektedir. Hastalık ileri yaş ve ek komorbiditeler varlığında daha yüksek morbidite ve mortalitelere neden olmaktadır.

Ülkemizde güncel kılavuzlarda mRNA aşısı olan Biontech BNT162b2 aşısı 12 yaş üzerindeki bireylere bir ay arayla iki doz aşıyı takiben 3 ay sonra birinci hatırlatma dozlarının yapılması önerilmektedir.²⁰

Dighriri ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik derlemede meydana gelen yan etkiler lokal ve sistemik olarak sınıflandırılmıştır. Lokal yan etkiler enjeksiyon yerinde ağrı, şişlik; Sistemik yan etkiler arasında ise yorgunluk, kas ağrısı, baş ağrısı, eklem ağrısı, titreme, terleme, ateş ve kaşıntı yer almaktadır. Bildirilmiş olan bu yan etkiler genellikle ilk 24 saat içerisinde ortaya çıkmakta ve genellikle hafif olup kendi kendini sınırlamaktadır. Ayrıca çalışmada bildirilmiş olan yan etkiler ilk doz ile kıyaslandığında ikinci dozdan sonra daha yüksek oranda meydana gelmiştir.²¹

Literatürde bildirilmiş yan etkiler kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık meydana gelmiş olup bu durum hormonlar gibi biyolojik farklılıklara, kadınların bakteriyel ve viral aşılarına verdiği daha yüksek yanıt, farmakokinetik ve farmakodinamikteki cinsiyet farklılıklarına bağlanmıştır.^{22,23}

Gambichler ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada COVID-19 aşılama sonrası görülen kutanöz yan etkiler Erken non-spesifik enjeksiyon alanı

reaksiyonları, Tip 1 ve Tip 4 hipersensitivite reaksiyonları, otoimmün aracılı reaksiyonlar, fonksiyonel anjiyopatiler ve diğer viral aktivasyonlar olarak gruplandırılmıştır.²⁴

Erken non-spesifik enjeksiyon alanı reaksiyonları arasında ağrı, kaşıntı, endurasyon ve eritem bildirilmiş olup bu yan etkiler genellikle <60 yaş popülasyonda görülmüş ve olguların çoğunda kendini sınırlamıştır.^{25,26}

Tip 1 Hipersensitivite reaksiyonları; ürtiker, anjiödem ve anafaksi gibi IgE aracılı meydana gelen ve genellikle yumurta proteinleri, jelatin ve formaldehit gibi aşı içeriklerinden kaynaklanan reaksiyonlardır.²⁷

Tip 4 (Gecikmiş) Hipersensitivite reaksiyonları aşılama yerinde ilk haftada eritem, endurasyon ve ağrı ile karakterize "COVID kolu" olarak da bilinen reaksiyonlarla karakterizedir. (24) BCG aşı skarında inflamasyon, Radyasyon "Recall" dermatiti, Eritema multiforme ve alerjik kontakt dermatit görülebilen diğer reaksiyonlar olarak literatürde bildirilmiş ve bu Tip 4 hipersensitivite reaksiyonları tedavisinde ACE inhibitörleri etkin bir tedavi yöntemi olarak kaşıma çıkmaktadır.²⁸⁻³¹

Aşılar da enfeksiyonlar gibi otoimmün taklit aracılığıyla otoimmün aracılı hastalıkların ortaya çıkmasına veya alevlenmesine neden olabilir. Literatürde aşılama sonrası EM benzeri döküntü, Rowell sendromu, subakut kutanöz lupus alevlenmesi, lökositoklastik vaskülit ve immün trombositopenik purpura görüldüğü bildirilmiştir.³²⁻³⁵

Yakın zamanda aşılama sonrası trombositopeni, serebral ven trombozu ve/veya splenik ven trombozu ile karakterize aşının indüklediği protrombotik immün trombositopeni (VIPIT) adlı yeni bir antite tanımlanmıştır.³⁶

Fonksiyonel anjiyopatiler arasında chilblain ve perniyo benzeri lezyonlar yer almakta olup literatürde sınırlı sayıda bildirilmiş vaka raporu mevcuttur ve patogenez belirsizliğini korumaktadır.²⁶

Literatürde COVID aşılması sonrası Pitriyasis rosea ve Herpes zoster reaktivasyonu bildirilmiş olup Herpes zoster reaktivasyonunun genellikle >60 yaş olgularda görülmesi dikkat çekicidir.^{37,38}

Özetle, aşılar genel olarak güvenli kabul edilmekle birlikte başta dermatolojik olmak üzere çeşitli yan etkileri bulunmaktadır. Aşılama sonrası görülen dermatolojik yan etkilerin patogenezi henüz net değildir. Enjeksiyon sonrası en sık görülen yan etki lokal bölgesel reaksiyonlar olup; eritem, şişlik, hassasiyet ile karakterizedir ve soğuk uygulama, asetaminofen

ile birkaç gün içerisinde gerileme izlenir. Bazen bu lokal yan etkilere jeneralize halsizlik ve ateş eşlik edebilir. Bu bahsedilen yan etkiler herhangi bir aşıya veya aşı komponentine spesifik olmayıp bütün aşılamalar sonrası görülebilir.³⁹

Geriatric Popülasyonda Deri Testleri

Günlük dermatoloji klinik pratiğinde geriatric grupta sıkça uygulanan 2 adet deri testi bulunmaktadır. Bunlardan ilki IgE aracılı reaksiyonları saptamaya yarayan Delme (Prick) testi, diğeri ise gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarını saptamaya yarayan Yama (Patch) testidir.

Delme (Prick) Testi

Prick testi; alerjik rinokonjunktivit, astım, anafaksi, gıda, venom ve ilaç alerjilerine neden olan alerjenlerin yol açtığı Tip I immünolojik reaksiyonların saptanmasında kullanılan bir tanı yöntemidir. Dermatoloji pratiğinde atopik dermatit, serum total IgE yüksekliği, bazı ürtiker tipleri ve protein kontakt dermatitinde kullanılmaktadır.

Test mekanizması alerjenlerin IgE aracılı olarak mast hücrelerine bağlanması ve histamin salınmasına dayanır ve test yapıldıktan sonra saptanan pozitifliklerin, hastanın anamnezi ile korelasyonu önemlidir.⁴⁰

Test, standart olarak ön kol iç yüze bir iğne/lanset yardımıyla epidermis delinerek ve tanısal alerjenin direkt olarak veya bir cihaz yardımıyla epidermin derin katmanlarına iletilmesiyle gerçekleştirilir. Test 15-20 dakika sonra değerlendirilir ve testin pozitifliği, negatif kontrolden 3-5mm daha büyük bir kabarıklık oluşması olarak tanımlanır.⁴¹

İleri yaş popülasyonunda prick testinde alerjenlere verilen yanıtta azalma olduğu bildirilmiştir. Literatürde bu durum yaşla birlikte hem alerji prevalansında hem de deri testi reaktivitesinde azalma ile açıklanmıştır.^{42,43}

Yaşlanma ve maruz kalınan foto hasar nedeniyle deride mast hücrelerinde ve fonksiyonlarında azalma izlenir. Ayrıca ileri yaş nedeniyle antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar gibi çoklu ilaç kullanımı mevcuttur. Bu durumlar geriatric popülasyonda prick testini etkilemektedir.⁴⁰

Bütün bunlar göz önüne alındığında King ve arkadaşları (40) tarafından yaşlılarda prick testi için öneriler geliştirilmiştir. Bunlar:

1. Yaşlılarda test yapılmadan önce testlerin yapılacağı cilt bölgesinin atrofik veya foto değişiklikler açısından incelenmesi önerilmektedir.
2. Ciltte atrofi/foto yaşlanma belirtileri saptandığında, test için sırtın alt kısmı gibi cildin güneşten korunan bir bölgesi kullanılmalıdır.
3. Uygun bir cilt alanı belirlenemiyorsa in vitro alerjen testi düşünülmelidir.
4. Standart bir alerjen testi her zaman bir histamin kontrolü içermelidir. Cilt tepkisinin yoğunluğu, alerjen ve histamin kaynaklı kabarcıklar arasındaki oran olarak ifade edilir. Bu, yaşlıların alerjenlere karşı genel olarak azalmış cilt reaktivitesinden sorumludur.
5. Bir alerjene karşı pozitiflik saptandığında, alerjinin alevlenme öyküsü ile ilişkili olmalıdır. İdeal olarak, gerçek alerjiyi doğrulamak için provokasyon testi yapılmalıdır.
6. Hastanın duyarlı olduğu spesifik alerjenlerin belirlenmesiyle kaçınma tedbirleri veya spesifik alerjenlere yönelik aşılama önerilebilir.

Yama (Patch) Testi

Kontakt dermatit (KD); kimyasal bir maddenin deriye direkt teması sonucu ortaya çıkan inflamasyonla karakterize dermatolojik bir hastalıktır. Kontakt dermatit; patogenezindeki farklılıklara göre iritan (İKD) ve alerjik (AKD) olarak ikiye ayrılmaktadır ve olguların yaklaşık %80'ini İKD oluşturmaktadır.⁴⁴

Yaşlanma ile deride kseroz, epidermal bariyerde bozulma, iyileşmede gecikme ve epidermal lipid sentezinde azalma meydana gelir. Bütün bunlar hem İKD hem de AKD gelişme riskini arttırmaktadır.⁴⁵ Öte yandan yaşlanma ile epidermal Langerhans hücre yoğunluğunda azalma saptanmış olup bu durum çeşitli alerjenlere karşı reaktivitede azalma ile ilişkilendirilmiştir. Ancak yıllar içerisinde potansiyel duyarlaştırıcı ajanlara daha fazla süre ve miktarda maruz kalma AKD riskinde artışla ilişkilendirilmiştir.⁴⁶

Yama testi; Tip 4a alerjik reaksiyonların tanı testi olup kontakt alerjenlere karşı gelişmiş spesifik T lenfositlerin varlığını göstererek dermatoloji pratiğinde AKD, sistemik alerjik dermatit, foto alerjik kontakt dermatit ve ilaç erüpsiyonlarının tanısında kullanılmaktadır.

Yama testi standart olarak sırt bölgesinin üst yarısına uygulanır. Testin uygulandığı bölgenin kapalı kalma süresi 48 saattir. 48. Saatte ilk değerlendirme ve bunu takiben 72, 96. saatlerde ve 7. günde diğer değerlendirmeler yapılır.⁴⁷

Piaserico ve arkadaşları, geriatrik popülasyonda yama testini 7. günde yeniden değerlendirmeyi ve zayıf reaksiyonların pozitif kabul edilmesini önermişlerdir.⁴⁸

İleri yaş hastalarda yama testinde saptanan en sık alerjenler arasında nikel ve topikal ilaçlarla ilişkili içerikler (kokular, koruyucular, antibakteriyeller, emülsifiye edici ajanlar) yer almaktadır. Nikel pozitifliğindeki yükseklik genç yaşta duyarlanma ve uzun süreli maruziyete bağlanabilir. Topikal ilaç ilişkili pozitiflik ise bu maddelerin sık ve uzun süreli maruziyeti ile ilişkilendirilmiştir. Literatürde geriatrik popülasyonda AKD'den sorumlu içerikler arasında sıklık sırasına göre fragrance mix, Balsam of Peru, neomisin, gentamisin ve lanolin bildirilmiştir.^{49,50}

Kaynaklar

1. Ciarambino T, Crispino P, Buono P, Giordano V, Trama U, Iodice V, et al. Efficacy and safety of vaccinations in geriatric patients: a literature review. *Vaccines*. 2023;11(9):1412.
2. Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nature immunology*. 2013;14(5):428-36.
3. <https://asi.klimik.org.tr/asi/influenza> last accessed 02.07.2024 [
4. Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(2).
5. Mistry J, Deo N, Vance P, Alavi A. Cutaneous Adverse Reactions Following Influenza Vaccination in Adults. *Advances in Skin & Wound Care*. 2023;36(6):317-21.
6. Chu CH, Cheng YP, Chan JYL. Alopecia areata after vaccination: recurrence with rechallenge. *Pediatric dermatology*. 2016;33(3):e218-e9.
7. Hardy C, Glass J. Linear lichen planus in the setting of annual vaccination. *Military Medicine*. 2019;184(5-6):e467-e9.
8. Li A, Li P, Li Y, Li W. Recurrent pityriasis rosea: a case report. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018;14(4):1024-6.
9. Downs A, Lear J, Bower C, Kennedy C. Does influenza vaccination induce bullous pemphigoid? A report of four cases. *British Journal of Dermatology*. 1998;138(2):363-.
10. <https://asi.klimik.org.tr/asi/pnomokok> last accessed 02.07.2024 [
11. Ponvert C, Ardelean-Jaby D, Colin-Gorski A-M, Soufflet B, Hamberger C, de Blic J, et al. Anaphylaxis to the 23-valent pneumococcal vaccine in child: a case-control study based on immediate responses in skin tests and specific IgE determination. *Vaccine*. 2001;19(32):4588-91.
12. Maddox P, Motley R. Sweet's syndrome: a severe complication of pneumococcal vaccination following emergency splenectomy. *Journal of British Surgery*. 1990;77(7):809-10.
13. García-Gil MF, Álvarez-Salafranca M, Martínez García A, Ara-Martín M. Generalized granuloma annulare after pneumococcal vaccination. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2021;96:59-63.

14. Abdalla A, Sebaoui S, Alraqi S. Diffuse cutaneous reaction following PPV-23 pneumococcal vaccine: an immunisation-associated hypersensitivity vasculitis. *BMJ Case Reports*. 2020;13(3):e234714-e.
15. Bassis AV, Fairley JA, Ameln RT, Swick BL. Cutaneous Rosai-Dorfman disease following pneumococcal vaccination. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(4):890-2.
16. <https://asi.klimik.org.tr/asi/zona> last accessed 02.07.2024 [
17. Schmader KE, Levin MJ, Grunning K, Matthews S, Butuk D, Chen M, et al. The impact of reactogenicity after the first dose of recombinant zoster vaccine on the physical functioning and quality of life of older adults: an open-label, phase III trial. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2019;74(8):1217-24.
18. Chacon GR, Sinha AA. Bullous pemphigoid after herpes zoster vaccine administration: association or coincidence? *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*. 2011;10(11):1328-30.
19. Puram V, Lyon D, Skeik N. A unique case report on hypersensitivity vasculitis as an allergic reaction to the herpes zoster vaccine. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2019;53(1):75-8.
20. <https://asi.klimik.org.tr/asi/covid-19> last accessed 02.07.2024 [
21. Dighriri IM, Alhusayni KM, Mobarki AY, Aljerary IS, Alqurashi KA, Aljuaid FA, et al. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine (BNT162b2) side effects: a systematic review. *Cureus*. 2022;14(3).
22. Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clinical pharmacokinetics*. 2003;42(2):107-21.
23. Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biology of sex differences*. 2020;11:1-14.
24. Gambichler T, Boms S, Susok L, Dickel H, Finis C, Abu Rached N, et al. Cutaneous findings following COVID-19 vaccination: review of world literature and own experience. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2022;36(2):172-80.
25. Steber CR, Ponnatapura J, Hughes RT, Farris MK, Steber C, Farris M. Rapid development of clinically symptomatic radiation recall pneumonitis immediately following COVID-19 vaccination. *Cureus*. 2021;13(4).
26. Sun Q, Fathy R, McMahon DE, Freeman EE. COVID-19 vaccines and the skin: the landscape of cutaneous vaccine reactions worldwide. *Dermatologic clinics*. 2021;39(4):653-73.
27. Bogdanov G, Bogdanov I, Kazandjieva J, Tsankov N. Cutaneous adverse effects of the available COVID-19 vaccines. *Clinics in dermatology*. 2021;39(3):523-31.
28. Lopatynsky-Reyes EZ, Acosta-Lazo H, Ulloa-Gutierrez R, Ávila-Aguero ML, Chacon-Cruz E, Lopatynsky EZ, et al. BCG scar local skin inflammation as a novel reaction following mRNA COVID-19 vaccines in two international healthcare workers. *Cureus*. 2021;13(4).
29. Soyfer V, Gutfeld O, Shamai S, Schlocker A, Merimsky O. COVID-19 vaccine-induced radiation recall phenomenon. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2021;110(4):957-61.
30. Abdullah L, Hasbani D, Kurban M, Abbas O. Pityriasis rosea after mRNA COVID-19 vaccination. *International Journal of Dermatology*. 2021;60(9).
31. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: a registry-based study of 414 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021;85(1):46-55.
32. Gambichler T, Scholl L, Dickel H, Ocker L, Stranzbach R. Prompt onset of Rowell's syndrome following the first BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccination. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*. 2021;35(7).
33. Niebel D, Ralser-Isselstein V, Jaschke K, Braegelmann C, Bieber T, Wenzel J. Exacerbation of subacute cutaneous lupus erythematosus following vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine. *Dermatologic Therapy*. 2021;34(4).
34. Cohen SR, Prussick L, Kahn JS, Gao DX, Radfar A, Rosmarin D. Leukocytoclastic vasculitis flare following the COVID-19 vaccine. *International Journal of Dermatology*. 2021;60(8):1032-3.
35. McGonagle D, De Marco G, Bridgewood C. Mechanisms of immunothrombosis in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT) compared to natural SARS-CoV-2 infection. *Journal of autoimmunity*. 2021;121:102662.
36. Helms JM, Ansteatt KT, Roberts JC, Kamatam S, Foong KS, Labayog J-MS, et al. Severe, refractory immune thrombocytopenia occurring after SARS-CoV-2 vaccine. *Journal of blood medicine*. 2021:221-4.
37. Drago F, Ciccicarese G, Rebora A, Parodi A. Human herpesvirus-6,-7, and Epstein-Barr virus reactivation in pityriasis rosea during COVID-19. *Journal of medical virology*. 2021;93(4).
38. Furer V, Zisman D, Kibari A, Rimar D, Paran Y, Elkayam O. Herpes zoster following BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a case series. *Rheumatology*. 2021;60(SI):SI90-SI5.
39. Rosenblatt AE, Stein SL. Cutaneous reactions to vaccinations. *Clinics in dermatology*. 2015;33(3):327-32.
40. King MJ, Lockey RF. Allergen prick-puncture skin testing in the elderly. *Drugs & aging*. 2003;20:1011-7.
41. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Annals of allergy, asthma & immunology*. 2008;100(3):S1-S148.
42. Bousquet J. vivo methods for study of allergy. *Allergy Principles and practice*. 1993:573-94.
43. Bernstein I. Reciprocal effects of age and clinical allergy: is there more to be learned? *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 1999;82(2):131-2.
44. Prakash AV, Davis MD. Contact dermatitis in older adults: a review of the literature. *American journal of clinical dermatology*. 2010;11:373-81.
45. Zettersten EM, Ghadially R, Feingold KR, Crumrine D, Elias PM. Optimal ratios of topical stratum corneum lipids improve barrier recovery in chronologically aged skin. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997;37(3):403-8.
46. Gilchrist BA, Murphy GF, Soter NA. Effect of chronologic aging and ultraviolet irradiation on Langerhans cells in human epidermis. *Journal of Investigative Dermatology*. 1982;79(2):85-8.
47. Özkaya E. Alerjik Deri Hastalıklarında Tani Testleri. *Türk Dermatoloji Dergisi*. 2015;9(2):113.

48. Piaserico S, Larese F, Recchia GP, Corradin MT, Scardigli F, Gennaro F, et al. Allergic contact sensitivity in elderly patients. Aging clinical and experimental research. 2004;16:221-5.
49. Green CM, Holden CR, Gawkrödger DJ. Contact allergy to topical medicaments becomes more common with advancing age: an age-stratified study. Contact Dermatitis. 2007;56(4):229-31.
50. Önder M, Öztas MO. Contact dermatitis in the elderly. Contact Dermatitis (01051873). 2003;48(4).

Nutrisyonel Dermatolojik Hastalıklar

Elif Irmak Yazici, Serkan Yazici

Özet

Nutrisyonel hastalıklar, besinlerin yetersiz alımı, bozulmuş emilimi, metabolizmasındaki bozukluklar veya biyoyararlanım sorunları sonucu ortaya çıkmaktadır. İzole eksiklikler gelişebileceği gibi kombine protein, vitamin ve mineral eksiklikleri daha sık karşımıza çıkmaktadır. Özel dermatolojik bulgulara yol açan bazı besin eksikliklerinin erken tanınması, erken teşhis, tedavi ve morbiditelerin azalmasına yardımcı olmaktadır. Bu bölümde geriatric hastalarda ortaya çıkan protein-enerji malnutrisyonu, esansiyel yağ asidi, vitamin ve mineral eksikliğine bağlı oluşan deri hastalıklarına yer verilecektir.

Giriş

Enerji, protein ve diğer besinlerin imbalansının, vücut yapısı ve fonksiyonunda ortaya çıkardığı bozukluklara nutrisyonel hastalıklar veya malnutrisyon denmektedir.¹ Malnutrisyon, yetersiz veya aşırı beslenmeyi kapsar; fakat genellikle 'yetersiz beslenme' ile eş anlamlı olarak kullanılır. İleri yaş bireylerde çigneme ve yutma sorunları, ekstremitte fonksiyon kaybı, kısıtlı hareket, bilişsel bozukluk, depresif ruh hali, sosyal izolasyon, akut ve kronik hastalıklar, kısıtlı diyetler nedeniyle malnutrisyon daha sık görülmektedir. 65 yaş ve üzeri 583,972 yetişkinin dahil edildiği metaanaliz çalışmasında; toplumda yaşayan ileri yaş bireylerde % 8,5; hastanede yatanlarda %28,

bakımevinde kalanlarda %17 oranında malnutrisyon saptanmıştır. Özellikle 80 yaş üstü yetişkinlerde ($p < 0,0001$), kadınlarda ($p = 0,03$) ve bir veya daha fazla komorbiditesi olan hastalarda ($p < 0,0001$) prevalans daha yüksek saptanmıştır.² Malnutrisyon klinik bulgular, laboratuvar parametreleri, antropometrik ölçümler ve bazı tarama testleri ile değerlendirilmektedir. Amerikan Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (ASPEN) 2012 kriterlerine göre malnutrisyon, yetersiz enerji alımı; kilo kaybı; kas kütlesi kaybı; subkutan yağ doku kaybı; kilo kaybını maskeleyebilecek lokalize veya generalize ödem; el kavrama kuvvetiyle ölçülen işlevsel durum azalması kriterlerinden 2 veya daha fazlasının varlığı ile tanı alır.³ Malnutrisyon Konusunda Küresel Liderlik Girişimi (GLIM) tarafından belirlenen kriterlere göre ise tanı, en az bir fenotipik (istemsiz kilo kaybı, düşük vücut kitle indeksi (BMI) veya kas kütlesinde azalma) ve bir etiyolojik kriterin (akut/kronik hastalık, yaralanma veya inflamasyona bağlı olarak gıda alım veya emiliminin azalması) varlığı ile konulmaktadır.⁴

Nutrisyonel dermatozların kliniği sıklıkla örtüşmektedir. Dolayısıyla nutrisyonel eksiklikler değerlendirilirken, tam metabolik panel, tam kan sayımı ve inflamatuvar belirteçlerle birlikte eksikliği düşünülen ve komorbid besin eksiklikleri için de testler yapılmalıdır. Nutrisyonel eksiklikler birçok deri hastalığını agreve edebilir; bu bölümde sadece primer olarak nutrisyonel eksikliklere bağlı oluşan mukokutanöz bulgular tartışılacaktır.

Makrobesin Eksiklikleri

Protein-Enerji Malnutrisyonu

Tarihsel olarak protein-enerji malnutrisyonu (PEM), marasmus ile kwashiorkor olarak sınıflandırılmıştır. Marasmus, yetersiz protein ve kalori alımı ile karakterize kronik açlık dönemlerinde; kwashiorkor ise uzun süreli yetersiz protein alımı sonucu oluşmaktadır. Modern terminolojide ise, marasmus sosyal veya çevresel koşullarla ilişkili açlık ile; kwashiorkor, protein atılımını artıran, enerji ve protein gereksinimini artıran kronik hastalık ve inflamasyonla ilişkilendirilmiştir.⁵

Marasmus mukokutanöz bulguları, subkutan yağ doku kaybı nedeniyle kserotik, gevşek bir deri; gövde, sakral ve ekstansör bölgelerde egzamatize folliküler hiperkeratoz; kıl shaftında kırılma/kuruma/inceleme, telogen effluvium, lanugo artışı, tırnak distrofileridir. Diğer bulgular arasında belirgin kas kaybı, halsizlik, letarji, termoregülasyon bozukluğu, enfeksiyon risk artışı yer alır. Yaygın ödem, subkutan yağ doku artışının izlendiği Kwashiorkorda deri bulguları daha iyi karakterize edilmiştir; foliküler hiperkeratoz ve intertriginöz bölgelerde, basınç ve friksiyon alanlarında yerleşen hipo/hiperpigmentasyon alanları ve fissürasyonlar ile karakterize, yamalı görünümde dermatit (Flaky paint/Crazy paving/ enamel paint) spesifiktir. İyi sınırlı, soluk eritemli, ince skuamli plaklar gelişip zamanla skuam kalınlaşır ve hiperpigmentasyon eklenebilir. İleri evrelerde erozyonlar, fissürasyonlar gelişip hipopigmentasyon bırakabilir. Böylece karakteristik deri bulguları ortaya çıkar. Protein eksikliği ile ilişkili tırnaklarda distrofi ve hipoalbuminemiye bağlı Muehrcke çizgileri; kıl shaftlarında kuruluk, incelleme, kızıl-gri renk değişikliği, trikogramda açığı ve koyu bantlarla karakterize bayrak bulgusu ve telogen fazdaki kıllarda artış izlenebilir. Diğer sistem bulguları arasında abdominal distansiyon, yaygın ödem, sinirlilik, letarji, halsizlik, enfeksiyon risk artışı yer almaktadır.⁶

PEM tanısında da malnutrisyonu belirlemek için kullanılan ASPEN ve GLIM kılavuzları kullanılır.^{3,4} Albümin ve prealbümin serum konsantrasyonları, vücut proteininden ziyade inflamasyonu gösterdiğinden PEM tanısında artık geçerliliğini yitirmiştir. Makrobesin eksikliği dermatozlarının histopatolojik bulguları spesifik değildir ve epidermal atrofi, parakeratotik skuam ve akantoz gözlenebilir.⁷ PEM deri bulguları yeterli besin takviyesi ile haftalar içinde geriler. Bu dönemde nemlendiriciler ve özellikle kwashiorkorda görülen dermatit için topikal steroidler kullanılabilir.

Esansiyel Yağ Asiti Eksikliği

Esansiyel yağ asitleri (EYA), endojen olarak sentezlenemeyen linoleik asit, linolenik asit, araşidonik asit gibi asitlerdir. Hücre zarı ve ikincil haberci sistemlerinin yapısında, inflamatuvar yanıtta görev alırken; deri lipid matrisine, stratum korneum, epidermal bariyer yapısına katkıda bulunurlar.^{8,9} Diyet kaynakları arasında keten tohumu, soya, kanola yağları, chia tohumları, ceviz, somon gibi yağlı balıklar bulunur.⁶ Malabsorbsiyonu olan ve birkaç hafta boyunca yağsız parenteral beslenme alan hastalar risk grubundadır. İntertriginöz bölgelerde başlayıp zamanla yayılan kaşıntılı, eritemli skuamli plaklar, yara iyileşmesinde gecikme, alopesi ve saçta beyazlaşma mukokutanöz bulgular arasında ön plandadır.^{10,11} Karaciğer disfonksiyonu, artmış enfeksiyon riski ve trombotopeni eşlik edebilir. Kandaki trien (eikosatrienoik asit):tetraen (eikosatetraenoik asit) oranının >0,2 olması EYA eksikliğini gösterir.¹² Eritrositlerdeki toplam yağ asidi profilinin ölçümü daha spesifik bir yöntemdir.¹³

Parenteral beslenme alan yetişkin hastalarda, günde 500 mL alfa-linolenik asit ve linoleik asit içeren intravenöz (IV) lipid emülsiyonlar; enteral beslenmede ise ayçiçeği yağı, aspir yağı veya linoleik asit içerikli oral EYA ve dermatitte topikal EYA preparatları kullanılmaktadır.⁶

Mikrobesin Eksiklikleri

Kalori içermeyen, enzimatik fonksiyon ve homeostaz için gerekli olan vitamin ve minerallere mikrobesein denmektedir.

Çinko Eksikliği

Çinko kaynakları arasında et ve kabuklu deniz ürünleri gibi hayvansal ürünler ile nohut, kaju ve kabak çekirdeği gibi belirli bitkisel ürünler yer alır. Yetişkinlerde günlük ihtiyaç 8-11mg/gündür.¹⁴ Çinko birçok enzimin kofaktörü olarak ve gen transkripsiyonlarında yer alarak büyüme, doku onarımı, yara iyileşmesi, intestinal mukoza bütünlüğü, testiküler hormon sentezi ve immün sistemde anahtar rol oynar. Çinko eksikliği için genetik risk faktörleri arasında akrodermatitis enteropatika, epidermodisplaziya verrüsiformis ve kistik fibroz; edinilmiş risk faktörleri arasında gastrointestinal sistemin malabsorbtif ve/veya inflamatuvar bozuklukları, nefrotik sendrom, alkolik karaciğer hastalığı, çinkodan yoksun parenteral beslenme, penisilamin tedavisi yer alır.¹⁵

Çinko eksikliğinin klasik triadı diyare, dermatit, alopesidir. Deri bulguları anogenital ve periorifisiyel bölgelerde başlayan ve ekstremitelerde dorsallerine yayılabilen, keskin sınırlı, eritemli, vezikülobüllöz, püstüller, eroziv, deskuame olabilen yamalar ve plaklar ile karakterizedir.¹⁶ Nekrotik migratuar eritem ve nekrotik akrall eritem benzeri döküntü, anguler keilit, yara iyileşmesinde gecikme, tırnak distrofisi, Beau çizgileri, paronişi diğer deri bulguları arasındadır. Telogen effluvium yanında saç pigmentasyon kaybı, anizotrikoz, kıl shaftlarında düzensiz bantlar görülebilir. Diğer sistemlerde blefarit, tat ve koku duyusunda bozulma, fotofobi, gece körlüğü, anemi, immünsupresyon, spermatogenezin azalması, depresyon, anksiyete gözlenebilir.¹⁵⁻¹⁷ Deri histolojik bulguları nonspesifiktir ve diğer hastalıkları dışlamak için kullanılır. Parakeratoz, hipogranüloz, akantoz ve fokal akantoliz, dermal kapillerlerde dilatasyon, papiller dermiste seyrek lenfohistiyositik infiltrat; ilerleyen evrelerde ise soluk stoplazmalı keratinositlerde nekroliz izlenir.¹⁸

Sabah erken saatlerde yapılan plazma çinko düzeyinin açlıkta <70 g/dl, toklukta <65 g/dl olması çinko eksikliğini düşündürür.¹⁵ Plazma çinko seviyesini enflamasyon, hipoalbuminemi ve oral kontraseptif kullanımının azaltacağı; açlık ve hemolizin ise arttıracığı akıld tutulmalıdır.

Çinko replasman tedavisi kalıtsal Akrodermatitis Enteropatikada günde 3 mg/kg, edinilmiş Akrodermatitis Enteropatikada günde 0,5-1 mg/kg olarak başlanır; her 3-6 ayda bir plazma çinko seviyeleri kontrol edilmeli, akrodermatitis enteropatika tanılı hastalar ömür boyu takviye almalıdır.¹⁸ Çinko takviyesinin ardından klinik iyileşme hızlı bir şekilde gerçekleşir. Çinko takviyesi sırasında bakır emilimi bozulabileceğinden, uzun süreli replasman tedavilerinde bakır değerleri de takip edilmelidir.

Selenyum Eksikliği

Selenyumdan zengin besin kaynakları arasında et, sakatat, deniz mahsülleri, süt, yumurta bulunur. Günlük ihtiyaç yetişkinlerde 55 mcg'dır.¹⁴ Selenyum immünite, yara iyileşmesi, üreme ve endokrin fonksiyonlarda rol oynayan antioksidan etkisi ile öne çıkan önemli bir mineraldir. Malabsorbsiyon ve alım yetersizliğinin yanında hemodiyaliz, sisplatin ve oral kontraseptif tedavileri durumunda eksikliği gözlenebilir.¹⁵ Selenyum eksikliğinde generalize lökoderma, saçta beyazlaşma, lökonisi gibi pigment kayıpları ön plandadır; fakat çinko eksikliği benzeri periorifisiyal

dermatitte gözlenebilir.¹⁹ Paronişi, kserosis, yara iyileşmesinde gecikme ve sistemik olarakta kardiyomyopati ile enfeksiyona yatkınlık diğer bulguları arasındadır. Plazma veya serum selenyum değeri 8 g/dL'nin altındaysa eksikliğinden bahsedilir.¹⁵ İnflamasyon durumunda düşük saptanabilir. 100 mcg/gün oral selenyum takviyesi ile klinik belirtiler hızlıca düzelir.

Bakır Eksikliği

Diyetteki bakır kaynakları arasında sığır karaciğeri, fındık, balık, istiridye, hindi, tavuk eti, patates, sivri biber, domates, mantar, yengeç, ayçiçeği çekirdeği, bitter çikolata yer alır. Kan dolaşımında seruloplazmin ve albumin yardımıyla taşınır. Bakır, çinko-bakır süperoksit dismutaz, dopamin monooksijenaz, lisil oksidaz, seruloplazmin, sitokrom c oksidaz, faktör V, tirozinaz gibi enzim fonksiyonlarında görev alarak deride antioksidan, melanin sentezi, bağ doku yapısı, yara iyileşmesinden; sistemik olarak ise hemostaz, hemoglobin sentezi, nörotransmitter, miyelin, aerobik solunum, tiroid metabolizması, kalsiyum ve fosfor konsantrasyonunun düzenlenmesi gibi biyolojik süreçlerde gereklidir.²⁰ Yetişkinlerde günlük bakır ihtiyacı 900 mcg'dır.¹⁴ Genetik olarak tanımlanmış Menkes hastalığının yanında edinsel olarak yanıklar, bariatrik cerrahi, diyaliz, parenteral beslenme, alkolizm, siroz, malabsorbsiyon, aşırı çinko alımı da bakır eksikliğine neden olabilir.²¹ Yoğun fitat tüketimi, demir, yüksek dozda kalsiyum ve C vitamini takviyeleri ve süttten yoğun diyetler ise bakır biyoyararlanımını azaltır.²²

Bakır eksikliğinde saçlarda beyazlaşma, kinky hair olarak adlandırılan kıvrıkcık ve yünsü saç, diffüz yamalı alopesi, pili torti; deride generalize hipopigmentasyon, seboreik dermatit, kötü yara iyileşmesi gözlenmektedir.¹⁵ Myelodisplastik Sendrom benzeri hematolojik bulgular (mikrositer anemi, lökopeni nadiren trombositopeni), hiperkolesterolemi, ataksi ve sensorimotor nöropati gibi B12 eksikliği benzeri nörolojik belirtiler, bradikardi, enfeksiyon sıklığında artış, ödem, hepatosplenomegali ve osteoporoz diğer bulgular arasında yer alır.¹⁵

Tanı için serum bakır, seruloplazmin düzeyleri ve 24 saatlik idrarda bakır ölçümü kullanılabilir. Serum bakır düzeyinin 0.8 µg/ml (12.6 µmol/l) düzeyinin altında olması durumunda eksikliği düşünülür.²³ İnflamasyonda seruloplazmin düzeyinin, oral kontraseptif kullanımında ise hem bakır hem de seruloplazmin düzeylerinin daha yüksek saptanabileceği akıld tutulmalıdır.

Şiddetli bulguları olan hastalarda 6 gün süreyle 2-4 mg/gün IV tedavi sonrasında ve hafif-orta şiddette semptomları olanlarda 3-8 mg/gün bakır sülfat veya glukonat olarak oral takviye önerilmektedir.²⁴ Oral bakır ve çinko tedavilerinin aynı anda verilmesine, verilmesi gerekiyorsa oral ve IV olarak uygulama yollarının ayrılmasına özen gösteriniz.

A vitamini Eksikliği

A vitamini, hayvansal ürünlerde (yumurta, balık, et, süt ürünleri) retinil esteri ve bitkisel ürünlerde ise (koyu yapraklı yeşillikler, kırmızı/sarı sebzeler/meyveler) beta karoten olarak bulunur.¹⁰ Yetişkinlerde günlük gereksinim 700-900 µg'dır.¹⁴ A vitamini keratinizasyon, epidermal ve mezenkimal hücrelerin büyüme ve farklılaşmasında, göz pigment ve epitel yapısında, karbonhidrat metabolizmasında kritik bir rol oynayan yağda çözünen bir vitamindir.^{10,16} Eksikliğinde deri, göz, immün sistemin yanında gastrointestinal, solunum ve ürogenital sistem mukoz membranlar etkilenebilir. Malabsorbsiyon, siroz, diyabet, tiroid hastalıkları, alkol bağımlılığı, kistik fibroz ve kronik pankreatit gibi ekzokrin pankreas yetmezliği A vitamini eksikliği için risk faktörüdür.

A vitamini eksikliğinde omuz, gluteal ve ekstansör bölgelerde simetrik olarak yerleşen, merkezinde keratin tıkaç olan foliküler papüller gözlenir ve firinoderma olarak adlandırılır. Zamanla gövde ve yüze yayılabilir. Histopatolojik olarak epidermal hiperkeratoz, akantoz, foliküler tıkaçlar ile foliküler hiperkeratoz ve foliküler epitelde diskeratotik hücreler, skuamöz metaplazi ve perifoliküler ve perivasküler lenfositik infiltrasyon bildirilmiştir.²⁵ Sebase ve ter bezlerinin atrofi, yara iyileşmesinde bozulma, kserosis, alopesi de diğer bulgulardır. A vitamini eksikliğinde göz bulguları daha erken belirti verir; kseroftalmi, Bitot lekeleri, gece körlüğü, korneal ülserasyon, keratomalazi, kornea perforasyonu, iris prolapsusu gözlenebilir.¹⁶

Tanıda sıklıkla serum retinol ve serum retinol bağlayıcı protein (RBP) düzeyi ölçülmektedir. RBP negatif akut faz reaktanı olduğundan inflamasyonda, hem serum retinol hem de serum RBP düzeyleri azalır. Karaciğer rezervlerinin azalması sonrasında serumda düşmeye başlayan A vitamini, plazma veya serum retinol konsantrasyonunun 20 µg/dL'nin altında olması ile eksik tanısı almaktadır.¹⁰ Altın standart ise karaciğer biyopsisi ile retinol konsantrasyonunun ölçülmesidir.¹⁰

Yemek sırasında oral olarak 50.000 IU/gün veya IV 2000 mcg/gün A vitamini tedavisi firinoderma

tedavisinde etkilidir.¹⁵ Oküler değişiklikler hızla yanıt verirken deri bulguları ortalama 2-3 ay içerisinde geriler. Firinoderma için ek olarak üre veya salisilik asitli topikal ajanlar da kullanılabilir. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda, hepatotoksisite riski nedeniyle, yüksek doz A vitamini tedavisinde takip önemlidir.

Vitamin C (Askorbik Asit) Eksikliği

Endojen olarak sentezlenemeyen C vitamini yoğun olarak turunçgiller, maydanoz, sivri biber domates, patates, brüksel lahanası, karnabahar, brokoli, çilek, lahana ve ıspanak gibi besinlerde bulunur. Günlük askorbik asit ihtiyacı yetişkinlerde 75-90 mg'dır.²⁶ C vitamini özellikle demir metabolizması, tirozin sentezi, prolil hidrosilaz ve lisil hidrosilaz aracılığıyla kollajen oluşumunda rol oynar.¹⁶ Yetersiz beslenme, uyuşturucu ve alkol bağımlılığı, otizm spektrum bozukluğu, bariatrik cerrahi, kronik hastalıklar, talasemi veya kemik iliği nakli öyküsü nedeniyle aşırı demir yükü, aspirin, indometasin, tetrasiklin, oral kontraseptif, kortikosteroid gibi ilaç kullanımı olan yaşlı erişkinlerde C vitamini eksikliği meydana gelebilir.²⁷

C vitamini eksikliğine bağlı gelişen skorbut hastalığında en spesifik semptomlar foliküler hiperkeratoz, perifoliküler peteşi ve kıvrılmış kullardır.¹⁶(Resim-1) Keratin-disülfür çapraz bağlarının bozulmasından kaynaklanan tirbüşon kıllar ve saçlarda kırılmalar meydana gelir.²⁸ Dermoskopide, merkezde tirbüşon kılların izlendiği perifoliküler viyolase bir hale (eritrosit ekstrasvazasyonu) ile beyaz bir alan (perifoliküler fibroz) bulunur (Resim-2).²⁹ Deri ve mukozalarda kollajen sentezindeki eksikliğe bağlı olarak; yara iyileşmesinde bozulma, tırnakta splinter hemorajiler, diş eti hipertrofi, gingivitis, epistaksis, spontan ekimozlar, retinal hemoraji de görülebilir. Deri bulguları dışında halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, depresyon, sjögren sendromu benzeri bulgular, artralji, anemi, nöropati, periferik ödem, diare, bozulmuş vazomotor yanıt gözlenebilir.²⁷

Tanı için deri biyopsisi gerekli olmasa da histopatolojik olarak foliküler hiperkeratoz, foliküler oklüzyon ve kıl foliküllerinde genişleme ile birlikte perivasküler ödem, eritrosit ekstrasvazasyonu, superfisyal dermal perivasküler lenfosit infiltrasyonu gözlenir.^{15,16} Askorbik asidin plazma konsantrasyonu 0,2 mg/dL'den düşük olması anlamlı olmakla birlikte yakın zamanda C vitamini alımı, doku seviyeleri hala yetersiz olsa bile plazma askorbik asit konsantrasyonlarını normalleştirebileceğinden dikkatli



Resim 1. Otizmlı skorbüt hastasında izlenen a) foliküler hiperkeratoz, perifoliküler peteşi ve tirbüşon kıllar b) diş eti hipertrofisi

olunmalıdır.³⁰ Lökositlerde askorbik asit ölçümü vücut depolarının daha iyi bir ölçüsüdür ancak bu test yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Yetişkinlerde skorbüt hastalığında 0,3-1 gr/gün askorbik asit ile bir ay boyunca tedavi önerilmek-

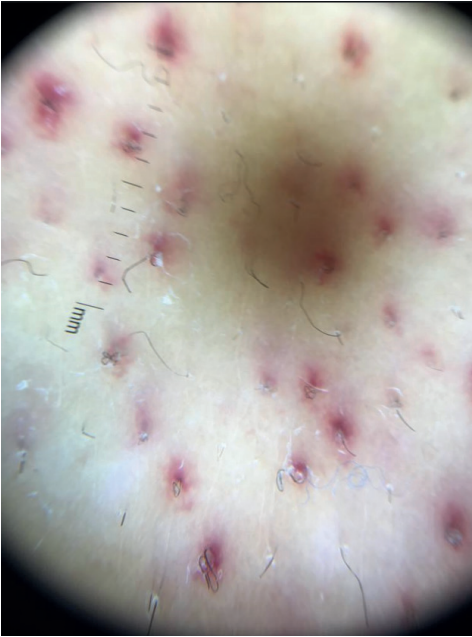
tedir ve iyileşme genellikle bir haftadan kısa sürede görülür.²⁷

B1 Vitamini (Tiamin) Eksikliği

Tiamin, özellikle maya, hububat, ceviz, fındık, domuz etinde yoğun olarak bulunur. Yetişkinlerde günlük gereksinin yaklaşık 1.1-1.2 mg'dır.³¹ Tiamin, trikarboksilik asit (TCA) siklusuna gibi birçok metabolik yolda, aminoasit, karbonhidrat metabolizmasında, yağ asidi sentezinde, kollajen onarımında, hücre membranı ve nöral fonksiyonlarda görev almaktadır.¹⁶ Yetişkinlerde tiamin eksikliği alkolizmde, diyaliz hastalarında, gastrik bypass operasyonlarından sonra, uzun süreli TPN ile beslenenlerde gözlenmektedir. Loop diüretikleri, 5-florourasil de tiamin eksikliğine katkıda bulunabilir.³²

Tiamin eksikliğinde, glossit ve keilit gibi nonspesifik mukokutanöz değişiklikler gözlenir. Beriberi, tiamin eksikliğinde gelişen periferik nöropati ile karakterize bir hastalık olup kalp yetmezliği kliniği eşlik ettiğinde "ıslak beriberi" adını alır. Islak beriberiye aşırı volüm yüküne sekonder olarak mumsu, ödemli deri eşlik eder.³² Tiamin eksikliğinin deri dışı bulguları arasında okülomotor bulgular, ataksi, konfüzyon ve amnezi ile karakterize Wernicke-Korsakoff sendromu da yer almaktadır.

Tiamin eksikliğinden şüphelenildiğinde ampirik olarak replasman verilmesi ve yanıt takibi önerilmek-



Resim 2. Skorbüt olgusunda izlenen foliküler keratoz, peteşi ve tirbüşon kılların dermoskopisi

tedir. Serum veya plazma tiamin ölçümü güvenilir bir biyobelirteç değildir; eritrosit veya tam kanda tiamin difosfat seviyesi ve eritrosit transketolaz aktivitesi ölçümü daha hassas belirteçler olmasına rağmen sık kullanılamamaktadır. Tam kan tiamin difosfat düzeyi <70 nmol/L; transketolaz aktivitesinde >1.25 oranında artış saptanması eksiklik lehinedir.³³

Tedavide, hafif eksiklik kliniğinde bir hafta 10 mg/gün, ardından 6 hafta 2-5 mg/gün oral; şiddetli klinikte ise semptomlar düzeline kadar 3*100-300 mg/gün IV tiamin önerilmektedir.³²

B2 Vitamini (Riboflavin) Eksikliği

B2 vitamini özellikle süt, yumurta, kümes hayvanları, et, balık, yeşil sebzelerde bulunur. Flavinler, oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında, hücreler arası iletişimde, besin-ilaç metabolizmasında, hormon ve B6 vitamin sentezinde görev almaktadır.³² Yetişkinler için gereksinim 1,1-1,3 mg/gündür.³¹ Fenobarbital ve diğer barbitüratları uzun süreli kullanan, malabsorbsiyonu, beslenme bozukluğu olan veya vegan diyet ile beslenen yaşlı bireylerde riboflavin eksikliği akla gelmelidir.

Riboflavin eksikliğinin en sık gözlenen mukokutanöz belirtileri anguler keilit ve glossittir. Skrotum, vulva, iguinal bölge ve uyluklarda yerleşen konfluent eritemli, hafif deskuame plaklar ilerleyen dönemlerde fissüre olabilir, kırmızı papüller eklenebilir; fimozis, balanit ile koplike olabilir. Nasolabial, alın, yanak, posterior aurikular tutulum ile seboreik dermatiti taklit edebilir. Bu karakteristik mukokutanöz tutulum ve fotofobi, konjonktivit, keratit, kornea vaskülarizasyonu gibi oküler belirtiler birlikte okulo-orogenital Sendrom olarak tanımlanır.³⁴ Mukokutanöz bulgulara halsizlik, boğaz ağrısı, migren, normositik-normokromik anemi eşlik edilmektedir.

Eritrosit glutatyon redüktaz testi, yetersiz riboflavin alımının iyi bir göstergesidir ve 1,4 kat artış riboflavin yetersizliğini işaret eder.³⁵ Fakat glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimi eksik olan kişilerde hatalı sonuçlara ulaşılabacağından 24 saatlik idrar örneğinde riboflavin tayini, serum riboflavin konsantrasyonu (4-24 µg/dL) ölçümleri yapılabilir. Tedavide ise semptomlar düzeline kadar 10-20 mg/gün riboflavin kullanılabilir.³²

B3 Vitamini (Niasin) Eksikliği

Niasin et, tahıl, baklagil gibi bitkisel ve hayvansal gıdalarda yaygın olarak bulunabildiği gibi B1, B2, B6

vitamini varlığında triptofandan da sentezlenebilir.¹⁶ Niasin karbonhidratların, yağ asitlerinin ve proteinlerin sentezinde ve metabolizmasında rol oynayan önemli bir vitamindir. Günlük alınması gereken niasin miktarı 14-16 mg'dır.³¹ Niasin eksikliği alkolizm, kronik hastalıklar, HIV, karsinoid Sendrom, proteinden yoksun diyetler ve uzun süreli azathioprine, izoniazid, 5-florourasil veya 6-merkaptopurin kullanımı olan hastalarda görülebilir.³²

Niasin veya triptofan eksikliğinden kaynaklanan pellagranın klasik dördülüsü (dermatit, demans ve diare ve ölüm) yalnızca ileri vakalarda görülür. İlk belirtiler çok spesifik olmayıp anoreksi, halsizlik, sinirlilik, kilo kaybı, glossodini, glossit ve stomatit ile başlar. Fotosensitif dermatit sırt, boyun (Casal'ın kolyesi), yüz ve el sırtında (pellagra eldiveni) bilateral, simetrik kaşıntılı ve ağrılı eritemle başlar; vezikül, bül, krut, fissürasyonlar gelişip hiperpigmente plaklara ilerleyebilir.¹⁶ Ek olarak kemik çıkıntılarda hiperpigmentasyon ve likenifikasyon, perianal ve genital bölgede dermatit, seboreik dermatit benzeri bir klinikte gözlemlenebilir.

Niasin eksikliğinin tanısında, serum niasin ölçümü, son diyet alım ile değişebileceğinden yeterli değerlendirme sağlayamaz. Kan NAD: NADP ölçümleri ile ilgili çelişkili bilgiler mevcut olup idrarda N-metilnikotinamid ve N1-metil-2-piridon-5-karboxamid düzey ölçümü daha anlamlı bulunmuştur. Fakat bu testlere ulaşım zor olduğundan sıklıkla klinik tablo ve replasman tedavisine yanıtla konulmaktadır.³² Histopatolojik olarak stratum korneumda dejenerasyona yol açan lenfoid ve plazma hücrelerinin de izlendiği hafif inflamasyon, sıklıkla intraepidermal olmakla birlikte bazen subepidermal bül, fibroblast artışı, kapiller dilatasyon, epidermis proliferasyonu ve pigment artışı görülür.^{36,37} Laboratuvar incelemelerinde anemi, hipokalemi, hipofosfatem, hiperkalsemi, serum porfirin düzeyinde artış ve transaminaz artışı saptanabilir.³⁸

Niasin eksikliğinin tedavisinde 10-150 mg/gün arasında değişen dozlarda oral niasin (nikotinamid olarak) takviyesi önerilirken pellegrada subkutan olarak 100-300 mg niasinamid günde 3 doz uygulanır.³⁹

2. 9. B6 Vitamini (Piridoksin) Eksikliği

B6 Vitamini içeren başlıca besinler etler, tam tahıllar, sebzeler ve kuruyemişlerdir. Yetişkinlerde günlük ihtiyaç 1,3-1,37 mg'dır.³¹ Yüze yakın enzimin kofaktörü olan pridoksin, folat ve niasin sentezinde, glukoneogenezde, amino asit dekarboksilasyonunda, trans-

sülfürasyonda, HEM, sfingolipid ve nörotransmitter sentezinde, immün fonksiyonda ve steroid hormon modülasyonunda rol oynar. Siroz, kalp hastalığı gibi kronik hastalıklar, alkolizm, gebelik, meme kanseri, Hodgkin lenfoma, orak hücreli anemi, izoniazid, penisilamin, hidralazin, siklosporin ve levodopa/karbidopa dahil olmak üzere bazı ilaç kullanımları B6 vitamini eksikliğine neden olabilir.¹⁶ Eksikliğinde öncelikle kardiyovasküler, dermatolojik, gastrointestinal, hematolojik veya nörolojik sistemler etkilenmektedir.

Nonspesifik olarak stomatit, glossit, keilitis, sebo-reik dermatit benzeri döküntü gözlenirken, ilerleyen dönemlerde triptofan-niasin dönüşümü de bozulacağından pellegra benzeri mukokutanöz bulgular ortaya çıkmaktadır.²⁴ Sistemik olarak tromboemboli, myokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıklar, bulantı, kusma, mikrositik anemi, ajitasyon, depresyon, konfüzyon, epilepsi ve periferik nöropati görülebilmektedir.

Nadir olarak gelişen B6 vitamin eksikliğinde plazma piridoksal-5-fosfat (PLP) seviyesi, eritrosit transaminaz aktivitesi, idrar 4-piridoksik asit ve idrar ksanthurenik asit ölçümleri ile niceliksel veriler elde edilebilir.⁴⁰ Plazma PLP seviyeleri albümin ve alkalin fosfataz düzeylerinden etkileneceği inflamasyon veya hipoalbuminemi durumlarında akılda bulundurulmalıdır.

Semptom şiddetine bağlı olarak 50-100 mg/gün oral veya IV tedavi önerilmektedir.³² İzoniazid kullanan hastalarda profilaktik olarak B6 vitamini verilmesi önerilmektedir.⁴⁰

B7 Vitamini (Biotin) Eksikliği

Biyotinden zengin gıdalar arasında karaciğer, yumurta sarısı, somon ve maya yer alır. Endojen olarak bağırsaktaki bazı bakteriler, proteolitik aktivite sırasında yan ürün olarak sentezler. Karbonhidrat, amino asit ve lipid metabolizmasında rol oynayan karboksilaz enzim kompleksleri için önemli bir kofaktördür. Yetişkinlerde günlük ortalama gereksinim 30 mcg'dır.³¹ Eksikliği parenteral beslenme, yoğun çığ yumurta akı tüketimi olan yaşlı bireylerde akılda bulundurulmalıdır. Yumurta beyazında bulunan avidin proteini, biyotini bağlayarak intestinal emilimini azaltır.⁴¹ Biotin eksikliğinde perioral ve periorbital yerleşen, maske benzeri eritemli skuamli plaklar zamanla diğer periorifisyal bölgelere ve sürtünme bölgelerine yayılır. Seboreik dermatit, glossit, alopesi, kırılğan tırnaklar, konjonktivit, miyalji, anoreksi,

bulantı, mental bozukluk, letarji, halüsinasyonlar ve paresteziler dahil nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir.³²

Biotin eksikliği tanısında serum biyotin konsantrasyonu hassas bir değerlendirme olmadığından, 24 saatlik idrarda biyotin, 3-hidroksiizovalerik asit düzeyi veya lenfosit 3-metil krotonil-CoA karboksilaz ve propiyonil-CoA karboksilaz ölçümleri önerilir.⁴²

Günde 150 mcg oral biyotin veya oral alım kontrendike ise 200 mcg parenteral uygulama takviyesi yapılabilir.³² Deri bulguları biyotin takviyesine günler içinde yanıt verirken, saç dökülmesi ve laboratuvar anormallikleri haftalar içinde düzelir.

Vitamin B12 (Kobalamin) Eksikliği

B12 vitamininden zengin besinler özellikle et, balık, süt ürünleri ve yumurtadır. Günlük gereksinim 2.4 µg'dır.³¹ L-metilmalonil-koenzim A mutaz ve metionin sentaz enzimlerinin kofaktörü olarak, metilasyon reaksiyonlarında, fosfolipidler ve nörotransmitterler dahil birçok biyolojik molekülün sentezinde, gen ekspresyonu ve protein sentezinin düzenlenmesinde rol oynar.⁴³ İleri yaş bireylerde B12 eksikliğinin prevalansı %10-20 arasında değişmektedir.⁴⁴ Aklorhidri, atrofik veya otoimmün gastrit, çölyak hastalığı, Crohn hastalığı gibi gastrointestinal hastalıklara sahip, bariatrik cerrahi geçirmiş, uzun süreli metformin, proton pompası inhibitörleri, histamin H2 blokerleri kullanan, vegan beslenen yaşlı bireylerde B12 eksikliği akılda tutulmalıdır.⁴⁵ Eksikliğinde mukokutanöz, nöropsikiyatrik ve hematolojik bulgular ön plandadır. İlerleyen dönemde nörolojik etkiler irreversible olabileceğinden erken tanı ve tedavisi önemlidir.

B12 vitamini eksikliğinin ilk belirtisi megaloblastik anemi ve hipersegmente nötrofillerdir. Mukokutanöz belirtiler arasında kserosis, angular keilit, glossit, stomatit, lingual parestezi, disgeuzi, kserostomi, aftöz stomatit, lökoderma, saç depigmentasyonundan telogen efluviuma kadar uzanan saç değişiklikleri, tırnakta lineer çizgilenme, lökonişi, paronişi gibi değişiklikler bulunur.²⁴ Bir diğer bulgu olan Addison benzeri generalize veya lokalize, simetrik hiperpigmentasyon ise özellikle flexural, palmoplantar bölgeler, oral mukoza, sürtünme bölgeleri ve terminal falankslarda yerleşmektedir.⁴⁶ Histopatolojisinde epidermin bazal tabakasında artan melanin ve melanositlerde ve keratinositlerde melanozom artışı ile bu pigmentasyonun melanin sentezindeki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir.⁴⁷ Sistemik olarak

megaloblastik anemi, homosisteinemiye bağlı olarak tromboz eğilimi, myelopati, periferik nöropati, depresyon, demans, kilo kaybı, halsizlik eklenebilir. B12 vitamini eksikliğine bağlı nörolojik semptomları olan 63 kişinin dahil edildiği bir çalışmada, hastaların % 41'inde mukokutanöz bulgu saptanmış olup; bulgular %31 glossit, %19 mukokutanöz hiperpigmentasyon, %9 saç değişiklikleri, %8 anguler keilit ve %3 vitiligo olarak dağılım göstermiştir.⁴⁸ Hematolojik olarak laboratuvar incelemesinde lökopeni, trombositopeni, pansitopeni, LDH, indirekt bilirubin, AST, homosistein ve metilmalonik asit artışı; düşük haptoglobulin saptanabilir.

Tanıda kan B12 düzeyinin < 200 pg/ml saptanması eksikliği düşündürür fakat duyarlılığı düşüktür. B12 vitamini homosistein metionine ve metilmalonil-CoA'nın süksinil-CoA'ya dönüşümü için gereklidir. B12 eksikliğinde homosistein ve metilmalonik asit miktarı artacağından serum metilmalonik asit (> 400 nmol/l) ve serum veya plazma total homosistein (> 21 mmol/l) ölçümünün sensitivitesi daha yüksektir.⁴³

B12 eksikliğinin tedavisinde hidroskobalamin, siyanokobalaminin oral ve intramusküler (IM) enjeksiyon tedavisinin yanında sublingual, oral sprey, burun jel/sprey, transdermal yama seçenekleri de mevcuttur. Bu alternatif preparatların emilimi ve etkinliği hakkında henüz yeterli veri yoktur. B12 eksikliği IM tedavisinde birçok tedavi modalitesi önerilmektedir. Sıklıkla şiddetli eksikliği olan hastalarda 1-2 hafta boyunca haftada en az birkaç kez 1000 µg dozunda, ardından belirgin bir iyileşme görülene kadar haftalık ve sonrasında aylık enjeksiyonlara geçilmesi önerilmektedir.⁴³ Oral formlar hasta uyumunun, tedavi konforunun daha iyi olması ve maliyetin daha düşük olmasının yanı sıra; yüksek doz (1000-2000 µg) oral B12 vitamininin, intrinsik faktör ile emilimin yanında pasif difüzyonla da emildiği için giderek daha ön plana çıkmaktadır. Malabsorbsiyon durumlarında dahi yüksek doz oral (1000-2000 µg) ve parenteral (1000 µg) vitamin B12 uygulaması karşılaştırıldığında hematolojik bulgularda ve B12 seviyelerinde benzer yanıt gözlenmiştir.^{49,50} Pernisiyöz anemi veya malabsorpsiyonu olan hastalarda ömür boyu replasman önerildiği gibi sağlıklı ileri yaş bireylerde de B12 vitamin takviyesi önerilmektedir.⁴⁵

B12 tedavisinin monomorfik akneiform erüpsiyon, rozacea alevlenmesi gibi kutanöz yan etkileri gözlenebilir.⁵¹ Kobalt B12 vitamininin fonksiyonel bir parçasıdır. Dolayısıyla kobalt ilişkili kontakt dermatiti olan hastalarda, kobalamin tedavisi sırasında;

veziküler dermatit, keilit ve stomatit dahil olmak üzere çeşitli kutanöz reaksiyonlar ortaya çıkabilir.⁵²

Vitamin B9 (Folat) Eksikliği

Folat, birçok bitkisel ve hayvansal üründe, özellikle koyu yeşil yapraklı sebzeler, turunçgiller, karaciğer ve birada yoğun olarak bulunur. Yetişkinlerde günlük gereksinim 400 µg'dır.³¹ Folat, purin ve pirimidin metabolizmasında, homosisteinin metionine metilasyonunda, hematopoezde, nöral fonksiyonda rol oynar. Yetersiz alım, keçi sütü gibi folattan fakir gıdalarla yoğun beslenme, gıdaların aşırı pişirilmesi, bariyatrik cerrahi, inflamatuvar barsak hastalığı gibi malabsorbsiyon durumları, metotreksat, trimetoprim, fenitoin gibi ilaçlar, hemoliz, şiddetli egzama/psoriasis gibi hücresel turnoverın yüksek olduğu durumlarda folat eksikliği gelişebilir.¹⁰ Folat ve B12 vitamin eksikliği klinik bulguları benzerdir. B12 ekikliğinden farklı olarak nörolojik semptomlar gözlenmez.

Serum folat düzeyinin < 7 nmol/l, artık sık olarak kullanılsa da eritrosit folat düzeyinin < 340 nmol/l olması folat eksikliğini gösterir.⁵³ Laboratuvar bulguları arasında ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve homosistein artışı da yer alır.

Folat eksikliği 1-5 mg/gün folat içeren oral takviyeler ile yönetilir.¹⁰ Folat takviyesinden önce eş zamanlı B12 vitamini eksikliğinin dışlanması önemlidir. B12 vitamini eksikliği olan olgularda tek başına folik asit verilmesi nörolojik bulguların ağırlaşmasına neden olabilir.⁵³

Demir Eksikliği

Gastrointestinal emilimi daha iyi olan Hem demiri genellikle et, kümes hayvanları ve balıkta bulunurken, Hem olmayan demir sebzelerde, meyvelerde bulunur.²⁴ Demir, hemoglobinin ve myoglobinin temel bileşenidir; immün sistemde, oksidasyon-reduksiyon reaksiyonlarında, sitokrom ve katalaz yapısında, DNA, amino asitler ve hormonların sentezi gibi pek çok metabolik reaksiyonda olarak görev alır.²⁰ İleri yaş bireylerde günlük gereksinim 8mg/gündür.¹⁴ Yetersiz alım, özellikle kolon kanseri olmak üzere malignite, gastrointestinal cerrahi, kronik kalp yetmezliği ve kanama gibi durumlarda demir eksikliği gelişebilir. Tannat (çay), fosfatlar, fitat (tam tahıllarda ve tohumlarda) ve kalsiyum açısından zengin yiyecekler demir emilimini bozabilir. Demir eksikliğinde koilonişi, kolay kırılan tırnak, telogen

effluvium, saçta beyazlaşma, atrofik glossit, anguler keilitis, stomatodini, mukoza ve deride solukluk, kserosis, generalize pruritus gözlenebilir. Diğer bulgular arasında hipokrom mikrositer anemi, halsizlik, kognitif fonksiyonlarda azalma, efor dispnesi, taşikardi, pika, disfaji yer almaktadır.

Hipokrom mikrositer anemisi olan hastalarda demir eksikliğini saptamak için serum demir seviyesi, toplam demir bağlama kapasitesi, transferrin, transferrin saturasyonu, serum ferritin değerleri kullanılmaktadır.²⁴ İnflamatuvar reaksiyonlarda transferrin ve serum demir seviyelerinde azalma, ferritin seviyesinde ise artma olabileceği unutulmamalıdır.

Demir eksikliği tedavisinde ilk basamak oral preparatlarıdır; en sık kullanılan demir sülfat olup demir glukonat ve demir fumarat da kullanılabilir. Yetişkinler için C vitamini ile birlikte alınmak üzere 100–200 mg elementer demir önerilmektedir.⁵⁴ Demir depolarının yenilenmesi ve serum ferritinin normalleşmesi genellikle tedaviden sonraki 3-6 ay içinde gerçekleşir. Oral demir tedavisi ile yanıt alınmazsa parenteral formlara geçilebilir.

Diğer Vitamin Eksiklikleri

3.1. E vitamini eksikliği: Yara iyileşmesinde ve immün fonksiyonunda bozulma, seboreik dermatit benzeri döküntü

3.2. K Vitamini Eksikliği: Hemoraji-ekimoz-purpura benzeri kanama bozuklukları

3.3. Vitamin D Eksikliği: Deri D vitamini sentezinde rol oynasa da eksikliğiyle ilişkili spesifik deri bulgusu yoktur.

3.4. B5 Vitamini (Pantotenik asit) Eksikliği: akromotrişi, yanan ayak sendromu⁵⁵

Sonuç

Günümüzde insan ömrünün uzaması, kötü beslenme, alkol ve madde bağımlılığının yüksek prevalansı göz önüne alındığında, nutrisyonel eksikliklerin erken teşhisi ve morbiditenin azaltılması için dermatologların farkındalığı önem arz etmektedir. Sıklıkla kombine eksiklikler olarak gelişen ve klinik olarak örtüşebilen bu hastalık spektrumunda öykü, fizik muayene ve tanı testleri altta yatan eksikliğin/eksikliklerin tanısında önem arz eder. Tedavi sonrasında deri bulguları hızlıca gerilese de, altta yatan nedene bağlı olarak hastaların belirli aralıklarla takibi yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Saunders J, Smith T. Malnutrition: Causes and consequences. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2010;10(6):624-627. doi:10.7861/clinmedicine.10-6-624
2. Leij-Halfwerk S, Verwijs MH, van Houdt S, et al. Prevalence of protein-energy malnutrition risk in European older adults in community, residential and hospital settings, according to 22 malnutrition screening tools validated for use in adults ≥ 65 years: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2019;126(May):80-89. doi:10.1016/j.maturitas.2019.05.006
3. White J V., Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M. Consensus statement: Academy of nutrition and dietetics and American society for parenteral and enteral nutrition: Characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *J Parenter Enter Nutr*. 2012;36(3):275-283. doi:10.1177/0148607112440285
4. Jensen GL, Cederholm T, Correia MITD, et al. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. *J Parenter Enter Nutr*. 2019;43(1):32-40. doi:10.1002/jpen.1440
5. Jensen GL, Bistran B, Roubenoff R, Heimburger DC. Malnutrition syndromes: A continuum vs continuum. *J Parenter Enter Nutr*. 2009;33(6):710-716. doi:10.1177/0148607109344724
6. Nosewicz J, Sparks A, Hart PA, et al. The evaluation and management of macronutrient deficiency dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(3):640-647. doi:10.1016/j.jaad.2022.04.007
7. McKinster CD, Orozco-Covarrubias L. Skin Manifestations of Nutritional Disorders. *Harper's Textb Pediatr Dermatology*. 2019;(November 2019):831-840. doi:10.1002/9781119142812.ch71
8. Khnykin D, Miner JH, Jahnsen F. Role of fatty acid transporters in epidermis: Implications for health and disease. *Dermatoendocrinol*. 2011;3(2):53-61. doi:10.4161/derm.3.2.14816
9. Bistran BR. Clinical aspects of essential fatty acid metabolism: Jonathan Rhoads lecture. *J Parenter Enter Nutr*. 2003;27(3):168-175. doi:10.1177/0148607103027003168
10. Melissa Hoffman, MS; Robert G. Micheletti, MD; Bridget E. Shields M. Nutritional Dermatoses in the Hospitalized Patient. *Cutis*. 2020;105(6):302-308.
11. Hamilton C, Austin T, Seidner DL. Essential fatty acid deficiency in human adults during parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2006;21(4):387-394. doi:10.1177/0115426506021004387
12. Gramlich L, Meddings L, Alberda C, et al. Essential Fatty Acid Deficiency in 2015: The Impact of Novel Intravenous Lipid Emulsions. *J Parenter Enter Nutr*. 2015;39:61S-66S. doi:10.1177/0148607115595977
13. Schober Y, Wahl HG, Renz H, Nockher WA. Determination of red blood cell fatty acid profiles: Rapid and high-confident analysis by chemical ionization-gas chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*. 2017;1040:1-7. doi:10.1016/j.jchromb.2016.11.019
14. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S PM. Dietary reference values for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. *J AMERICAN*

- Diet Assoc.* 2001;101(3):294-301. doi:10.1046/j.1365-277x.2003.00439.x
15. Nosewicz J, Spaccarelli N, Roberts KM, et al. The epidemiology, impact, and diagnosis of micronutrient nutritional dermatoses part 1: Zinc, selenium, copper, vitamin A, and vitamin C. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(2):267-278. doi:10.1016/j.jaad.2021.07.079
 16. Haight RR, Norman RA. The cutaneous manifestations of nutritional deficiencies. *Diagnosis Aging Ski Dis.* Published online 2008:193-203. doi:10.1007/978-1-84628-678-0_15
 17. Sinclair SA, Reynolds NJ. Necrolytic migratory erythema and zinc deficiency. *Br J Dermatol.* 1997;136(5):783-785. doi:10.1111/j.1365-2133.1997.tb03672.x
 18. Glutsch V, Hamm H, Goebeler M. Zinc and skin: an update. *JDDG - J Ger Soc Dermatology.* 2019;17(6):589-596. doi:10.1111/ddg.13811
 19. Kanekura T, Yotsumoto S, Maeno N, et al. Selenium deficiency: Report of a case. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(4):346-348. doi:10.1111/j.1365-2230.2005.01746.x
 20. Podgórska A, Kicman A, Naliwajko S, Waciewicz-Muczynska M, Niczyporuk M. Zinc, Copper, and Iron in Selected Skin Diseases. *Int J Mol Sci.* 2024;25(7). doi:10.3390/ijms25073823
 21. Duncan A, Yacoubian C, Watson N, Morrison I. The risk of copper deficiency in patients prescribed zinc supplements. *J Clin Pathol.* 2015;68(9):723-725. doi:10.1136/jclinpath-2014-202837
 22. Lonnerdal B. Bioavailability of copper. *Am J Clin Nutr.* 1996;63(5):821-829.
 23. Hofmann P, Vidovic M, Debrunner J. Copper Deficiency. *J Clin Nutr Diet.* 2021;7:1-4.
 24. DiBaise M, Tarleton SM. Hair, Nails, and Skin: Differentiating Cutaneous Manifestations of Micronutrient Deficiency. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(4):490-503. doi:10.1002/ncp.10321
 25. Ragnunatha S, Jagannath Kumar V, Murugesh S. A clinical study of 125 patients with prynoderma. *Indian J Dermatol.* 2011;56(4):389-392. doi:10.4103/0019-5154.84760
 26. Johnson LJ, Meacham SL, Kruskall LJ. The Antioxidants-Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. *J Agromedicine.* 2003;9(1):65-82. doi:10.1300/J096v09n01_07
 27. Schneider JB, Norman RA. Cutaneous manifestations of endocrine-metabolic disease and nutritional deficiency in the elderly. *Dermatol Clin.* 2004;22(1):23-31. doi:10.1016/S0733-8635(03)00115-3
 28. Walters RW, Vinson EN, Soler AP, Burton CS. Scurvy with manifestations limited to a previously injured extremity. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(2):48-49. doi:10.1016/j.jaad.2007.04.021
 29. Cinotti E, Perrot JL, Labeille B, Cambazard F. A dermoscopic clue for scurvy. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(1):S37-S38. doi:10.1016/j.jaad.2014.05.061
 30. Schectman G, Byrd JC, Gruchow HW. The influence of smoking on vitamin C status in adults. *Am J Public Health.* 1989;79(2):158-162. doi:10.2105/AJPH.79.2.158
 31. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference and C. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Fo-*
late, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. National Academies Press (US); 1998.
 32. Nosewicz J, Spaccarelli N, Roberts KM, et al. The epidemiology, impact, and diagnosis of micronutrient nutritional dermatoses. Part 2: B-complex vitamins. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(2):281-292. doi:10.1016/j.jaad.2021.06.900
 33. Smith TJ, Johnson CR, Koshy R, et al. Thiamine deficiency disorders: a clinical perspective. *Ann N Y Acad Sci.* 2021;1498(1):9-28. doi:10.1111/nyas.14536
 34. Khan B, Pande S, Borkar M, Sharma R. Oculo - Orogenital Syndrome : A Rare Case Scholars Journal of Medical Case Reports Oculo - Orogenital Syndrome : A Rare Case. 2024;(March 2017):5-9. doi:10.21276/sjmc.2017.5.3.15
 35. Hoey L, McNulty H, Strain JJ. Studies of biomarker responses to intervention with riboflavin: A systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6). doi:10.3945/ajcn.2009.27230B
 36. Gurd FB. A Histological Study Of The Skin Lesions Of Pellagra. *J Exp Med.* 1911;13(1):98-114.
 37. Piqué-Duran E, Pérez-Cejudo JA, Comeselle D, Palacios-Llopis S, García-Vázquez O. Pelagra: estudio clínico, histopatológico y epidemiológico de 7 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(1):51-58. doi:10.1016/j.ad.2011.05.001
 38. Hegyi Juraj, Schwartz Robert A., Hegyi Vladimir. Pelagra: Dermatitis, dementia, and diarrhea. *Int J Dermatol.* 2004;43(1):1-5.
 39. Baron R. Nutritional disorders. In: Papadakis MA, McPhee SJ RM, ed. *Current Medical Diagnosis & Treatment.* 58th ed. NY: McGraw-Hill Education; 2019.
 40. Chawla J, Kvarnberg D. Hydrosoluble vitamins. In: *Handbook of Clinical Neurology.* Vol 120. 1st ed. Elsevier B.V.; 2014:891-914. doi:10.1016/B978-0-7020-4087-0.00059-0
 41. Terzi E, Akyol A. Nütrisyonel Hastalıkların Deri Bulguları Cutaneous Manifestations Of Nutritional Disease. 2016;6:110-120. doi:10.16899/ctd.
 42. Eng WK, Giraud D, Schlegel VL, Wang D, Lee BH, Zempleni J. Identification and assessment of markers of biotin status in healthy adults. *Br J Nutr.* 2013;110(2):321-329. doi:10.1017/S0007114512005065
 43. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013;368(2):149-160. doi:10.1056/NEJMcp1113996
 44. Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, et al. High Prevalence of Cobalamin Deficiency in Elderly Outpatients. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40(12):1197-1204. doi:10.1111/j.1532-5415.1992.tb03641.x
 45. LANGAN RC, GOODBRED AJ. Vitamin B 12 Deficiency: Recognition and Case presentation. *Am Acad Fam Physicians.* 2017;5(2):384-389.
 46. Srivastava N, Chand S, Bansal M, Srivastava K, Singh S. Reversible hyperpigmentation as the first manifestation of dietary vitamin B12 deficiency [7]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2006;72(5):389-390. doi:10.4103/0378-6323.27766
 47. Mori K, Ando I, Kukita A. Generalized hyperpigmentation of the skin due to vitamin B12 deficiency. *J Dermatol.* 2001;28(5):282-285. doi:10.1111/j.1346-8138.2001.tb00134.x
 48. Aaron S, Kumar S, Vijayan J, Jacob J, Alexander M, Gnana-muthu C. Clinical and laboratory features and response to treatment in patients presenting with vitamin B12 deficiency-related neurological syndromes. *Neurol India.* 2005;53(1):55-58. doi:10.4103/0028-3886.15057

49. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood*. 1998;92(4):1191-1198. doi:10.1182/blood.v92.4.1191
50. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral Versus Intramuscular Cobalamin Treatment in Megaloblastic Anemia: A Single-Center, Prospective, Randomized, Open-Label Study. *Clin Ther*. 2003;25(12):3124-3134. doi:10.1016/S0149-2918(03)90096-8
51. Brescoll J, Daveluy S. A Review of Vitamin B12 in Dermatology. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(1):27-33. doi:10.1007/s40257-014-0107-3
52. Price ML, MacDonald DM. Cheilitis and cobalt allergy related to Ingestion of vitamin B12. *Contact Dermatitis*. 1981;7(6):352-352. doi:10.1111/j.1600-0536.1981.tb04113.x
53. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014;166(4):496-513. doi:10.1111/bjh.12959
54. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1832-1843. doi:10.1056/NEJMr1401038
55. Robert E. Hodges, William B. Bean MAO, Bleiler R. Human Pantothenic Acid Deficiency Produced By Omega-Methyl Pantothenic Acid. *J Clin Investig*. 1959;38(8):1421-1425.

Alzheimer Hastalığı, Demans ve Diğer Serebrovasküler Problemlerde Deri Problemleri

Elif Demirci Saadet

Demans ilerleyici bilişsel işlev bozukluğu ile karakterize nörolojik bir hastalıktır ve yaşlılarda görülme sıklığı giderek artmaktadır. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Demansın en sık görülen alt tipi ise Alzheimer hastalığıdır ve demans vakalarının yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Alzheimer hastalığında beyinde patolojik amiloid- β ve tau birikimi mevcuttur.¹

Bazı araştırmalara göre Alzheimer hastalığı ile bazı deri hastalıkları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Alzheimerlı hastalarda, derinin fizyolojisi değişmiştir ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olan amyloid beta ve alfa-synuclein benzeri proteinler deride de birikmektedir.^{2,3} Ayrıca deri ve beyin aynı ektodermden geliştiği bilinmektedir.^{3,4} Alzheimer hastalığı olan hastalarda en sık otoimmün büllöz hastalıklar ile olan ilişki incelenmiş ve bu hastalarda büllöz pemfigoid gelişme riskinin 2,6 kat arttığı gösterilmiştir.⁵ 2013 yılında yapılan başka bir çalışmada ise melanom dışı cilt kanserinin Alzheimer hastalığı riskinde azalmayla ilişkili olduğu bulunmuştur.⁶

Bu bölümde demans, Alzheimer ve diğer cerebrovasküler hastalıklarla büllöz pemfigoid, hidradenitis suppurativa, psoriasis, deri kanserleri ve kutanöz amiloidoz gibi deri hastalıkları arasındaki ilişkiye değinilecektir.

Büllöz Pemfigoid

Büllöz pemfigoid (BP), normal veya eritemli zemin-

de subepidermal büllerle karakterize otoimmün bir deri hastalığıdır.⁷ Sıklıkla yaşlılarda görülür ve nadir görülmesine rağmen insidansı giderek artmaktadır.⁸

BP hastalarında kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, nörolojik hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar ve maligniteler gibi birçok eşlik eden hastalık tanımlanmıştır ve en güçlü ilişki BP ile nörolojik hastalıklar arasında bulunmuştur.⁹ Güncel bir meta-analiz, büllöz pemfigoidin demans (RR=4.46), stroke (RR=2.68), epilepsi (RR=2.98) ve multipl skleroz (RR=12.40) riskini artırdığını ortaya koymuştur.¹⁰ Ayrıca mevcut nörolojik hastalıklar da büllöz pemfigoid riskini artırmaktadır. Bir çalışmada hastaların çoğunda BP'den önce en az bir nörolojik bozukluk teşhis edilmiştir ve ortalama nörolojik hastalık bulunma süresi 5,5 yıl olarak bulunmuştur.¹¹ Nörolojik bozukluğu olmayan hastalara göre klinik prezentasyon, hastalık şiddeti ve otoantikör yanıtında fark izlenmemiştir.¹²

Birçok çalışma, demans ve BP arasındaki ilişkiyi 2,2 ile 4,8 arasında değişen risk oranıyla doğrulamıştır.¹ 2016 yılında Finlandiya'da yapılan bir çalışmada ise ilk kez Alzheimer hastalarında 2,6'luk bir rölatif risk saptanmış ve vasküler demansı olan hastalarda bu değer 3,6 olarak bulunmuştur.⁵ Bu sonuç, 2017 yılında 3.281 BP hastasıyla yapılan populasyon tabanlı eşleştirilmiş kohort çalışmasının sonucuyla (Odds oranı=2,6) uyumlu bulunmuştur.¹³ BP hastalarında bilişsel işlevlerin değerlendirildiği bir

çalışmada ise bilişsel yeteneklerde azalma ve bilişsel bozulma riskinde artış bulunmuştur; bu sonuç bu hastaların demans geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir.¹⁴ Bununla birlikte 183 BP hastasıyla yapılan tek merkezli bir kohort çalışmasında, BP ile demans, Parkinson ve stroke arasında anlamlı bir ilişkili bulunurken, Alzheimer hastalığı ise anlamlı bir ilişki saptanmayan tek nörolojik bozukluk olmuştur.^{8,15}

Büllöz pemfigoidde epidermal adezyon molekülleri olan BP180 ve BP230 antijenlerine karşı gelişen Ig G yapısında otoantikolar mevcuttur. BP 180 (collagen XVII) proteininin sadece deride değil aynı zamanda beyin nöronlarında da eksprese edildiği gösterilmiştir.¹⁶ Ayrıca nörolojik hastalıklara sahip hastalarda yüksek oranda BP otoantikoları saptanmış ve bu otoantikoların seviyeleri demansın şiddeti ile ilişkili bulunmuştur.¹⁷ Bu ortak proteinlerin varlığı; merkezi sinir sisteminde otoantijen olarak tanınmalarına ve çapraz immunolojik reaksiyona bağlı gelişen nöroinflamasyonun nörolojik hastalığa neden olabileceği hipotezinin gelişmesine yol açmıştır.^{1,8,17}

Alzheimer hastalığının yaygın tutulum alanları olan korteks ve hipokampüsün gangliyonik tabakasında BP180 varlığı gösterilmiştir.¹⁸ 2011'de yapılan bir çalışmada, hem BP hem de nörolojik hastalıkları olan hastaların yüksek bir oranının BP grubundan veya kontrol grubundan daha fazla BP230'u tanıyabilen serumlara sahip olduğu bulunmuş ve bu durum çapraz bağışıklığın olma ihtimalini düşündürmüştür.¹⁹ Dolaşımdaki BP antikolarının varlığı, farklı nörolojik hastalıkları olan hastalarda araştırıldığında demans tanısı ile kanda BP180 antikorumun varlığı arasındaki ilişki olduğu, Alzheimer hastalığı olan hastalarda ise kontrol grubuna göre daha yüksek oranda BP 180 IgG antikoları olduğu bulunmuştur. Benzer sonuçlar multipl skleroz ve Parkinson hastalarında da bildirilmiştir.¹

Bu verilere karşın yakın zamanda yapılan bir çalışmada insan beyninin hipokampüsünde BP180 saptanamamıştır. Diğer araştırmacılar da BP180'in sağlıklı fare veya insan beyinlerinde eksprese olduğuna dair çok az kanıt bulmuşlardır.^{1,8} Yakın zamanda yapılan bir çalışma, Alzheimer hastalığı ve multipl skleroz hastalarında BP180 otoantikolarının hücre içi ve hücre dışı kısımları hedef aldığını, ancak BP hastalarında, farklı bir epitop profili olan non-kollajen 16A domainini hedef aldığını göstermiştir ve bu da mevcut çapraz reaktif immünoloji hipotezinin yetersizliğini göstermektedir.¹

Pemphigus ile demans ilişkisine bakıldığında ise; pemfigus keratinositlerin hücreler arası bir adezyon molekülü olan desmoglein'e karşı otoantikoların oluşumu ile karakterize otoimmün büllöz bir hastalıktır. Populasyona dayalı bir çalışmada pemfigus ve dört nörolojik bozukluk arasındaki ilişki araştırılmış ve pemfigus hastalarında demans, Parkinson hastalığı ve epilepsinin yaklaşık 2 kat daha fazla sıklıkta olduğu gözlenmiş ve pemfiguslu hastaların eşlik eden nörolojik bozukluklar açısından değerlendirmeleri önerilmiştir.²⁰ Diğer bir çalışmada da pemfiguslu 80 yaş ve üzerindeki yetişkinlerin, pemfigusu olmayan yetişkinlere göre Alzheimer hastalığı geliştirme olasılığı %72 daha fazla olarak saptanmıştır.⁸

Hidradenitis Suppurativa

Hidradenitis suppurativa (HS), intertriginöz bölgelerdeki tekrarlayan ağrılı nodüller, apseler ve sinüslerle karakterize kronik bir deri hastalığıdır.²¹ Çoğunlukla ikinci ve dördüncü dekatlar arasında görülür ve yaşam kalitesini negatif yönde etkilemektedir. HS'nin etyolojisi multifaktoriyeldir ve çalışmalar temel olarak sitokinler (TNFα ve IL-17), hormonlar, genetik ve mikrobiyoloji üzerinedir.²¹

Alzheimer hastalığı ve HS'nin genetik faktörler nedeniyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ailevi HS ve ailevi Alzheimer hastalığı, γ-sekretaz genlerinde ortak mutasyonlara sahiptir.^{21,22} γ-sekretaz kompleksi, en belirgin olarak amiloid öncü proteini (APP) ve Notch sinyal yolunu hedef alan bir transmembran proteazdır. Kompleks, altı gen tarafından kodlanan dört alt birimden oluşur: presenilin (PSEN1/PSEN2), presenilin geliştirici-2 (PSENEN), nikastrin (NCSTN) ve ön farenks defekti (APH1A/APH1iB). PSEN1 ve PSEN2 mutasyonları ailesel Alzheimer hastalığında tanımlanmıştır ve APP'lerin yetersiz şekilde parçalanmasına ve amiloid plakların birikmesine yol açmaktadır.²² Benzer γ-sekretaz gen mutasyonları, otozomal dominant kalıtım ve eksik penetransa sahip HS ailelerinde bildirilmiştir, ancak mekanizma hala belirsizliğini korumaktadır.¹ Her iki hastalıkta da benzer gen mutasyonlarının görülebilmesi, farelerde yapılan Notch geni inhibisyonu modellerinde semptomlarının ortaya çıkması, amyloid birikiminin Alzheimer patogenezinde önemi ve HS hastalarında amiloid birikiminin gösterilmesi HS ile Alzheimer arasında bağlantı olabileceğini düşündürmüştür.¹

Yeni yapılan çalışmalar ise iki hastalık arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir. HS'nin hete-

rojen bir fenotipe sahip olması hastalığın alt tiplere ayrılmasına neden olmaktadır. Şiddetli, yaygın ve tedaviye dirençli γ -sekretaz mutasyonlu hastalar, HS alt tiplerinden yalnızca biri olarak kabul edilirken; ailevi HS vakalarının sıklığı da tüm vakaların üçte biri kadardır ve bu grupta γ -sekretaz mutasyonları düşük oranda saptanmıştır.¹ 2017'de sırasıyla 3.432 ve 28.755 HS hastasının yer aldığı iki büyük kohort çalışması, Alzheimer hastalığı için artmış bir risk göstermemiş, risk oranı hafif ve önemsiz bir şekilde artmıştır.^{23,24} 2020 yılında 192 HS hastasında yapılan bir çalışmada, iki hastalık arasında kesin bir ilişki gösterilmesinde aile öyküsü olan HS hastaları ile Alzheimer hastalığı aile öyküsü arasında pozitif bir korelasyon olduğu ve aile öyküsü olan HS hastalarında aile öyküsü olmayan HS hastalarına göre Alzheimer hastalığı aile öyküsü sıklığının 4,5 kat arttığı gösterilmiştir.²⁵

Psoriasis

Psoriasis eritemli skuamli plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Yetişkinlerin %0,5-11,4'ünü etkiler ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır.¹ Psoriasis kardiyovasküler hastalıklar, diğer immün hastalıklar ve mental bozukluklar gibi birçok komorbiditenin eşlik ettiği sistematik bir durum olarak kabul edilmektedir.¹ Önceki çalışmalar psoriasis hastalarında demans gelişme riskinin 1,10-1,25 arasında değişen bir oranla arttığını göstermiştir.^{26,27,28} Psoriasis hastalığı gelişme riski demans hastaları arasında da artmaktadır.²⁹ Ancak 2018'de yapılan bir çalışma tam tersine psoriasis demans için koruyucu bir işlevi olduğunu bulmuştur (HR=0,54).³⁰ Yakın zamanda yapılan bir meta-analize göre ise psoriasis hastalarında vasküler demans ve vasküler olmayan demans geliştirme riski psoriasis olmayan hastalara göre daha yüksektir (sırasıyla RR=1,41, RR=1,13).³¹ Şiddetli psoriasis hastalığı olanlar arasında demans nedeniyle ölüm riski üç kat artmıştır (HR=3,64), bu da demansın bu hastalar için başlıca ölüm nedenlerinden biri olduğu anlamına gelmektedir.³² Kore'de yapılan nüfusa dayalı bir vaka kontrol kohort çalışması psoriasis ile Alzheimer hastalığı arasındaki bağlantıyı araştırmış ve Alzheimer hastalığı riskinin hafif ancak önemli ölçüde arttığını bulmuştur (HR=1,09).²⁷ İlişkinin orta yaşlı hastalarda yaşlı hastalara göre önemli ölçüde daha güçlü olduğu bulunmuştur (sırasıyla HR=1,30, HR=1,08). Bazı kesitsel çalışmalar demans için klinik öncesi belirteçleri araştırmış ve

iki çalışma psoriasis hastalarının hafif bilişsel bozulma, özellikle görsel uzaysal fonksiyon, sözel bellek ve yönetici işlev açısından daha yüksek risk taşıdığını ortaya koymuştur; fakat tam aksini gösteren çalışmalarda mevcuttur.^{30,33,34} Psoriasis hastalığı ve Alzheimer hastalığının mekanizmaları karmaşıktır, ancak epidemiyolojik ilişki hastalığın patogenezinde veya genetik duyarlılıkta ortak bir mekanizma olduğunu düşündürmektedir.¹

Psoriasis lezyonlarında, aktive T hücreleri ve dendritik hücreler, TNF α ve IL23 gibi sitokinler üretmektedir ve bu sitokinler epidermise göç ederek keratinositler üzerinde etki gösterir. Önemli bir pro-inflamatuvar faktör olarak, TNF- α aynı zamanda Alzheimer hastalığının patogenezinde de önemli bir rol oynamaktadır ve TNF bloke edici ajanlar, Alzheimer hastalığı olan hastalarda bilişsel işlevi iyileştirebilir.³⁵ Bir vaka kontrol çalışması, etanersept, adalimumab ve infliximab gibi TNF bloke edici ajanlarla tedavi edilen psoriasis hastalarının, bu tür tedavi görmeyenlere göre Alzheimer hastalığı geliştirme riskinin daha düşük olduğunu kanıtlamıştır (OR = 0,47).³⁵ IL-12/23 ekseni, psoriasis gelişiminde önemli bulunurken Alzheimer hastalığında da yaşa bağlı inflamasyonun patogenezinde önemli rolleri olduğu doğrulanmıştır.¹

Bu ortak mekanizmalar göz önüne alındığında, çalışmalarda psoriasisin sistemik bir hastalık olarak tedavi edilmesinin faydası vurgulanmıştır. Bir kohort çalışması, en az üç ay boyunca sistemik anti-inflamatuvar tedavi gören psoriasis hastalarının demans geliştirme olasılığının daha düşük olduğunu göstermiştir.²⁸ Kore'de yapılan bir çalışma da psoriasis hastalarını sistemik tedavi grubu ve sistemik olmayan tedavi grubu olarak ayırmıştır. Sistemik tedavi görenler için Alzheimer hastalığı geliştirme riski, sistemik tedavi görmeyen gruptakilerden ve hatta psoriasis olmayanlardan bile önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur.²⁷

Psoriasis ile Alzheimer hastalığı arasında genetik bir ilişki olduğuna dair kanıtlar da mevcuttur. Apolipoprotein E (APOE), Alzheimer hastalığı için en güçlü genetik risk faktörüdür. Ana kolesterol taşıyıcısı olarak A β birikimini ve tau fosforilasyonunu büyük ölçüde etkiler ve ayrıca kardiyovasküler hastalıklar ve diğer nörodejeneratif bozukluklarla ilişkilidir.¹ Benzer şekilde, birçok çalışma APOE genotiplerinin psoriasis hastalığının başlangıcı ve şiddeti için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini doğrulamıştır.¹

Deri kanserleri

Epidemiyolojik çalışmalar, nörodejeneratif bozuklukları olan hastaların bazı kanserlerde daha düşük malignite oranlarına sahip olduğunu göstermiştir.³⁶ 2020 yılında, Alzheimer hastalığı ile kanser arasındaki ilişkiyi araştırmak için 9.630.435 kişiyi içeren bir meta-analiz yürütülmüş ve kanser geçmişi olan kişilerde Alzheimer hastalığı gelişme riskinin hafif ölçüde azaldığı sonucuna varılmıştır.³⁶

1.102 yetişkinle yapılan popülasyona dayalı bir çalışmada melanoma dışı deri kanseri (MDDK) hastalarında MDDK olmayan hastalara kıyasla Alzheimer hastalığı riskinin azaldığı (HR=0,50) bildirilmiştir.⁶ Bu koruyucu etki, tüm nedenlere bağlı oluşan demans hastaları dikkate alındığında ortadan kalkmıştır. Başka bir çalışma da MDDK hastalarında Alzheimer hastalığı riskinin %2-10 oranında azaldığını gösterilmiştir.³⁷ 2018'de, ABD merkezli geniş bir çalışmada ise hem malign melanom hastalarında hem de MDDK hastalarında sonradan gelişen Alzheimer hastalığı riskinin önemli ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir.³⁸

Alzheimer hastalığı ile kanser arasında, sinyalizasyon, metabolizma ve hücre büyümesinde rol oynayan birçok genin bulunduğu bir gen örtüşmesi vardır.¹ Örneğin, bir tümör baskılayıcı gen olan p53, kanserde daha düşük oranda ifade edilirken Alzheimer hastalığı ve diğer nörodejeneratif bozukluklarda upregüle edilmiştir. Bununla birlikte eğitim, gelir, yaşam tarzı, fiziksel aktivite gibi bazı faktörler de Alzheimer ve deri kanserleri arasındaki korelasyonda rol oynayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.¹

Kutanöz Amiloidoz

Amiloidoz, beyinde ve deride lokal olarak meydana gelebilir ve sırasıyla nörodejeneratif ve deri rahatsızlıklarına yol açabilir. Çalışmalar, Alzheimer hastalığındaki amiloid birikintileri ile kutanöz amiloidoz arasında bir bağlantı olabileceğini göstermiştir.^{1,2} Deri ve beyin amiloidozunun patolojisi benzer olabilir ve amiloid birikintileri ortak bir ultra yapıyı paylaşmaktadır. Alzheimer hastalığında rol oynayan Presenilin-1 ve ApoE4, derideki amiloidogenezde de rol oynamıştır. 2018'de, yüzünde, sırtının üst kısmında ve karnında küçük, kahverengimsi maküller ve şiddetli kaşıntı olan bir hastaya hem Alzheimer hastalığı hem de maküler amiloidoz teşhisi konmuştur.³⁹ Ancak, deri-beyin eksenini kanıtlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Cerebrovasküler olaylarda deri bulguları

İnme serebrovasküler bir problemdir ve dünyada ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. İnme geçiren hastalarda bazı deri bulguları geliştiği tanımlanmıştır. Ayrıca var olan deri hastalıklarının da etkilendiği bildirilmiştir.⁴⁰

İnmenin skleroderma üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu söylenmektedir. Hemiplejik inme sonrası romatizmal hastalık gelişen hastalarda paretik uzuv korunur. Bu daha önce romatoid artrit, gut ve osteoartritte tanımlanmıştır. Sklerodermik deri değişiklikleri tamamen paretik uzuvda bulunmaz ve zayıf bacakta belirgin şekilde azalır. İnflamasyonun, nöropeptitler veya anatomik bir nörolojik lezyon tarafından modifiye edilmesinin bu fenomeni açıklayabileceği düşünülmüştür. İnme sonrası psoriasisde gerileme tanımlanmıştır.⁴⁰

Refleks sempatik distrofi, bir yaralanmayı takiben yaralanmanın şiddeti ile orantısız ağrı gelişen bir sendromdur. Bu sendroma ödem, eritem, solukluk, siyanoz, hipo ve hipertrikoz, hipo ve hiperhidroz, onikodistrofi, kabarma, beyaz tırnaklar, boğulma ve ülser gibi birçok dermatolojik belirti eşlik eder.⁴⁰

Unilateral pruritus unilateral pontin infarktının bir komplikasyonu olarak bildirilmiştir. Fasiyal ülserasyonun nadir bir nedeni olan trigeminal trofik sendrom da iskemik enfarkt sonrası bildirilmiştir.⁴⁰ Serebral enfarktüstün kaynaklanan aşırı terleme, inme ile ilgili mevcut literatürde nadiren bildirilmiştir ve patofizyolojik mekanizmaları ve klinik önemi belirsizliğini korumaktadır. Hiperhidroz tipik olarak yüz ve kolu içerir ve geçicidir, 2 gün ila 2 ay sürer. Horner sendromu, hipotalamik disfonksiyon veya başka herhangi bir otonomik disfonksiyon ile ilişki gözlenmemiştir.⁴⁰

Hemiplejili hastalarda tırnak patolojisi üç ana patern halinde sunulur: uzunlamasına kırmızımı çizgi, neapolitan tırnaklar ve tek taraflı clubbing. Hemipleji, tırnak hasarından yaklaşık 40 ay önce gelir. Tek taraflı pterygium inversum unguis, tırnak yatağı/hyponychium'un distal yönünün tırnak plağının ventral yüzeyine yapışarak distal oluğun obliterasyonu ile sonuçlanan bir tırnak anomalisidir.⁴⁰

Sonuç olarak, büllöz pemfigoid ve psoriasis, Alzheimer hastalığı ve demans riskini artırabilir, deri kanseri ise Alzheimer hastalığı üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olabilir ve bu durumların tersi de ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, hidradenitis suppurativa, kutanöz amiloidoz ve Alzheimer hastalığı arasındaki ilişki hala bilinmezliğini korumaktadır.

Daha ileri çalışmaların yapılması demans, Alzheimer hastalığı ve deri hastalıkları arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması ve altta yatan mekanizmaların ortaya konmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

- Zhang, H., Zhang, D., Tang, K., & Sun, Q. (2021). The Relationship Between Alzheimer's Disease and Skin Diseases: A Review. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 14, 1551–1560. <https://doi.org/10.2147/CCID.S322530>
- Clos AL, Kaye R, Lasagna-Reeves CA. Association of skin with the pathogenesis and treatment of neurodegenerative amyloidosis. *Front Neurol*. 2012;3:5. doi:10.3389/fneur.2012.000055.
- Akerman SC, Hossain S, Shobo A, et al. Neurodegenerative disease-related proteins within the epidermal layer of the human skin. *J Alzheimers Dis*. 2019;69(2):463–478. doi:10.3233/JAD-181191
- Kim HS, Jung H, Park YH, Heo SH, Kim S, Moon M. Skin-brain axis in Alzheimer's disease - Pathologic, diagnostic, and therapeutic implications: A Hypothetical Review. *Ageing Dis*. Published online April 19, 2024. doi:10.14336/AD.2024.0406
- Försti AK, Jokelainen J, Ansakorpi H, et al. Psychiatric and neurological disorders are associated with bullous pemphigoid - a nationwide Finnish Care Register study. *Sci Rep*. 2016;6:37125. doi:10.1038/srep371257.
- White RS, Lipton RB, Hall CB, Steinerman JR. Non-melanoma skin cancer is associated with reduced Alzheimer disease risk. *Neurology*. 2013;80(21):1966–1972. doi:10.1212/WNL.0b013e31829419908.
- Hammers CM, Stanley JR. Mechanisms of Disease: Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *Annu Rev Pathol*. 2016;11:175–197. doi:10.1146/annurev-pathol-012615-044313
- Xie Z, Gao Y, Tian L, Jiang Y, Zhang H, Su Y. Pemphigus and pemphigoid are associated with Alzheimer's disease in older adults: evidence from the US Nationwide inpatient sample 2016–2018. *BMC Geriatr*. 2023;23(1):872. Published 2023 Dec 19. doi:10.1186/s12877-023-04580-z
- Langan SM, Groves RW, West J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol*. 2011;131(3):631–636. doi:10.1038/jid.2010.35715.
- Lai YC, Yew YW, Lambert WC. Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2007–2015. doi:10.1111/jdv.1366016.
- Taghipour K, Chi CC, Vincent A, Groves RW, Venning V, Wojnarowska F. The association of bullous pemphigoid with cerebrovascular disease and dementia: a case-control study. *Arch Dermatol*. 2010;146(11):1251–1254. doi:10.1001/archdermatol.2010.32217.
- Messingham KN, Miller AD, Narayanan NS, Connell SJ, Fairley JA. Demographics and autoantibody profiles of pemphigoid patients with underlying neurologic diseases. *J Invest Dermatol*. 2019;139(9):1860–1866. doi:10.1016/j.jid.2019.01.03418.
- Kibsgaard L, Rasmussen M, Lamberg A, Deleuran M, Olesen AB, Vestergaard C. Increased frequency of multiple sclerosis among patients with bullous pemphigoid: a population-based cohort study on comorbidities anchored around the diagnosis of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2017;176(6):1486–1491. doi:10.1111/bjd.1540522.
- Zhao W, Wang Y, Mao X, et al. Detection of underlying dementia in bullous pemphigoid patients using cognitive evaluation tests: a multicenter case-control study. *Ann Transl Med*. 2020;8(21):1397. doi:10.21037/atm-20-1319
- Papakonstantinou E, Limberg MM, Gehring M, et al. Neurological disorders are associated with bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(5):925–929. doi:10.1111/jdv.1544423.
- Seppänen A, Suuronen T, Hofmann SC, Majamaa K, Alafuzoff I. Distribution of collagen XVII in the human brain. *Brain Res*. 2007;1158:50–56. doi:10.1016/j.brainres.2007.04.07324.
- Kridin K, Hübner F, Recke A, Linder R, Schmidt E. The burden of neurological comorbidities in six autoimmune bullous diseases: a population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021. doi:10.1111/jdv.1746526.
- Seppänen A. Collagen XVII: a shared antigen in neurodermatological interactions? *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:240570. doi:10.1155/2013/24057027.
- Chen J, Li L, Chen J, et al. Sera of elderly bullous pemphigoid patients with associated neurological diseases recognize bullous pemphigoid antigens in the human brain. *Gerontology*. 2011;57(3):211–216. doi:10.1159/00031539328.
- Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Association Between Pemphigus and Neurologic Diseases. *JAMA Dermatol*. 2018;154(3):281–285. doi:10.1001/jamadermatol.2017.5799
- Sabat R, Jemec GBE, Matusiak Ł, Kimball AB, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):18. Published 2020 Mar 12. doi:10.1038/s41572-020-0149-1
- De Strooper B, Iwatsubo T, Wolfe MS. Presenilins and γ -secretase: structure, function, and role in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(1):a006304. doi:10.1101/cshperspect.a00630442.
- Garg A, Strunk A. Risk of Alzheimer's disease is not increased among patients with hidradenitis suppurativa: a retrospective population-based cohort analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):176–177. doi:10.1016/j.jaad.2017.02.05554.
- Theut Riis P, Egeberg A, Gislason GH, Jemec GB. Patients with hidradenitis suppurativa have no increased risk of Alzheimer disease. *Br J Dermatol*. 2017;177(1):273–275. doi:10.1111/bjd.1506455.
- Esme P, Esme M, Caliskan E. Increased prevalence of family history of Alzheimer's disease in hidradenitis suppurativa: cross-sectional analysis of 192 HS patients. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14219. doi:10.1111/dth.1421959.
- Leisner MZ, Riis JL, Schwartz S, Iversen L, Østergaard SD, Olsen MS. Psoriasis and risk of mental disorders in Denmark. *JAMA Dermatol*. 2019;155(6):745–747. doi:10.1001/jamadermatol.2019.003966.
- Kim M, Park HE, Lee SH, Han K, Lee JH. Increased risk of Alzheimer's disease in patients with psoriasis: a nationwide population-based cohort study. *Sci Rep*. 2020;10(1):6454. doi:10.1038/s41598-020-63550-267.
- Huang KL, Yeh CC, Wu SI, et al. Risk of dementia among individuals with psoriasis: a nationwide popu-

- lation-based cohort study in Taiwan. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(3):18m12462. doi:10.4088/JCP.18m1246268.
29. Lin CC, Lin HC, Chiu HW. Association between psoriasis and dementia: a population-based case-control study. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):457–463. doi:10.1007/s40257-018-00420-869.
 30. Pezzolo E, Mutlu U, Vernooij MW, et al. Psoriasis is not associated with cognition, brain imaging markers and risk of dementia: the Rotterdam Study. *J Am Acad Dermatol*. 2018. doi:10.1016/j.jaad.2018.07.04670.
 31. Liu L, Chen ST, Li HJ, et al. Association between psoriasis and dementia: current evidence. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:570992. doi:10.3389/fnagi.2020.57099271.
 32. Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):586–592. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09941.x72.
 33. Gisondi P, Sala F, Alessandrini F, et al. Mild cognitive impairment in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Dermatology*. 2014;228(1):78–85. doi:10.1159/00035722073.
 34. Colgecen E, Celikbilek A, Keskin DT. Cognitive impairment in patients with psoriasis: a cross-sectional study using the Montreal cognitive assessment. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(4):413–419. doi:10.1007/s40257-016-0187-374.
 35. Decourt B, Lahiri DK, Sabbagh MN. Targeting tumor necrosis factor alpha for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(4):412–425. doi:10.2174/156720501366616093011055175.
 36. Ospina-Romero M, Glymour MM, Hayes-Larson E, et al. Association between Alzheimer disease and cancer with evaluation of study biases: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2020;3(11):e2025515. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.2551587.
 37. Schmidt SA, Ording AG, Horváth-Puhó E, Sørensen HT, Henderson VW. Non-melanoma skin cancer and risk of Alzheimer's disease and all-cause dementia. *PLoS One*. 2017;12 (2):e0171527. doi:10.1371/journal.pone.017152790.
 38. Ibler E, Tran G, Orrell KA, et al. Inverse association for diagnosis of Alzheimer's disease subsequent to both melanoma and non-melanoma skin cancers in a large, urban, single-centre, Midwestern US patient population. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(11):1893–1896. doi:10.1111/jdv.1495291.
 39. Awal G, Kaur S. Association of cutaneous amyloidosis with neurodegenerative amyloidosis: correlation or coincidence? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(4):25–27.108.
 40. Al Aboud D, Broshtilova V, Al Aboud K, Al Hawsawi K. Dermatological aspects of cerebrovascular diseases. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2005;14(1):9-14.

Yaşlılıkta İlaç Metabolizmasında Görülen Değişiklikler

Kansu Büyükaşar, Çelebi Çelik

Özet

Yaşlılık, canlıların biyolojik işlevleri açısından erişkin döneme ulaştıktan sonra, yani üreme sürecinin sonlanmasından itibaren ölümlle sonuçlanan döneme kadar geçen değişim ve dönüşüm sürecidir. Pek çok canlıda yaşlılığa, artmış hastalık insidensi, vücut işlevlerinde azalma, güçsüzlük, kas/yağ oranında azalma ve üreme yeteneğinin düşmesi gibi pek çok komplikasyon eşlik eder. Diğer taraftan yaşlılar, yenidoğan ve prematüre bebekler gibi ilaçların etkilerine daha duyarlı hale gelebilir. Bu duyarlılık artışına pek çok farmakodinamik mekanizmalar aracılık edebileceği gibi kompensasyon mekanizmalarında zayıflama ile birlikte değişen farmakokinetik olaylar da eşlik etmektedir. Söz konusu farmakokinetik olaylar, ilaçların absorpsiyon (emilim), vücutta dağılım, metabolizma ve eliminasyon düzeylerinde gerçekleşir. Bu derlemede yaşlılarda özellikle ilaç metabolizmasındaki değişiklikler ele alınacak olup spesifik olarak dermatoloji sıklıkla kullanılan ilaçlar üzerine odaklanılacaktır.

Giriş

Yaşlılık, canlıların biyolojik işlevlerinin kronolojik olarak küntleşmesiyle beraber artmış komplikasyonlarla seyreden fizyolojik bir süreçtir. Her ne kadar yaşlılığı yavaşlatma veya onunla ilişkili komplikasyonları belli süre erteleme şansı olsa da her canlı doğar, yaşar, yaşlanır ve nihayetinde ölür. Epidemi-

yolojik araştırmalarla ortaya konulduğu gibi insan yaşlandıkça artmış hastalık insidensi, vücut işlevlerinde azalma, güçsüzlük ve üreme yeteneğinin düşmesi gibi pek çok komplikasyonun sıklığı da artmaktadır.

Bu bağlamda, yaşlılıkta beraber pek çok organ ve sistemde değişiklikler meydana gelir ve genellikle işlevleri zayıflar. Örneğin, vestibüler fonksiyonların azalmasıyla gelişen baş dönmesi, görme keskinliğinin azalması ve işitme kaybı gibi duysal değişikliklerin yanı sıra kas kütlelerinde ve gücünde azalma ve yağlanmada artış, bağışıklık sisteminde meydana gelen zayıflamalar (immünosenesens), kardiyovasküler sistem homeostazında bozulma ve buna bağlı olarak artmış hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, aritmi sıklığında artış görülür. Diğer taraftan inme gibi artmış serebrovasküler olaylar, demans, Parkinson vb nörolojik hastalıklar, diyabet ve metabolik sendrom gibi metabolik hastalıklarda da sıklık görülür (Jaul & Barron, 2017). Doğal olarak, yaşlılık sürecinde artan komplikasyonları kontrol altına almak için bu yaş grubu daha fazla polifarmasiye (çoklu ilaç kullanımına) maruz kalır. Bu durumda da bu sefer ilaç etkilerine özellikle duyarlı hale gelebilirler. Aynı zamanda eliminasyon organlarında (böbrek gibi) işlev zayıflaması da görülebileceği için ilaçların vücutta birikimi söz konusu olabilmektedir. Bu bakımdan yaşlılıkta özellikle ilaç metabolizması ve ıtrahı konularının iyi bilinmesi ve yönetilmesi gerekmektedir. İlaçların metabolizması genellikle

karaciğerde yapılırken ayrıca diğer bir takım organların da ilaçlara göre değişmek üzere katkısı olabilmektedir.

İlaç Metabolizması ve İlaç Metabolizmasında Rol Oynayan Organlar

Vücudumuz yağda çözünen bileşiklere karşı hassas olduğu için tabiatı gereği onları suda çözünür hale getirip vücuttan atmak üzerine dizayn edilmiştir. Bu amaçla metabolik ve eliminasyon organlarının efektif olması hayati öneme sahiptir. Ne var ki yaşamın ilk ve son safhalarında yani bebeklik ve yaşlılıkta bu sistemler ya tam olarak gelişmemiş ya da işlevleri yetersiz hale gelmiştir. İlaç metabolizmasında en önemli organ karaciğerdir. Ancak onunla birlikte şu organ ve dokuların da ilaç metabolizmasına katkısı olabilmektedir. Bunlar:

1. Bağırsak (özellikle bağırsak epitel hücreleri-enterositler)
2. Böbrek
3. Akciğer
4. Diğer somatik hücre, doku ve organlar

Karaciğer

Karaciğer, ilaç metabolizmasında rol oynayan en önemli organdır. Karaciğer, yağda çözünür ilaç ve diğer kimyasal maddeleri başlıca iki temel mekanizma ile suda çözünür hale getirerek etkisizleştirmeye çalışır. Bu mekanizmalar: Faz I ve Faz II reaksiyonlarıdır.

1. **Faz I** reaksiyonları oksidasyon, indirgenme ve kopma reaksiyonlarından oluşurken,
2. **Faz II** reaksiyonları ise bir sentez basamağı olan konjügasyonu (birleşme) içerir.

Karaciğerin fonksiyonları gerek yenidoğan gerekse de ileri yaşlarda önemli ölçüde yetersiz ya da küntleşmiş olabilir. Özellikle yeni doğanın prematüre olduğu durumlarda ilaç etkisine hassasiyet oldukça önem kazanmaktadır. Yenidoğan ve bebeklikte karaciğerde ilaç metabolizmasından sorumlu mekanizmalar henüz tam olarak gelişmediği için bu yaş grubu bazı ilaçların etkilerine karşı oldukça duyarlı hale gelebilmektedir. Diğer taraftan yaşlanmayla birlikte meydana gelen bir takım değişikliklerde yine ilaçların metabolizmasını etkileyebilmektedir.

İlaç metabolizması alınan bir ilacın çeşitli kimyasal reaksiyonlara maruz kalarak aktif ya da inaktif başka kimyasal maddelere dönüşmesi ve en sonun-

da organizmadaki etkisinin ortadan kaldırılması için meydana gelen süreçleri kapsamaktadır. Alınan ilaçların birçoğu birden fazla kimyasal reaksiyon sonucu metabolize edilmektedir. Bu durumda ilacın metabolitleri oluşabildiği gibi, metabolitlerin de metabolitleri oluşabilir. Oluşan bu metabolitler bazen inaktif metabolitler olabileceği gibi bazen de aktif metabolitler olabilirler. Alınan ilaçların tümü biyotransformasyona uğramaz, az veya çok bir kısmı da değişmeden itrah edilebilir. (Kayaalp, 2021). Biyotransformasyondan sorumlu olan enzimlerin bazıları az ya da çok vücuttaki hemen her hücrede bulunabileceği gibi bazı enzimler selektif olarak belirli organ ve dokularda bulunmaktadır.

Bu organların başında içerdiği enzimlerin çeşitlerinin çokluğu ve etkinliğinin fazlalığıyla karaciğer gelir. Karaciğerin yanı sıra akciğerler, böbrekler, mide-barsak mukozası, kan, diğer yapılar ve barsak florasındaki bakteriler de içerdikleri çeşitli enzimlerle biyotransformasyona katkıda bulunurlar. Çok az sayıda ilaç ise enzimlerin yardımı olmadan pH değişimleri gibi farklı mekanizmalar üzerinden biyotransformasyona uğrayabilir (Kayaalp, 2021).

İnsan vücudunda bir ilacın metabolize olmasını sağlayan temel mekanizmalar kabaca oksidasyon, indirgenme, kopma ve konjügasyon (birleşme) şeklinde olup metabolizma süreçlerini etkileyen başka bir faktör de ilaçların hepatik ve böbrek klirensleridir. Yani ilaçların metabolizma süreçleri vücudumuzda bulunan enzimlerin çalışma kapasitesinin yanı sıra organlara giden kan akımıyla da direkt olarak ilgilidir (Kayaalp, O. 2021). Yaşlanma, birçok organ ve sistemin fonksiyonel rezervinde ilerleyici bir azalmayı içerir. Yaşlanmayla beraber karaciğer kitlesi ve perfüzyonda azalma meydana gelir. Artan yağ kütlesi ile toplam vücut suyundaki azalmalar da ilaç dağılımı ve metabolizması üzerine etki edebilir (Shi & Klotz, 2011).

Karaciğer, yaşlanma sürecinde hücresel düzeyde fonksiyonel işlevlerini sürdürme açısından kendini koruyabilen bir organdır. Ancak yaşlanma karaciğer hacminde %20-30 arası bir azalmaya sebep olmaktadır. Bunun yanı sıra hepatik kan akışında da yine %20-50 arası bir düşme meydana gelmektedir. Bu durum özellikle yüksek klirensli ilaçların eliminasyonunu etkileyebilir (Shi & Klotz, 2011). Dolayısıyla bir ilacın metabolik klirensinin yaşla beraber azalıp azalmayacağını belirleyen faktör, o ilacın karaciğerde yüksek ya da düşük ekstraksiyon oranına bağlı olarak değişmektedir. Yüksek ekstraksiyon oranına bağlı olan ilaçların metabolizma hızı hepatik kan

akımıyla sınırlıdır. Dolayısıyla hepatik kan akımı değişimlerinden etkilenmektedir (Shi & Klotz, 2011).

Diğer taraftan yapılan birçok çalışma karaciğer mikrozomal enzimlerde yaşlanmayla beraber önemli bir değişiklik olmadığını göstermektedir. Düşük ekstraksiyon oranına bağlı ilaçların metabolizmasının daha çok bu enzimler tarafından yapılması dolayısıyla bu tür ilaçların metabolizmasında çok anlamlı değişiklikler beklenmemektedir. Ancak karaciğer hacminin azalması, kan akımının azalması, kandaki taşıyıcı proteinlerin değişmesi ve vücut kompozisyonlarının değişmesi sebebiyle bir takım değişimlerin olabileceğini de unutmamak gerekir (Hämmerlein et al., 1998; Kayaalp, 2021). Şimdi ilaçların metabolizmalarının yaşlılıkla nasıl değiştiği konusu dermatolojik ilaçlar özelinde tartışılacaktır.

Siklosporin

Siklosporin, organ nakli sonrasında akut rejeksiyon ataklarını önlemek için yaygın olarak kullanılan immünosupresif bir ilaçtır. Siklosporinin terapötik indeksi dardır ve çok dikkatle bir şekilde doz ayarlamasının yapılması gerekir. Bu durum özellikle yaşlılarda daha da önem kazanır (Kovarik et al., 1999). Siklosporinin dermatolojideki başlıca kullanım alanı, T lenfositlerin patogeneze önemli rol oynadığı hastalıklardır. Bunlar içinde psoriasis, atopik dermatit, prurigo nodularis, kronik ürtiker, piyoderma gangrenozum, dermatomiyozit, fotodermatozlar, paraneoplastik pemfigus, liken planus ve alopesi areata sayılabilir (Özgen Z et al., 2013).

Siklosporin öncelikle karaciğer mikrozomal enzimlerinden CYP3A4, CYP3A5 gibi sitokrom P450 (CYP) 3A alt ailesine dahil olan enzimler ile metabolize edilmektedir. Bunun yanında bu enzimler aynı zamanda çeşitli ekstrahepatik bölgelerde örneğin barsağın üst segmentlerindeki epitel hücrelerinde de bulunmaktadır. Bu nedenle hem bağırsak duvarından geçiş sırasında meydana gelen biyotransformasyon ve hem de karaciğerdeki metabolizması, siklosporinin klerensinde önemli rol oynar (Crettol S et al., 2008; Kovarik et al., 1999).

Siklosporinin farmakokinetiği üzerinde yaşın önemli bir etkisinin olmadığı, çeşitli klinik çalışmalarla ortaya konmuştur. Sağlıklı genç bireyler ile sağlıklı yaşlı bireyler, romatoid artrit hastası yaşlı bireyler ile sağlıklı genç ve yaşlı bireyler ve 75 yaş altındaki yaşlı organ nakli hastaları gibi grupların karşılaştırıldığı geniş bir hasta popülasyonunda yapılan bir kaç çalışmada, siklosporinin farmakokinetiğinde

yaşa bağlı anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Özellikle organ nakli hastalarında yapılan popülasyon farmakokinetik çalışmasında yaş, siklosporin farmakokinetiğini etkileyen önemli bir değişken olarak tanımlanmamıştır.

Bu bulgular ışığında, yetişkin hastalarda siklosporin kullanımında yaşa bağlı özel bir doz ayarlamasına gerek olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlar, yaşlı hastalarda siklosporin tedavisinin, genç yetişkinlerde olduğu gibi standart dozlama protokolleri ile güvenle uygulanabileceğini göstermektedir (Kovarik et al., 1999; Titck Sandimmun Neoral 100 mg Erişim tarihi 22.08.2024).

Metotreksat

Metotreksat, 1940'lerde folik asit antagonisti olarak geliştirilmiş ve ilk olarak kanser tedavisinde kullanılmıştır. Günümüzde ise, yaygın olarak kullanılan bir DMARD (Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç) ve immünsüpresif ajan olarak bilinmektedir. Yaşlılar da dahil olmak üzere her yaşta hastanın tedavisinde yaygın şekilde uygulanmaktadır (Morgacheva O et al., 2010).

Metotreksat, düşük ekstraksiyon oranına sahip bir ilaç olduğundan, kan akış hızındaki değişikliklerden minimal düzeyde etkilenir. Bu özellik, yaşlı hastalarda görülen azalmış hepatik kan akışının, ilacın farmakokinetiği üzerinde önemli bir etkisi olmayacağını düşündürmektedir. Bununla birlikte, yaşlanmayla ilişkili karaciğer kütlelerinde azalma ve faz I reaksiyonlarında düşüş gibi faktörler, metotreksatın metabolizmasını az da olsa etkileyebilir (Morgacheva O et al., 2010). Metotreksat, büyük oranda böbrekler yoluyla vücuttan atılır. Kreatinin klerensi ile metotreksat klerensi arasında güçlü bir korelasyon olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonları azaldığında, ilacın klerensinin de azalması beklenir. Bu da ilacın veya onun bir metaboliti olan 7-hidroksimetotreksatın vücutta birikmesine yol açabilir. Özellikle tahmini kreatinin klerensi 99,8 ml/dak'ın altında olan hastalarda ciddi toksisite riski artmaktadır. Bu durum, yaşlı hastaların metotreksat kullanırken toksisite riski altında olabileceğini gösterir, bu yüzden bu grupta ek izleme prosedürleri uygulanması gerekir (Tett SE et al., 1996). Yaşlanmayla birlikte görülen böbrek kütlelerinde azalma, kreatinin klirensinde düşüş ve glomerüloskleroz gibi fizyolojik değişiklikler, metotreksatın vücuttan atılımını yavaşlatabilir. Bu nedenle, yaşlı hastalar metotreksat kullanırken yakından takip edilmelidir (Morgacheva O et

al., 2010). Metotreksat metabolizmasıyla ilgili ilginç bir durum, bu ilacın hücre içlerinde poliglutamasyon ile de metabolize olduğudur. Ancak bu reaksiyonun da yaşlılarda değişmediği saptanmıştır (Morgacheva O et al., 2010).

Sonuç olarak, metotreksatın yaşlı hastalardaki farmakokinetik özellikleri, metabolizması ile ilgili değil ama özellikle böbrek fonksiyonlarındaki değişiklikler nedeniyle genç popülasyona kıyasla farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar, yaşlı hastalarda metotreksat kullanımında daha dikkatli bir yaklaşım ve doz ayarlaması gerektirmektedir. İlacın toksisitesini önlemek ve terapötik etkinliğini korumak için, yaşlı hastalarda kreatinin klerensi ve böbrek fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi önem taşımaktadır (Tett SE et al., 1996; Morgacheva O et al., 2010).

Asitretin

Sentetik bir retinoid olan asitretin son 20 yılda tedavisi zor hiperkeratotik ve inflamatuvar dermatozlarda ve melanom-dışı cilt kanserlerinde faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Hiperkeratotik bozukluklarda hem monoterapi hem de diğer ilaçlarla kombinasyon halinde etkilidir. Psoriasis için yerleşik bir ikinci basamak tedavi olarak kabul edilir ve etkisini esas olarak antikeratinleştirici, antiinflamatuvar ve antiproliferatif etkisinden dolayı gösterir (Sarkar et al., 2013). Asitretinin plazma proteinlerine, özellikle albümine %98'den fazla oranda bağlandığı bilinmektedir (JAMP Pharma Corporation, 2023). Oral yolla alındıktan sonra asitretin, metabolik süreçlere uğrar ve ana metaboliti olan 13-cis formuna dönüşür. İlacın eliminasyonu, hem asitretin hem de 13-cis izomerinin parçalanma ürünlerine ve konjugatlara dönüşmesiyle gerçekleşir.

Asitretinin farmakokinetik özellikleri ve yaşa bağlı değişiklikler üzerine yapılan araştırmalar, yaşlı bireylerde önemli farmakokinetik farklılıklar olduğunu ortaya koymaktadır (JAMP Pharma Corporation, 2023). Örneğin, 64-72 yaş aralığındaki 8 yaşlı erkek ve 24-32 yaş aralığındaki 6 genç sağlıklı erkek üzerinde gerçekleştirilen küçük çaplı bir çalışmada tek ve çoklu oral dozlarda asitretin uygulaması sonrasında, yaşlı deneklerde ilacın plazma konsantrasyonlarının belirgin şekilde yükseldiği gözlemlenmiştir (JAMP Pharma Corporation, 2023). Yaşlı bireylerde asitretin plazma konsantrasyonlarının, AUC_{0-24} ile değerlendirildiğinde, ilk ve son ilaç dozundan sonra %49 daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca, çoklu 25 mg oral dozlar sırasında, asitretinin

kararlı durumdaki çukur plazma konsantrasyonları yaşlı grupta genç gruba kıyasla iki kat daha yüksek bulunmuştur (JAMP Pharma Corporation, 2023). Ayrıca asitretinin terminal eliminasyon yarılanma ömrü açısından da yaşlı ve genç gruplar arasında farklılıklar gözlenmiştir. Yaşlı bireylerde bu süre 37-96 saat aralığında (harmonik ortalama 54 saat) iken, genç gönüllülerde 39-70 saat (harmonik ortalama 53 saat) olarak tespit edilmiştir (JAMP Pharma Corporation, 2023).

Bu bulgular, asitretinin yaşlı hastalarda kullanımında dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Yaşlı bireylerde gözlenen yüksek plazma konsantrasyonları ve uzamış eliminasyon süresi, potansiyel olarak daha yüksek toksisite riski ve yan etki profiline işaret edebilir. Bu nedenle, yaşlı hastalarda asitretin dozunun ayarlanması ve yakından izlenmesi önem taşımaktadır (JAMP Pharma Corporation, 2023).

Sonuç olarak, asitretinin farmakokinetik özellikleri yaşla birlikte önemli değişiklikler göstermektedir. Bu değişiklikler, ilacın etkinliği ve güvenliği açısından yaşlı hastalarda özel bir yaklaşım gerektirmektedir (JAMP Pharma Corporation, 2023).

Terbinafin

Allilamin yapısında fungisidal etkili bir antifungal olan terbinafin skualen epoksidaz enzimini inhibe etmek suretiyle hücre membran bütünlüğü için gerekli bir sterol olan ergosterol sentezini engelleyerek etki gösterir (Gündüz, 2003; Jacob et al., 2012). Terbinafin, öncelikle oksidasyon olmak üzere yoğun hepatik metabolizmaya uğrar. İnsan plazmasında tanımlanan başlıca metabolitler, bir N-demetilasyon türevi ve monohidroksi kısımlarıdır. Terbinafinin karaciğer sitokrom (CYP) P450 kapasitesinin %5'inden daha azını kullanarak metabolize edilir ve kafein klerensinin uzamasına neden olduğu için olasılıkla esas olarak CYP1A2'yi ile yıkıma uğramaktadır (McClellan et al., 1999). Terbinafin, lipofilik özelliklerinden dolayı yağ dokusunda toplanacağı için eliminasyonu daha yavaş olmaktadır. Terbinafin dozunun yaklaşık %80'i idrarla (metabolitler halinde) uzaklaştırılır, geri kalanı ise dışkı yoluyla atılır (McClellan et al., 1999).

Pek çok çalışmaya dayanarak, terbinafinin yaşlı hastalarda farmakokinetik özelliklerinin gençlerden önemli ölçüde farklı olmadığını anlaşılmaktadır. Yaşlı popülasyonda ilacın iyi tolere edildiği, ciddi yan etkilerin gözlenmediği ve advers olayların genellikle hafif ila orta şiddette ve geçici nitelikte olduğu bil-

dirilmiştir. Bu nedenle, yaşlı hastalarda genel olarak doz ayarlamasına gerek olmadığı bildirilmektedir (McClellan et al., 1999; Jensen et al., 1989; Smith et al., 2000). Ancak, stabil kronik karaciğer fonksiyon bozukluğu, ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin >300 $\mu\text{mol/L}$) olan veya çoklu ilaç kullanan yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekebilir. Bu özel durumlarda, hastanın bireysel özelliklerine göre dozun değerlendirilmesi önemlidir (McClellan et al., 1999).

Sonuç olarak, terbinafinin metabolizması ve farmakokinetiği yaşlı ve genç popülasyonlarda benzerdir, ancak özel durumlarda dikkatli kullanım ve gerektiğinde doz ayarlaması önerilmektedir.

Flukonazol

Flukonazol, bir triazol bileşiği olup klinikte sık kullanılan bir antifungaldır. Diğer azoller gibi aromatik halkalar içerir ve farmakolojik etkisini mantar hücre membranının önemli bir parçası olan ergosterolün sentezini inhibe ederek gerçekleştirir (Öncel et al., 2018).

Flukonazol, büyük oranda böbrekler yoluyla ve ilacın yaklaşık %80'i değişmeden vücuttan atılır. Flukonazol klerensi, kreatinin klerensi ile orantılıdır. Yetişkinlerde flukonazolün plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 30 saattir, ancak şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (glomerüler filtrasyon hızı <20 mL/dak) bu yarı ömür 98 saate kadar uzayabilmektedir. Bu nedenle, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar ve bazı renal replasman tedavileri alan hastalar için flukonazol dozunun %50 oranında azaltılması gerekmektedir. Yaşlı hastalarda (65 yaş üstü) yapılan bir çalışmada, genç gönüllülerle karşılaştırıldığında flukonazole maruziyetin daha yüksek olduğu ve terminal yarı ömrünün daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Yaşlı bireylerde böbrek klerensi ve idrarla atılan flukonazol yüzdesi genellikle daha düşük bulunmuştur. Flukonazolün terapötik ilaç izlemi şu anda kılavuzlarda önerilmemektedir; ancak kritik durumdaki yaşlı hastalar, böbrek yetmezliği olanlar veya diyaliz hastaları gibi özel durumlarda flukonazol konsantrasyonlarının izlenmesi uygun olabilir (Dekkers et al., 2018; Pfizer, 2008).

İtrakonazol

İtrakonazol, geniş bir aktivite spektrumuna sahip ve iyi tolere edilen bir triazol antifungal ajanıdır. İtrakonazol, mantar hücre zarının hayati bir bileşeni olan ergosterolün sentezine müdahale ederek

mantarların çoğalmasını inhibe eder (De Beule et al., 2001).

Plazma proteinlerine % 99,8 oranında bağlanan itrakonazol, karaciğerde metabolize edilir. Bu metabolizma sonucunda 30'dan fazla metabolit açığa çıkar. Aktif metaboliti hidroksi-itrakonazoldür. Metabolitler genellikle safra ve idrar yoluyla atılır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, itrakonazolün yaşlılarda kullanımını sınırlayacak spesifik geriatrik sorunlar göstermemiştir. Ancak, yaşlı hastaların geçici veya kalıcı işitme kaybı ya da yaşa bağlı böbrek, karaciğer veya kalp problemleri yaşama olasılığı daha yüksektir; bu durum, itrakonazol kullanımı sırasında dikkatli olunması ve doz ayarlaması yapılması gerektiğini gösterir (Gündüz; 2003; Merative et al., n.d.)

Antihistaminikler

Antihistaminikler, histaminin aracılık ettiği alerjik durumların tedavisinde etkili ilaçlardır. Histamin reseptörlerinin iki ana sınıfından H_1 reseptörlerine bağlanan antihistaminik ilaçlar, genellikle alerji ve alerjik rinit tedavisinde kullanılır, birinci ve ikinci kuşak ajanlara göre ayrıca sınıflandırılırlar (Farzam et al., 2023). Antihistaminiklerin farmakokinetiği ve metabolizması yaşlılarda gençlere göre önemli farklılıklar gösterebilmektedir. Bu farklılıklar, yaşlı hastalarda antihistaminik kullanımını daha riskli hale getirmektedir. Yaşlanmayla birlikte vücut kompozisyonunda meydana gelen değişiklikler, ilaç metabolizmasını etkiler. Yaşlı bireylerde vücut yağ oranının artması, lipofilik özellikteki birinci nesil antihistaminiklerin dağılım hacmini artırır ve yarı ömürlerini uzatır. Bu durum, ilacın vücutta daha uzun süre kalmasına ve etkilerinin uzamasına neden olur (Grinnell et al., 2022). Birinci kuşak antihistaminik olan difenhidraminin farmakokinetiğinin yaşlı ve gençlerde farklılık gösterdiği saptanmıştır; şöyle ki, difenhidraminin maksimum serum konsantrasyonu yaşlılarda daha yüksek ve serum eliminasyon yarılanma ömrü daha uzundur (Simons et al., 1990).

Buna karşılık ikinci kuşak antihistaminikler, yaşlılarda daha güvenli bir seçenek olarak görülmektedir. Bu ilaçlar, daha az ilaç etkileşimi ve antikolinergik yan etki profili sunar. Ancak, setirizin gibi bazı ikinci nesil antihistaminikler de yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır. Böbrek fonksiyonlarındaki yaşa bağlı azalma nedeniyle, bu ilaçların yarı ömrü uzayabilir ve doz ayarlaması gerekebilir (Grinnell et al., 2022). Diğer taraftan bir başka ikinci kuşak antihistaminik olan desloratadinin farmakokinetik parametreleri

nin yaşlı ve genç bireylerde benzer olduğunu göstermiştir (Affrime et al., 2002).

Sonuç olarak, antihistaminiklerin yaşlılardaki farmakokinetik ve metabolik özellikleri, gençlere göre önemli farklılıklar gösterebilir. Bu farklılıklar, ilaç etkileşimleri ve yan etki riskini artırır. Bu nedenle, yaşlı hastalarda antihistaminik kullanımında dikkatli olunmalı, mümkünse daha güvenli alternatifler tercih edilmeli ve gerektiğinde doz ayarlaması yapılmalıdır (Grinnell et al., 2022; Simons et al., 1990).

Biyoteknolojik İlaçlar (Biyolojikler)

Biyoteknolojik ilaçlar rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak canlı organizmalarda üretilen makromoleküllerdir. Sitokinler, enzimler, hormonlar, pıhtılaşma faktörleri, aşılarda, monoklonal antikorlar, hücresel tedavi ürünleri, antisens oligonükleotidler ve peptid terapötikler olarak gruplandırılabilirler. Kimyasal ilaçlara göre hem daha büyük olabilirler, hem de daha karmaşık moleküllerdir. Canlı hücrelerden elde edilmeleri, kompleks yapıda olmaları, serum proteazlarına karşı duyarlı olmaları, genellikle immünojenik olmaları gibi kimyasal ilaçlardan farklı özellikleri mevcuttur (İskit & Dora, 2020). Biyoteknolojik ilaçlar içinde monoklonal antikorlar, fizyon antikor proteinleri, sitokinler, büyüme faktörleri, koloni uyarıcı faktörler gibi birçok değişik grup vardır.

Bu ilaçlar içinden dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan birkaç ilacın yaşlılarda değişen metabolik süreçlerine aşağıda değinilmiştir.

Anti-TNFα Ajanlar

Biyolojik ilaçlardan monoklonal antikorlar grubuna dahil olan anti-TNF ajanların farmakokinetiği, metabolizması, etki ve yan etki profilleri incelendiğinde yaşlı hastalarda gençlere göre bazı farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar, yaşlı hastalarda biyolojik ilaç kullanımında dikkat edilmesi gereken noktaları ortaya koymaktadır. Farmakokinetik açıdan bakıldığında, örneğin infliksimab gibi bir anti-TNF ajanın dağılım hacmi ve klerensinde yaşa bağlı önemli bir fark gözlenmemiştir. Romatoid artritli hastalarda yapılan çalışmalarda, ilacın dağılım hacmi ve klerensinin yaşa ve vücut ağırlığına bağlı olarak önemli ölçüde değişmediği belirlenmiştir. Bu durum, ilacın vücutta dağılımı ve atılımı açısından yaşlı ve genç hastalar arasında belirgin bir fark olmadığını göstermektedir (Kantasiripitak et al., 2021; MDS Sağlık ürünleri REMICADE 100 mg, 2022). Ancak,

yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler, biyolojik ilaçların etkilerini ve yan etkilerini etkileyebilmektedir. Özellikle, yaşlı hastalarda bağışıklık sisteminin zayıflaması, infeksiyon riskini artırmaktadır. Çalışmalar, 65 yaş ve üzeri hastalarda anti-TNF tedavisi sırasında ciddi infeksiyon riskinin, 65 yaş altındaki hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu infeksiyonların bazıları ölümcül olabilmektedir (Titck REMICA-DE 100 mg, Erişim tarihi 22.08.2024).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) olan yaşlı hastalarda yapılan araştırmalar, anti-TNF tedavisine başlayan bu grupta ciddi infeksiyonların daha yaygın olduğunu ve bu durumun tedavinin kesilmesine neden olabildiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, yaşlı hastalarda anti-TNF tedavisi uygulanırken infeksiyon riski açısından daha dikkatli olunması ve hastaların yakından izlenmesi önerilmektedir (Löwenberg et al., 2020).

Bununla birlikte, yapılan çalışmalar yaşlı hastaların anti-TNF tedavilerinden fayda gördüğünü ve bu tedavilerin güvenli bir seçenek olabileceğini göstermektedir. İnfliksimab ve adalimumab ile ilgili gözlemsel çalışmalar ve kayıtlardan elde edilen veriler, yaşlı ve genç hastalarda benzer tedavi yanıtları olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, bu çalışmalar anti-TNF tedavisinin yaşlı hasta grubunda genellikle güvenli olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, yaşlı hastaların da biyolojik tedavilerden etkin bir şekilde yararlanabileceğini ve bu tedavilerin kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğunu desteklemektedir (Migliore et al., 2009).

Ancak, yaşlı hastalarda ortaya çıkabilecek yan etkilerin erken tanınması ve uygun şekilde yönetilmesi için sıkı bir takip gerekmektedir. Bu yaklaşım, özellikle infeksiyonlar olmak üzere bazı yan etkilerin zamanında tespit edilmesini ve yönetilmesini sağlayarak tedavi sonuçlarını iyileştirebilir (Migliore et al., 2009).

Efalizumab

T hücre yüzeyinde bulunan CD11a'ya karşı insan monoklonal IgG1 antikorudur. Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-1 (LFA-1) yapısındaki CD11a kısmına bağlanarak T lenfositlerin, antijen sunan hücreler, vasküler endotel hücreler ve keratinositlerde eksprese edilen interseleler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ile etkileşimini inhibe eder (Adışen et al., 2010). Efalizumab kullanımıyla ilgili, doz ayarlaması yapılırken 65 yaş ve üzeri yaş grubuna özel

bir doz ayarlaması tanımlanmamış ve yaşlılarda da genç erişkinlerde kullanılan dozların kullanılması tavsiye edilmiştir. Ancak ilacın böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamış olduğu ve bu nedenle bu tür hastalarda dikkatli kullanılması gerektiği tavsiye edilmektedir (European Medicines Agency, 2007).

Ustekinumab

Ustekinumab tamamen insan immünooglobulin G1 (IgG1) rekombinant monoklonal antikoru olarak interlökin (İL) İL-12 ve İL-23 sitokinlerin ortak p40 alt birimlerini yüksek spesifite ve benzerlikle bağlayarak psoriasis tedavisinde etkili bir ilaçtır (Koç, 2016). Ustekinumab kullanan 353'ü 65 yaş ve üstü olmak üzere toplam 6170 hasta üzerinde yapılan klinik bir çalışmada klerens veya dağılım hacminde yaşa bağlı majör farklılıklar gözlenmemiştir (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority, 2024).

Rituksimab

Rituksimabın metabolizması vücuttaki çeşitli proteazlar ve hepatik CYP450 enzim sistemi tarafından gerçekleştirilir. İlacın endojen eliminasyonu, anti ilaç-monoklonal antikor immün komplekslerinin oluşumunu takiben retiküloendotelial sistem tarafından, büyük olasılıkla Fc aracıyla endositoz yoluyla gerçekleşir. Rituksimabın yarı ömrü 18 ila 32 gün arasındadır (Hanif ve Anwer 2024). Yaş faktörünün rituksimabın farmakokinetik parametreleri üzerindeki etkisi konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır. Bazı çalışmalar, 61-80 yaş aralığındaki hastalarda rituksimabın farmakokinetik parametrelerinin etkilenmediğini ortaya koymuştur. Ancak, bu bulgunun diğer yaş gruplarına genellenebilirliği konusunda kesin bir yargıya varmak için daha fazla veriye ihtiyaç vardır (Müller et al., 2012). Yaşlı hastalarda rituksimab kullanımında etkinlik açısından genç hastalara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalar, 65 yaş üstü hastalarda rituksimabın etkinliğinin 65 yaş altı hastalarla benzer olduğunu göstermiştir. Ancak, bazı araştırmalar 75 yaş üstü hastalarda tedavinin ikinci yılından sonra hastalık aktivitesi skorlarının biraz daha yüksek olabileceğini öne sürmüştür (Mielnik et al., 2020, Payet et al., 2014).

Yan etkiler açısından, rituksimab kullanan yaşlı hastalarda en önemli fark infeksiyon riskinde görülmektedir. Özellikle ciddi infeksiyonlar ve pnömöni gibi alt solunum yolu infeksiyonları, 65 yaş üstü has-

talarda daha sık görülmektedir. Bu durum, yaşlılarda bağışıklık sisteminin doğal ve hümorale mekanizmalara daha fazla bağımlı olmasıyla ilişkilendirilmektedir (Mielnik et al., 2020). Rituksimab tedavisi sırasında, özellikle yaşlı hastalarda, hipogammaglobulinemi riski nedeniyle IgG düzeylerinin dikkatle takip edilmesi önerilmektedir. Ayrıca, yaşlı hastalarda aşılama programlarına özel önem verilmeli ve profilaktik tedbirler alınmalıdır (Mielnik et al., 2020; Gottenberg et al., 2010). Rituksimab yaşlı hastalarda etkili bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Ancak, özellikle infeksiyon riski açısından dikkatli olunmalı ve yakın takip yapılmalıdır. Yaşlı hastalarda rituksimab kullanımında bireyselleştirilmiş bir yaklaşım benimsenmeli, risk/fayda dengesi her hasta için ayrı değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, biyolojik ilaçların farmakokinetiği yaşlı ve genç hastalarda benzerlik gösterse de, yaşlanmayla ilişkili fizyolojik değişiklikler nedeniyle yaşlı hastalarda özellikle infeksiyon riski artmaktadır. Buna rağmen, uygun hasta seçimi ve yakın takip ile yaşlı hastalarda da anti-TNF tedavileri etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabilir. Gelecekte yapılacak çalışmalar, yaşlı hastalarda biyolojik ilaçların doz ve serum seviyelerinin etkilerini daha iyi anlamaya ve optimum tedavi stratejilerini belirlemeye yardımcı olacaktır.

Apremilast

Oral yoldan kullanılan küçük moleküllü fosfodies-teraz-4 enzim inhibitörü olup, yetişkin hastalarda psoriatik artrit ile orta-ağır şiddetli plak psoriasiste onaylı bir ilaçtır (Kundakçı, 2022). Farmakokinetik açıdan, 65 yaş ve üzeri hastalarda apremilastın maksimum konsantrasyonunun genç hastalara göre biraz daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ancak bu fark, ilacın genel etkinlik ve güvenlik profilini önemli ölçüde etkilememektedir (Cline et al., 2017; Phan et al., 2020). Apremilastın metabolizması ve eliminasyonu yaşla birlikte değişebilir. İlacın farmakokinetiği hafif ve orta dereceli böbrek yetmezliğinden etkilenmezken, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda eliminasyonu önemli ölçüde azalmaktadır. Bu nedenle şiddetli böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda (kreatinin klirensi < 30 mL/dk) apremilast dozu günde bir kez 30 mg'a düşürülmelidir. Karaciğer fonksiyonları açısından ise şiddetli karaciğer yetmezliği durumunda bile yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (Phan et al., 2020).

Etkinlik açısından, faz III klinik çalışmalardan

elde edilen veriler, 65 yaş ve üzeri hastalar ile daha genç yetişkinler arasında genel bir fark olmadığını göstermektedir. Bu durum hem psoriasis hem de psöriatik artrit tedavisinde gözlemlenmiştir (Cline et al., 2017; Phan et al., 2020).

Yan etkiler bakımından, yaşlı ve genç hastalar arasında önemli bir farklılık bildirilmemiştir. Apremilastın genel olarak olumlu bir güvenlik profiline sahip olduğu ve yaşlı hastalar için güvenli bir seçenek olduğu düşünülmektedir. İlacın az sayıda ilaç etkileşimine sahip olması, tüberküloz riskini artırmaması ve laboratuvar takibi gerektirmemesi, yaşlı hastalar için avantaj sağlamaktadır (Cline et al., 2017).

Sonuç olarak, apremilast yaşlı hastalarda genel olarak güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Bununla birlikte, özellikle böbrek fonksiyonları açısından bireyselleştirilmiş bir yaklaşım benimsenmeli ve uzun vadeli güvenlik ve etkinlik konusunda daha fazla araştırma yapılmalıdır.

JAK/STAT inhibitörleri (Jakinipler)

JAK/STAT sinyal yolağı, çeşitli otoimmün ve inflammatuar hastalıkların (romatoid artrit, sedef hastalığı ve inflammatuar barsak hastalığı gibi) patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Birçok sitokin, bu sinyal yolağı üzerinden fizyolojik/farmakolojik/patolojik etkilerini oluşturur (Banerjee et al., 2017). Son yıllarda, JAK inhibitörleri (*Jakinibler*) pek çok otoimmün hastalıkların tedavisinde umut vaat edici görünmektedir. Örneğin, tofasitinib adlı ilk jakinib, romatoid artrit tedavisi için FDA onayı almıştır (Banerjee et al., 2017).

Jakiniblerin yaşlılardaki metabolizmasının nasıl değiştiğiyle ilgili çalışmalar yeterli değildir. Ayrıca mevcut veriler de birbirleriyle çelişkili görünmektedir. Örneğin filgotinib ile yapılan açık etiketli bir faz I çalışmasında yaşlı bireylerde (65-74 ve ≥ 75 yaş) ilacın farmakokinetiğinde bir değişiklik gözlemlenmemiştir (Namour et al., 2018). Yalnız 75 yaş üzerinde filgotinibin $EAA_{0-24\text{saat}}$ değerinde bir miktar artış görülürken, diğer farmakokinetik parametrelerinde (C_{max} , $t_{1/2}$, λ_z ve A_e) bir değişiklik olmamıştır. Metabolit maruziyeti de yaşlı deneklerde artmış, ancak metabolit oluşumu ve eliminasyonunda bir değişiklik gözlenmemiştir. Sonuç olarak, yaşın filgotinib ve metabolitleri üzerinde önemli bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (Namour et al., 2018). Bir kısmı karaciğerde metabolize edilmesine rağmen, büyük kısmı değişmeden böbrekler yoluyla atılan barisitinib gibi veya yine bir kısmı böbrekler yoluyla da

atılan tofasitinib ve ruksolitinin gibi ilaçların, glomerüler filtrasyon hızı azalmış yaşlı hastalarda, potansiyel ilaç birikimi nedeniyle yakından takip edilmesi gerektiği de unutulmamalıdır (Rajasimhan et al., 2020). Ayrıca JAK inhibitörlerinin yan etki profilinin yaşlı hastalarda gençlere göre farklılık gösterdiği saptanmıştır. Klinik çalışmalar, yaşlı hastalarda ciddi yan etkiler ve tedavinin kesilmesine yol açan durumların daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur. Özellikle trombositopeni, lenfopeni ve fırsatçı infeksiyonlar gibi spesifik yan etkiler yaşlı popülasyonda daha yaygın olarak rapor edilmiştir. Ayrıca, kardiyovasküler olaylar, kanser ve ciddi infeksiyonlar gibi majör yan etkilerin riski de yaşlı hastalarda artmıştır (Teng et al., 2023). Bu farklılıklar da, yaşlı bireylerin JAK inhibitörlerinin metabolizmasına ve farmakodinamiğine daha duyarlı olabileceğini göstermektedir. Yaşla birlikte artan eşlik eden hastalıklar ve çoklu ilaç kullanımı da bu durumu daha karmaşık hale getirebilir. Bu nedenle, yaşlı hastalarda JAK inhibitörü tedavisi başlanırken veya devam edilirken daha dikkatli bir yaklaşım benimsenmeli, doz ayarlamaları yapılmalı ve hastalar yan etkiler açısından daha yakından izlenmelidir (Teng et al., 2023).

Sonuç olarak, JAK inhibitörlerinin yaşlı hastalardaki yan etki profili, genç erişkinlere kıyasla önemli farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar, yaşlanmayla birlikte ilacın farmakodinamiğinde meydana gelen değişikliklere bağlı olabileceği gibi ilaç metabolizmasındaki değişikliklere de kısmen bağlı olabilir. Bu nedenle, yaşlı hastalarda JAK inhibitörü kullanımı dikkatle değerlendirilmeli ve bireyselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımı benimsenmelidir.

Kaynaklar

- Adışen, E., Tezel, F., & Güner, M. A. (2010). The problems that occurred after discontinuation of efalizumab therapy in psoriasis patients. *Turkderm - Archives of Turkish Dermatology and Venerology*, 44(1), 19-24.
- Affrime M, Gupta S, Banfield C, Cohen A. A pharmacokinetic profile of desloratadine in healthy adults, including elderly. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41 Suppl 1:13-9. doi: 10.2165/00003088-200241001-00003. PMID: 12169042.
- Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*. 2017 Apr;77(5):521-546. doi: 10.1007/s40265-017-0701-9. Erratum in: *Drugs*. 2017 May;77(8):939. doi: 10.1007/s40265-017-0736-y. Erratum in: *Drugs*. 2017 Jul;77(11):1261. doi: 10.1007/s40265-017-0772-7. PMID: 28255960; PMCID: PMC7102286.
- Beğer, T., & Yavuzer, H. (2012). Yaşlılık ve yaşlılık epidemiyolojisi. *Klinik Gelişim*, 25(1), 1-3. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Bilim Dalı.

5. Cline A, Cardwell LA, Feldman SR. Advances in treating psoriasis in the elderly with small molecule inhibitors. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Dec;18(18):1965-1973. doi: 10.1080/14656566.2017.1409205. Epub 2017 Nov 27. PMID: 29171774.
6. Crettol S, Venetz JP, Fontana M, Aubert JD, Pascual M, Eap CB. CYP3A7, CYP3A5, CYP3A4, and ABCB1 genetic polymorphisms, cyclosporine concentration, and dose requirement in transplant recipients. *Ther Drug Monit*. 2008 Dec;30(6):689-99. doi: 10.1097/FTD.0b013e31818a2a60. PMID: 18978522.
7. De Beule K, Van Gestel J. Pharmacology of itraconazole. *Drugs*. 2001;61 Suppl 1:27-37. doi: 10.2165/00003495-200161001-00003. PMID: 11219548.
8. Dekkers BGJ, Veringa A, Marriott DJE, Boonstra JM, van der Elst KCM, Doukas FF, McLachlan AJ, Alffenaar JC. Invasive Candidiasis in the Elderly: Considerations for Drug Therapy. *Drugs Aging*. 2018 Sep;35(9):781-789. doi: 10.1007/s40266-018-0576-9. PMID: 30047069; PMCID: PMC6105183.
9. **European Medicines Agency (EMA)**. (2007). *Raptiva 100 mg/ml powder and solvent for solution for injection*. Retrieved from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007022320368/anx_20368_en.pdf
10. Farzam K, Sabir S, O'Rourke MC. Antihistamines. [Updated 2023 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538188/>
11. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, Dougados M, Flipo RM, Godeau B, Guillevin L, Le Loët X, Hachulla E, Schaevebeke T, Sibilia J, Baron G, Mariette X; AutoImmunity and Rituximab registry and French Society of Rheumatology. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2625-32. doi: 10.1002/art.27555. PMID: 20506353.
12. Grinnell M, Price KN, Shah A, Butler DC. Antihistamine safety in older adult dermatologic patients. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Aug;87(2):381-386. doi: 10.1016/j.jaad.2021.01.027. Epub 2021 Jan 17. PMID: 33465430.
13. Gündüz K. Sistemik antifungal ilaçların güvenilirliği. *TÜRKDERM* 2003; 37: 294-301
14. Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 1998 Jul;35(1):49-64. doi: 10.2165/00003088-199835010-00004. PMID: 9673834.
15. Hanif N, Anwer F. Rituximab. [Updated 2024 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564374/>
16. İskit, AB & Dora D. (2020). *Biyoteknolojik İlaçlar / Biyolojik ve Biyobenzer Ürünlerin Üretimi, Kalitesi, Preklinik-Klinik Çalışmaları ve Güvenliliği. Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği*. <https://www.aifd.org.tr/docs/default-source/publications/biotechnological-drugs.pdf>
17. Jacob R, Konnikov N. Chapter 232. Oral Antifungal Agents. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8e*. The McGraw-Hill Companies; 2012. Accessed August 26, 2024. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=392§ionid=41138969>
18. JAMP Pharma Corporation. (2023). *PRODUCT MONOGRAPH PrJAMP Acitretin: Acitretin Capsules, 25 mg, Oral USP Keratinization Disorder Treatment*. JAMP Pharma Corporation, Boucherville, Quebec. Date of Preparation: August 21, 2023.
19. Jaul E, Barron J. Age-Related Diseases and Clinical and Public Health Implications for the 85 Years Old and Over Population. *Front Public Health*. 2017 Dec 11;5:335. doi: 10.3389/fpubh.2017.00335. PMID: 29312916; PMCID: PMC5732407.
20. Jensen JC. Clinical pharmacokinetics of terbinafine (Lamisil). *Clin Exp Dermatol*. 1989 Mar;14(2):110-3. doi: 10.1111/j.1365-2230.1989.tb00904.x. PMID: 2689012.
21. Kantasiripitak W, Verstockt B, Alsoud D, Lobatón T, Thomas D, Gils A, Vermeire S, Ferrante M, Dreesen E. The effect of aging on infliximab exposure and response in patients with inflammatory bowel diseases. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Oct;87(10):3776-3789. doi: 10.1111/bcp.14785. Epub 2021 Mar 27. PMID: 33604964.
22. Kayaalp, O. (2021). *Akılclı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* (13. bs., 2 cilt).
23. Koç, E. (2016). Ustekinumab. *Turkderm - Archives of Turkish Dermatology and Venerology*, 50(Suppl 1), 43-45. Bahçeşehir University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Istanbul, Turkey.
24. Kovarik JM, Koelle EU. Cyclosporin pharmacokinetics in the elderly. *Drugs Aging*. 1999 Sep;15(3):197-205. doi: 10.2165/00002512-199915030-00003. PMID: 10503812.
25. Kundakçı, N. (2022). Apremilast. *Turkderm - Turkish Archives of Dermatology and Venereology*, 56(1), 70-74.
26. Löwenberg M. Anti-TNF Agents in Elderly IBD Patients: Cause for Concern? *J Crohns Colitis*. 2020 Jul 30;14(7):881-882. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa025. PMID: 32577750.
27. McClellan KJ, Wiseman LR, Markham A. Terbinafine. An update of its use in superficial mycoses. *Drugs*. 1999 Jul;58(1):179-202. doi: 10.2165/00003495-199958010-00018. PMID: 10439936.
28. Merative, Micromedex®. (n.d.). *Itraconazole (Oral Route) Description and Brand Names*. Mayo Clinic. Erişim adresi: Mayo Clinic.
29. Mielnik P, Sexton J, Lie E, Bakland G, Loli LP, Kristianslund EK, Rødevand E, Lexberg ÅS, Kvien TK. Does Older Age have an Impact on Rituximab Efficacy and Safety? Results from the NOR-DMARD Register. *Drugs Aging*. 2020 Aug;37(8):617-626. doi: 10.1007/s40266-020-00782-x. PMID: 32648248.
30. Migliore A, Bizzi E, Laganà B, Altomonte L, Zaccari G, Granata M, Canzoni M, Marasini B, Massarotti M, Massafra U, Ranieri M, Pilla R, Martin LS, Pezza M, Vacca F, Galluccio A. The safety of anti-TNF agents in the elderly. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009 Apr-Jun;22(2):415-26. doi: 10.1177/039463200902200218. PMID: 19505394.
31. Morgacheva O, Furst DE. Use of MTX in the elderly and in patients with compromised renal function. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Sep-Oct;28(5 Suppl 61):S85-94. Epub 2010 Oct 28. PMID: 21044439.
32. MSD sağlık ürünleri REMICADE 100 mg konsantré çözelti için infüzyonluk toz. Kısa Ürün Bilgisi. 2022 https://www.msd.com.tr/wp-content/uploads/sites/69/2022/06/Remicade-KUB_TITCK-onayli_13.05.22.pdf

33. Müller C, Murawski N, Wiesen MH, Held G, Poeschel V, Zeynalova S, Wenger M, Nickenig C, Peter N, Lengfelder E, Metzner B, Rixecker T, Zwick C, Pfreundschuh M, Reiser M. The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBCL. *Blood*. 2012 Apr 5;119(14):3276-84. doi: 10.1182/blood-2011-09-380949. Epub 2012 Feb 15. PMID: 22337718.
34. Namour F, Fagard L, Van der Aa A, Harrison P, Xin Y, Tasset C. Influence of age and renal impairment on the steady state pharmacokinetics of filgotinib, a selective JAK1 inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Dec;84(12):2779-2789. doi: 10.1111/bcp.13726. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30088677; PMCID: PMC6256002.
35. New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. (2024). *STELARA 130 mg concentrate for solution for infusion (ustekinumab): New Zealand Data Sheet*. Retrieved from <https://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/s/stelarainj.pdf>
36. Öncel, S., & Keçeli, S. A. (2018). Flukonazol. *Mantar Dergisi*, 9(1), 67-75. <https://doi.org/10.30708/mantar.371030>
37. Özgen Z., & Seçkin D. (2013). Dermatolojik hastalıkların tedavisinde immunomodülasyon. *TURKDERM*, 47(1), 46-51. <https://doi.org/10.4274/turkderm.47.s8>
38. Payet S, Soubrier M, Perrodeau E, Bardin T, Cantagrel A, Combe B, Dougados M, Flipo RM, Le Loët X, Shaeverbeke T, Ravaud P, Gottenberg JE, Mariette X. Efficacy and safety of rituximab in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in a French Society of Rheumatology registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Sep;66(9):1289-95. doi: 10.1002/acr.22314. PMID: 25299001.
39. Pfizer. *Summary of product characteristics: Diflucan*. Kent: Pfizer; 2008. <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=575>
40. Phan C, Beneton N, Delaunay J, Reguiat Z, Boulard C, Fougousse AC, Cinotti E, Romanelli M, Mery-Bossard L, Thomas-Beaulieu D, Parier J, Maccari F, Chaby G, Bastien M, Begon E, Samimi M, Prignano F, Beauchet A, Mahé E; GEM Resopso. Real-World Effectiveness and Safety of Apremilast in Older Patients with Psoriasis. *Drugs Aging*. 2020 Sep;37(9):657-663. doi: 10.1007/s40266-020-00781-y. PMID: 32696432.
41. Rajasimhan S, Pamuk O, Katz JD. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Older Patients: A Focus on the Thromboembolic Risk. *Drugs Aging*. 2020 Aug;37(8):551-558. doi: 10.1007/s40266-020-00775-w. PMID: 32514874; PMCID: PMC7387323.
42. Sarkar R, Chugh S, Garg VK. Acitretin in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 Nov-Dec;79(6):759-71. doi: 10.4103/0378-6323.120721. PMID: 24177607.
43. Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab*. 2011;12(7): 601-610. doi: 10.2174/138920011796504527. PMID: 21495970.
44. Simons KJ, Watson WT, Martin TJ, Chen XY, Simons FE. Diphenhydramine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in elderly adults, young adults, and children. *J Clin Pharmacol*. 1990 Jul;30(7):665-71. doi: 10.1002/j.1552-4604.1990.tb01871.x. PMID: 2391399.
45. Smith EB, Stein LF, Fivenson DP, Atillasoy ES. Clinical trial: the safety of terbinafine in patients over the age of 60 years: a multicenter trial in onychomycosis of the feet. *Int J Dermatol*. 2000 Nov;39(11):861-4. doi: 10.1046/j.1365-4362.2000.00087-2.x. PMID: 11123452.
46. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (Erişim Tarihi: 22 Ağustos 2024). SANDİMMUN NEORAL 100 mg/ml oral solüsyon Kısa Ürün Bilgisi. <https://titck.gov.tr/storage/kubKtAttachments/d774aa5725379.pdf>
47. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (Erişim Tarihi: 26 Ağustos 2024). REMICADE 100 mg konsantr çözelti için infüzyonluk toz Kısa Ürün Bilgisi. Erişim adresi: <https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/kubKtAttachments/TTCKKTREMCADEd979f5d9-0ed0-4619-950a-80cc89a60592.pdf>.
48. Teng Y, Zhong H, Yang X, Tao X, Fan Y. Current and Emerging Therapies for Atopic Dermatitis in the Elderly. *Clin Interv Aging*. 2023 Oct 2;18:1641-1652. doi: 10.2147/CIA.S426044. PMID: 37810952; PMCID: PMC10558003.
49. Tett SE, Triggs EJ. Use of methotrexate in older patients. A risk-benefit assessment. *Drugs Aging*. 1996 Dec;9(6):458-71. doi: 10.2165/00002512-199609060-00008. PMID: 8972245.

Dermatolojide Geriatrik Farmakoterapi ve İstenmeyen İlaç Etkileşimleri

Arzu Ferhatosmanoğlu, Serkan Yazıcı

Özet

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (CDC) 2022 yaşlanma verilerine göre, ABD nüfusunun %17,3'ü 65 yaş ve üzerindedir.¹ Yaşlanmayla birlikte, ilaçların metabolizmasını ve emilimini etkileyen çeşitli fizyolojik değişiklikler meydana gelir ve yaşlılarda gözlenen en önemli farmakokinetik değişiklikler ilaç emilimi, dağılım hacmi, böbrek fonksiyonu ve hepatik metabolizmadaki değişikliklerden kaynaklanır.^{2,3} Gelişmiş ülkelerde 65 yaş üstü kişilerin %30-40'ı beş veya daha fazla ilaç kullanırken, %12'si on veya daha fazla ilaç kullanmaktadır.⁴ İki ilacın birlikte çalışarak birinin veya her ikisinin etkinliğini veya güvenliğini değiştirdiği farmakolojik etkileşimler önlenebilir bir sorundur. Bu tür etkileşimler, özellikle birden fazla sağlık sorunu olan ve çok sayıda ilaç kullanan yaşlı hastalarda ilaç toksisitesini artırabilir veya etkinliği azaltabilir. Birden fazla kronik hastalığın yönetilmesinin karmaşıklığı, ilaç etkileşimleri riskini artırır ve bu durum, yaşa bağlı ilaç metabolizmasındaki değişikliklerle daha da karmaşık hale gelir.

Dermatolojide geriatrik farmakoterapi ve istenmeyen ilaç etkileşimleri

Bu bölümde, vücut kompozisyonu, karaciğer enzim aktivitesi ve böbrek fonksiyonlarındaki değişikliklerin ilaç metabolizması ve atılımını nasıl etkilediği vurgulanarak yaşlılarda temel farmakokinetik hususlar tartışılmaktadır. Ayrıca farmakokinetiğin

farklı aşamalarında ilaç-ilac etkileşimlerinin nasıl ortaya çıkabileceği ve potansiyel olarak ilaç toksisitesinin artmasına veya etkinliğin azalmasına nasıl yol açabileceği ortaya konmaktadır.

1. Yaşlılarda Farmakokinetik

İlaç Emilimi

Yaşlanma ince bağırsak yüzey alanında azalmaya, mide boşalmasında yavaşlamaya ve mide pH'sında artışa yol açsa da, bu değişikliklerin çoğu ilaç emilimi üzerinde genellikle minimal klinik etkiye sahiptir.⁵ Ancak, yaşlılarda ilaç emilimini önemli ölçüde etkileyebilecek atrofik gastrit ve geçirilmiş gastrointestinal ameliyatlar gibi durumlar olabileceği akılda tutulmalıdır.

Dağılım Hacmi

İnsanlar yaşlandıkça, toplam vücut suyu azalırken vücut yağı artma eğilimindedir, bu da ilaçların dağılımını ve eliminasyonunu etkiler. Yağ dokusuna emilen lipofilik ilaçlar, bu artan yağ hacmi nedeniyle uzamış bir yarı ömre ve artmış yan etki riskine sahip olabilir. Ayrıca, yaşlanma serum albümininde azalmaya ve alfa 1 asit glikoprotein seviyelerinde artışa yol açarak ilacın bağlanmasını ve etkinliğini değiştirebilir.^{3,6} Akut hastalık veya yetersiz beslenme durumlarında, serum albümininin azalması serbest, bağlanmamış ilaç seviyelerini yükselterek ilaçlar için

toksisite riskini artırabilir. Bu nedenle, ilaçların dağılım hacmi (Vd), vücut bileşimi ve plazma protein seviyelerindeki değişimler nedeniyle yaşla birlikte değişir ve özellikle kırılğan yaşlı bireylerde beklenmedik ilaç etkilerine neden olabilir.⁷

Hepatik Metabolizma

Karaciğerde ilaç metabolizmasının iki ana aşaması vardır: Faz I (örn. hidroksilasyon, oksidasyon, alkilasyon ve redüksiyon) ve Faz II. Faz I reaksiyonları yaşanmadan etkilenir.³ Karaciğerde sitokrom (CYP) enzimleri tarafından metabolize edilen ilaçların klirensinde yaşa bağlı azalma gözlenmiştir; prelinik çalışmalar yaşlı sıçanlarda CYP'ye bağlı ilaç metabolizmasında %37-60 azalma olduğunu göstermiştir.⁸ Konjugasyon ve glukuronidasyon dahil olmak üzere faz II reaksiyonları yaştan daha az etkilenir.⁹ Yaşlanma aynı zamanda ilk geçiş metabolizmasını da azaltır, bu da bazı ilaçlar için daha yüksek ilaç konsantrasyonları ve artan toksisite riski ile sonuçlanabilir. Sigara kullanımı, azalmış hepatik kan akışı ve diğer ilaçlarla etkileşimler gibi ek faktörler hepatik metabolizmayı daha da etkileyebilir.

Renal fonksiyonlarda azalma

İnsanlar yaşlandıkça, glomerüler filtrasyon hızları (GFR) düşer ve bu durum böbrek fonksiyonlarında azalmaya neden olur. 40 yaşından itibaren GFR yaklaşık 8 ml/dak. azalır. Bu düşüş 65-70 yaşından sonra hızlanır.¹⁰ Serum kreatinin ve kan üre nitrojeni (BUN) geleneksel olarak böbrek fonksiyonunun belirteçleri olarak kullanılmaktadır, ancak kas kütlesi ve kreatinin üretiminin azalması nedeniyle yaşlı yetişkinlerde genellikle hatalıdır. Sonuç olarak, yaşlı hastalar böbrek yetmezliği olmasına rağmen normal serum kreatinin seviyelerine sahip olabilirler (11,12). Bu nedenle, bu belirteçler böbrek fonksiyonunu tahmin etmek için tek başına kullanılmamalıdır. Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanan GFR, ilaçların renal doz ayarlaması için kullanılır.¹⁰ Klinisyenler, genellikle tahmini GFR (eGFR) ve kreatinin klirensini kullanarak böbrek fonksiyonunu dikkatlice değerlendirmeli ve toksisiteyi önlemek için özellikle hastalık veya dehidrasyon sırasında ilaç dozajlarını buna göre ayarlamalıdır.

Yaşlılarda Farmakokinetik Etkileşimler

Farmakokinetik ilaç etkileşimleri, bir ilacın emilimini, dağılımını, metabolizmasını veya atılımını değiştirerek diğerinin etkinliğini etkilemesini içerir.

Emilim

İlaçlar, gastrointestinal pH'ı değiştirerek, diğer ilaçları adsorbe ederek veya şelatlayarak, bağırsak hareketliliğini değiştirerek veya ilaç taşıyıcı proteinleri etkileyerek ilaç emilim miktarını ve hızını etkileyebilir.

Gastrointestinal pH, ilaç emilimi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Proton pompa inhibitörleri (PPI), antiasitler, antikolinerjikler ve H₂ antagonistleri, ketokonazol ve itrakonazol gibi asidik ortamda en iyi şekilde emilen ilaçların biyoyararlanımını mide asiditesini azaltarak düşürebilir.¹³

İlaç emilimini değiştiren bir diğer faktör de bir ilacın başka bir ilaçla adsorbe, şelat veya kompleks oluşturarak etkisiz tedaviye yol açabilecek zayıf emilen bir ürün oluşturmasıdır. Doksisisiklin veya minosiklin gibi tetrasiklinler sindirim sisteminde metal iyonlarıyla (örn. kalsiyum, magnezyum, alüminyum, demir) zayıf emilen kompleksler oluşturabilir. Sonuç olarak, bu metalleri içeren antiasitler veya takviyeler gibi ilaçlar tetrasiklin emilimini önemli ölçüde azaltabilir.¹⁴

İlaçlar, gastrointestinal sistem motilitesini değiştirilebilir. Bu durum diğer ilaçların emilim hızında azalma ya da artışa neden olabilir. Örneğin, Metoklopramid mide boşalmasını hızlandırarak digoksin ve teofilinin emilimini azaltırken alkol, aspirin, asetaminofen, tetrasiklin ve levodopan emilimini artırabilir.¹⁵

P-glikoprotein (P-gp), adenosin trifosfat bağlayıcı kaset (ABC) süper ailesine ait insan çoklu ilaç direnci geni-1 tarafından kodlanan bir transmembran proteindir; ilaçların bağırsaktan emilimini düzenler ve atılımını teşvik eder.¹⁴ P-gp ile ilaç-ilaç etkileşimleri, özellikle düşük terapötik indekse sahip ilaçlar (örn. digoksin, teofilin, antikanser ilaçlar) ile makrolidler, proton pompa inhibitörleri (PPI'ler) veya antiaritmik ilaçlar birlikte uygulandığında klinik etkilere yol açabilir.²¹ P-gp, ilaç direncinin gelişiminde de rol oynar. Bu duruma ilgili bir dermatolojik örnek olarak, hayvanlarda ivermektine karşı direncin P-gp aracılığıyla oluştuğunun belgelenmiş olması gösterilebilir.¹⁶

Dağılım

Protein bağlanma yer değiştirme etkileşimleri, bir ilacın plazma proteinlerine bağlı başka bir ilacın yerini almasıyla ortaya çıkar ve yer değiştiren ilacın serbest konsantrasyonu artar. Bu durum, artan kullanılabilirlik ve eliminasyon nedeniyle ilacın et-

kisinde geçici bir artışa yol açabilir. Bununla birlikte, bu etkileşimler genellikle kendi kendini sınırlar ve ilacın sınırlı dağılımı, yavaş eliminasyonu veya düşük terapötik indeksi olmadığı sürece klinik olarak önemsizdir. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) ve metotreksatta görüldüğü gibi, yer değiştiren ilaç, etkilenen ilacın eliminasyonunu da azalttığına bu tür etkileşimler daha önemli hale gelir.¹⁶

Metabolizma

Metabolizma, atılımı kolaylaştırmak için öncelikle karaciğerde ilaçların kimyasal olarak değiştirilmesini içerir. İlaçlar, sitokrom P450 enzimlerini indükleyerek veya inhibe ederek birbirlerinin metabolizmasını ve metabolize edilen ilaçların kan seviyelerini etkileyebilir. Örneğin; ketokonazol ve itrakonazol gibi azol antifungal ilaçlar, ilaç ilaç etkileşimlerini (İİE) indükleyebilen önemli CYP3A inhibitörleridir. Hastaların metabolizmasındaki genetik varyasyonlar da ilaç etkileşimindeki değişkenliğe katkıda bulunur.¹⁶

Atılım

İlaçlar öncelikle renal ve biliyer süreçlerle atılır ve eliminasyonları diğer ilaçlardan etkilenebilir.¹⁷ Böbrek ve karaciğer fonksiyonları azalmış olan zayıf ve yaşlı hastalar bu etkileşimlere daha duyarlıdır.¹⁸ Üriner pH, renal tübüler atılım veya renal kan akışındaki değişiklikler, ilaç atılımını etkileyebilir; örneğin, NSAİİ'lerin metotreksatın klerensini azaltmasında olduğu gibi.¹⁹ Enterohepatik dolaşım, ilaçların vü-

cutta kalma süresini uzatan bir süreçtir ve kolesteramin gibi ilaçlar bu süreci bozarak bazı ilaçların etkinliğini potansiyel olarak azaltabilir.²⁰

Yaşlı hastalara ilaç reçete ederken, doktorlar her birey için risk-fayda oranını dikkatlice değerlendirmeli, daha güvenli alternatifleri düşünmeli ve net tedavi hedefleri belirlemelidir. Genellikle, uzun yarı ömre sahip ilaçlardan kaçınılması tavsiye edilmektedir. Tedaviye düşük bir dozla başlamak ve bunu yavaş yavaş artırmak ("düşük başla, yavaş ilerle") özellikle dar terapötik aralığı olan ilaçlar için önemlidir. Dozajlar, yaşa göre ayarlanmış kreatinin klirensi kullanılarak veya 24 saatlik idrarda kreatinin seviyelerinin ölçülmesiyle tahmin edilebilen böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır.²¹ Yaşlı hastalarda bilişsel bozukluk ve fiziksel bağımlılık gibi durumlar, ilaçların yanlış kullanılma riskini artırmaktadır, bu nedenle ilaç kullanımı ile ilgili hastaya bakım verenler de ayrıca bilgilendirilmelidir.¹¹ Yaşlı hastalarda polifarmasiyi azaltmak, yan etki, ilaç etkileşimi ve ilaç intoleransı insidansını azaltabilir. Geriatrik hastalarda ilaç-ilaç etkileşimleri açısından, reçetesiz satılan ilaçlar ve bitkisel ilaç kullanımları da sorgulanmalı, her hasta ziyaretinde tam bir ilaç anamnezi alınmalıdır. Yaygın olarak kullanılan bazı dermatolojik ilaçlar, varfarin, digoksin ve statinler gibi diğer reçeteli ilaçlarla etkileşime girebilmektedir. İlaç etkileşimlerini kontrol etmek için çeşitli internet ve mobil uygulamalar mevcuttur.²²

Geriatrik hastalarda yaygın olarak kullanılan dermatolojik ilaçlar için dikkate alınması gereken özel durumlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Yaygın dermatolojik ilaçların doz ayarlamaları gerekebilir, diğer ilaçlarla etkileşime girebilir veya özellikle yaşlı yetişkin hastalarda artmış yan etki riski oluşturabilir.^{3,21-30}

İlaç	Farmakokinetik/dinamik	İlaç etkileşimi örneği	Olası sonuçlar
Asiklovir	Renal atılım		Deliryum, nefrotoksisite
H1-antagonistleri (özellikle birinci kuşak antihistaminikler)	Hidroksizin güçlü lipofilik, CYP3A4 yoluyla metabolizma, renal atılım Difenhidramin güçlü bir CYP2D6 inhibitörüdür	Kolinesteraz inhibitörlerinin etkisini azaltır (demansı kötüleştirir)	Kabızlık, deliryum, sedasyon Hidroksizin: Yaşlılarda uzamış eliminasyon yarı ömrü

Tablo 1. Yaygın dermatolojik ilaçların doz ayarlamaları gerekebilir, diğer ilaçlarla etkileşime girebilir veya özellikle yaşlı yetişkin hastalarda artmış yan etki riski oluşturabilir (3,21-30) (Devam)

İlaç	Farmakokinetik/dinamik	İlaç etkileşimi örneği	Olası sonuçlar
Asitretin	Hepatik metabolizma, renal atılım	Metotreksat ile eş zamanlı uygulama hepatic yan etki riskini artırır Siklosporin ile eş zamanlı uygulama hipertrigliseridemi riskini artırır Diğer A vitamini bileşiklerinin kullanımı hipervitaminoz A benzeri toksisiteye yol açabilir Tetrasiklinlerin ve retinoidlerin birleştirilmesi psödötümör serebri'ye yol açabilir ve bundan kaçınılmalıdır	Uzamış eliminasyon yarı ömrü, Şiddetli böbrek veya karaciğer yetmezliği, belirgin diyabet veya şiddetli metabolik bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir
Azatioprin	İntrahepatik aktivasyon, renal atılım	Allopurinol ile birlikte uygulanması ciddi miyelosupresyona neden olabilir Varfarin seviyelerini düşürür	
Benzodiazepinler	Çoğu benzodiazepin hepatic CYP3A4 ve CYP2C19 tarafından yoğun olarak metabolize edilir Öncelikle böbreklerden atılır	Benzodiazepinlerin opioidlerle birlikte kullanımı sedasyon, ciddi solunum depresyonu, koma ve ölüme yol açabilir; kombinasyondan kaçının	Aşırı sedasyon, düşme, deliryum, kırıklar Benzodiazepinlerin eliminasyon yarı ömrü yaşlı hastalarda artar
Brivudin		5-fluoropirimidinler (5-Fluorourasil, kapesitabin, floxuridin, tegafur, flusitozin) ile potansiyel olarak ölümcül toksisite	
Sefalosporinler	Öncelikle renal atılım	Çoğu sefalosporin varfarin düzeylerini artırır	
Setirizin	Renal atılım		
Siprofloksasin	Renal atılım, CYP1A2 inhibitörü	Varfarin seviyelerini yükseltir Tendon rüptürü (özellikle sistemik kortikosteroidlerle birlikte alındığında)	QTc'de uzama, deliryum ve tendon rüptürü (özellikle sistemik kortikosteroidlerle birlikte alındığında)
Kolşisin	Renal atılım		
Siklosporin	CYP3A3/3A4 aracılığıyla hepatic metabolizma, Atılım esas olarak safra ve feçes ile, Renal atılım	Digoksin seviyelerini artırır	Nefrotoksikite riski Böbrek değerlerini ve kan basıncını kontrol edin, Çok sayıda ilaç etkileşimi
Dapson	CYP3A3/3A4 aracılığıyla metabolize edilir		Kardiyak, pulmoner hastalıkları veya mevcut anemisi olan hastalar için tehlikeli olabilecek hemolitik anemiye neden olabilir
Flukonazol	CYP2C9/3A4 inhibitörü, renal atılım	Varfarin seviyelerini yükseltir Kalsiyum kanal blokerlerinin etkisini artırır Amiodaronun birlikte kullanımı QT uzamasını artırabilir (özellikle yüksek doz flukonazol (800 mg) ile)	İleri yaşta sadece böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir

Tablo 1. Yaygın dermatolojik ilaçların doz ayarlamaları gerekebilir, diğer ilaçlarla etkileşime girebilir veya özellikle yaşlı yetişkin hastalarda artmış yan etki riski oluşturabilir (3,21-30) (Devam)

İlaç	Farmakokinetik/dinamik	İlaç etkileşimi örneği	Olası sonuçlar
Gabapentin	Renal atılım		Ataksi ve uyku hali riskini azaltmak için, gece 100 mg ile başlayın ve yavaş doz arttırın Ani ilaç kesiminden kaçının
İtrakonazol	CYP3A4/3A5inhibitorü	Digoksin seviyelerini artırır İtrakonazol birçok ilaç-ilaç etkileşim potansiyeline sahiptir	Potansiyel kardiyotoksik etkiler Hepatotoksisite riski
Loratadin		Doza bağlı sedasyona neden olabileceğinden loratadin difenhidramin, dekstrometorfan veya psödoefedrin gibi diğer MSS depresanlarıyla birlikte alınmamalıdır	İkinci nesil sedatif olmayan bir antihistaminik olmasına rağmen, Amerikan Geriatri Derneği uzman paneli tarafından antikolinergik olarak kabul edilir ve dikkatli kullanılmalıdır
Makrolidler	CYP3A4 inhibitörleri ve substratları	Varfarin ve digitoksin seviyelerini yükseltir	QT süresini uzatır Hepatotoksisite
Metotreksat	Dozun %10'u hepatic metabolizmaya uğrar, öncelikle renal atılım	Trimetoprim, penisilinler, NSAİİ'ler ile dikkatli olun	Metotreksat toksisite riskinde artış
Prednizon	Zayıf/orta CYP2C19/3A4 indükleyicisi	NSAİİ'ler, oral diyabet ilaçları, insülin ve kumarin ile birlikte dikkatli kullanın	Hipertansiyon, hiperglisemi, osteoporoz, deliryum, psikoz, kalp yetmezliği alevlenmesi, disritmiler ve miyopati; Peptik ülser riski NSAİİ ile birlikte 15 kat artmıştır
Terbinafin	CYP2D6 inhibitörü, renal atılım	Potansiyel olarak etkileşen ilaçların listesi, bunlarla sınırlı olmamak üzere, simetidin, flukonazol, siklosporin, rifampin, kafein, paroksetin, kodein, metoprolol, simvastatin, nifedipin, digoksin, fenitoin ve diğerlerini içerir	Kreatinin klirensi < 50 ml/dak ise tavsiye edilmez Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir İştahsızlık veya anoreksi
Tetrasiklin	Öncelikle renal atılım	Digitoksin seviyelerini artırır	Böbrek yetmezliğinde doz azaltımı (doksisisiklin hariç) Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir
Tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörleri			Cilt kanseri riskini artırabilir, şiddetli konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (NYHA Sınıf III veya IV)
Valasiklovir	Renal atılım		

Endo ve ark. 2013 (22), Kratzsch ve ark. 2014 (21) ve Chang ve ark. 2015 (3)'den uyarlanmıştır. Geriatrik hastalarda sitokrom (CYP) substratı ilaçların yaygın örnekleri arasında CYP2C9 (örn. karvedilol, selekoksib, glipezid, losartan, andirbesartan), CYP2C19 (örn. omeprazol), CYP2D6 (örn. karvedilol, donepezil, andmetoprolol) ve CYP3A4/CYP3A5 (örn. amlodipin, atorvastatin, siklosporin, dapson, estradiol, simvastatin, sildenafil, verapamil, andzoldipidem) yer alır.

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuar ilaç

NYHA Sınıf III veya IV :New York Kalp Derneği Sınıflandırması

Kaynaklar

- America's Health Rankings analysis of CDC WONDER, Single-Race Population Estimates, United Health Foundation. AmericasHealthRankings.org, accessed 2024.
- Xia, Fandi, Julia Cremer, and Daniel C. Butler. "Dermatology Medications in Older Adults: Common Medications and Considerations." *Current Geriatrics Reports* 5 (2016): 259-265.
- Chang, Anne Lynn S., ed. *Advances in geriatric dermatology*. Springer, 2015.
- Kim, J.; Parish, A.L. Polypharmacy and Medication Management in Older Adults. *Nurs. Clin. N. Am.* 2017, 52, 457-468.
- Turnheim, Klaus. "When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly." *Experimental gerontology* 38.8 (2003): 843-853.
- Bteich M. An overview of albumin and alpha-1-acid glycoprotein main characteristics: highlighting the roles of amino acids in binding kinetics and molecular interactions. *Heliyon*. 2019 Nov 21;5(11):e02879.
- Buxton ILO, Benet LZ. Chapter 2. pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution, metabolism, and elimination 2011.
- Konstandi M, Johnson EO. Age-related modifications in CYP-dependent drug metabolism: role of stress. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 May 24;14:1143835
- Mitchell, Sarah J., Alice E. Kane, and Sarah N. Hilmer. "Age-related changes in the hepatic pharmacology and toxicology of paracetamol." *Current gerontology and geriatrics research* 2011.1
- AlQashqri H. Renally Inappropriate Medications in the Old Population: Prevalence, Risk Factors, Adverse Outcomes, and Potential Interventions. *Cureus*. 2023 Nov 20;15(11):e49111.
- Flammiger A, Maibach H. Drug dosage in the elderly: dermatological drugs. *Drugs Aging*. 2006; 23(3):203-15.
- Smith SA. Estimation of glomerular filtration rate from the serum creatinine concentration. *PostgradMed J*. 1988;64(749):204-8.
- Bodey GP. Azole antifungal drugs. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 5161-9
- Palleria, Caterina, et al. "Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management." *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 18.7 (2013): 601.
- Chaithanya, K. J., B. S. Spurthi, and K. U. Janmita. "A Review: Pharmacokinetic Drug Interactions, A Primer For Clinical Pharmacist." *IOSR Journal Of Pharmacy* 10.8 (2020): 27-44.
- Shapiro, Lori E., Sandra R. Knowles, and Neil H. Shear. "Drug interactions of clinical significance for the dermatologist: recognition and avoidance." *American journal of clinical dermatology* 4 (2003): 623-639.
- Carrillo Norte JA. Pharmacokinetic process: Does the site of drug action? Excretion of drugs. *Rev Enferm* 2011;34:24-31.
- Kido Y, Matsson P, Giacomini KM. Profiling of a prescription drug library for potential renal drug-drug interactions mediated by the organic cation transporter 2. *J Med Chem* 2011;54:4548-58.
- Uwai Y, Saito H, Inui K. Interaction between methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in organic anion transporter. *Eur J Pharmacol*. 2000 Dec 1;409(1):31-6.
- Scaldeferri F, Pizzoferrato M, Ponziani FR, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Use and indications of cholestyramine and bile acid sequestrants. *Intern Emerg Med* 2011;8.
- Kratzsch, Dorothea, and Regina Treudler. "Dermatologic therapy in geriatric patients." *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 12.8 (2014): 653-664.
- Endo, Justin O., et al. "Geriatric dermatology: Part I. Geriatric pharmacology for the dermatologist." *Journal of the American Academy of Dermatology* 68.4 (2013): 521-e1.
- Zito PM, Patel P, Mazzoni T. Acitretin. [Updated 2024 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519571/>
- Mohammadi O, Kassim TA. Azathioprine. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542190/>
- Bounds CG, Patel P. Benzodiazepines. [Updated 2024 Jan 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470159/>
- Tapia C, Nessel TA, Zito PM. Cyclosporine. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482450/>
- Sidhu G, Akhondi H. Loratadine. [Updated 2023 Mar 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542278/>
- Govindarajan A, Bistas KG, Ingold CJ, et al. Fluconazole. [Updated 2024 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537158/>
- Kurn H, Wadhwa R. Itraconazole. [Updated 2023 Apr 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557874/>
- Maxfield L, Preuss CV, Bermudez R. Terbinafine. [Updated 2023 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545218/>

Yaşlı Hasta Popülasyonunda (Geriatrik Hastalarda) Cilt Lezyonlarında İzlenen Patolojik Bulgu

Ayşe Türkmen Dedeoğlu, Yasemin Yuyucu Karabulut

Giriş

Yaşlılık nedir ve hangi alt grubun “Yaşlı” olarak tanımlandığı, keyfi bir sınıflamadır ve bu sınıflamanın yaş sınırı giderek artmaktadır. Pratikte, 65 yaş üzeri kronolojik yaş şu anda geriatri olarak kabul edilmektedir; ancak ortalama yaşam süresi arttıkça bu durum değişebilir.

Cildimiz ise, yapı ve fonksiyonlarını zayıflatan çevresel ve kronolojik yaşlanmaya maruz kalan, vücudun dış çevreyle sürekli temas halinde olan ve bu nedenle çevresel tehditlere karşı ilk savunma hattı olarak görev yapan bir bariyer organdır.¹ Başlıca su ve elektrolit kaybını, kimyasal maddelerin penetrasyonunu önler ve patolojen mikroorganizmalardan korunmada rol alır.² Cildin bariyer fonksiyonu, elastikiyet ve direnç özellikleri ile vasküler reaktivitesi; epidermal, dermal ve vasküler kompartmanlarda yaşlanmayla birlikte değişiklik gösterir.¹

Cilt Histolojisi

Cilt, histolojik olarak 3 tabakadan oluşmaktadır: Epidermis, dermis ve hipodermis. Epidermal – dermal kalınlık, deri eklerinin dağılımı ve melanosit miktarı gibi cildin mimari yapısal özellikleri bölgesel farklılıklar gösterir.² Embriyolojik olarak epidermis ve deri ekleri yüzey ektoderminden, dermis ve hipodermis mezodermden gelişir.² Epidermis, devamlı yenilenen çok katlı squamöz epitelden meydana gelir. Epidermisin ana hücresi, yaklaşık %95’ini oluşturan keratinositlerdir.

Keratinositler, bazal membrandan cilt yüzeyine doğru ilerlerken, morfolojik olarak farklı epidermal tabakalar oluştururlar: stratum basale (veya stratum germinativum), stratum spinosum, stratum granulosum ve stratum corneum. Avuç içi ve ayak tabanında, stratum corneum ve stratum granulosum arasında ek bir tabaka olan stratum lucidum da bulunur. Epidermiste ayrıca melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri de yer alır.² Epidermisin, metabolik aktivitesi büyük oranda permeabilite bariyerinin bütünlüğü tarafından düzenlenen dinamik bir sistemdir. Bu bariyer, klinik olarak normal ve kuru cilt arasındaki dengeyi korumaktan sorumludur.³ Bu dengeyi sağlamaya stratum corneumun görevidir. Stratum corneum, %60 yapısal protein, %20 su ve %20 lipid içeriğine sahiptir. Stratum corneum’un bütünlüğü, başta kolesterol, seramid ve serbest yağ asitleri olmak üzere lipid bileşimine bağlıdır.^{3,4} Cildin nem oranı %10’un altına düştüğünde klinik olarak kuru olarak kabul edilir; bu durumda stratum corneum esnekliğini kaybeder ve çatlama veya yarıma başlar. Dehidrasyon, patojenik mikroorganizmaların penetrasyonunu engelleme kapasitesinin azalmasına yol açabilir.^{3,5} Deri ekleri, esas olarak dermiste ve hipodermiste bulunan, ancak epidermiste bağlantılı olan özel epitelyal yapılardır. Bunlar, pilosebace follikülleri, ter bezleri ve apokrin bezleri gibi yapıları içerir. Deri ekleri, yara iyileşmesinin epitelizasyon aşamasında önemli bir rol oynar.² Dermis, subkütanöz yağ doku ile dermoepidermal

bileşke arasında bulunur. Dermal kalınlık bölgesel olarak değişkendir, örneğin göz kapaklarında 0.3mm iken, sırtta 3mm kalınlığındadır. Dermis ve dermise gelen kan akımı, epidermise dolaşımın destekten ve besin kaynaklarının ulaşımından sorumludur.⁶ Dermal bağ dokusu, elastin ve kollajen içerir; kollajen lifleri, derinin en büyük hacmini oluşturur ve gerginliğe en büyük katkıyı sağlar, elastin lifleri ise esneklik ve dayanıklılığa katkıda bulunur.³ Afferent ve efferent sinir sisteminin terminal sinir uçları — küçük çaplı miyelinsiz C-lifleri ve ince miyelinli A-b lifleri — bazal membran ve çevresinde bulunur, epidermise kadar ilerlerler. Dermoepidermal bileşkede myelinlerini kaybederler. Epidermise giren bu sinir uçları, epidermisteki tüm hücre tipleriyle bağlantı kurarak, norepinefrin, asetilkolin ve epinefrin gibi klasik nörotransmitterler ve kalsitonin gen ilişkili peptid, nitrik oksit, vazoaaktif intestinal peptid, amino asitler, histamin ve serotonin gibi birçok nöropeptid de dahil olmak üzere sinir uyarılarına karşı cilt yanıtlarını etkilerler. Sinir fonksiyonlarındaki anormallikler cildi etkiler çünkü sinir uyarımının olmaması keratinosit mitozunu yavaşlatır ve parlak, atrofik bir cilt oluşumuna yol açar. Sinir fonksiyonu cilt üzerinde trofik etkiye sahiptir.^{6,7} Dermisin altında, cildi iç organlara bağlayan gevşek bağ dokusundan oluşan bir tabaka olan hipodermis bulunur. Bu tabaka, subkutan yağ dokusu ve areolar dokuyu içerir, bu da destek, termoregülasyon ve dermisi iç organlara bağlayarak cilt stabilitesini sağlar.³ Cilt, iki yatay düzenlenmiş damar ağına sahiptir: yüzeysel ve derin subdermal pleksuslar. Bu ağlar, perforator arterlerden köken alır ve dermisi dikey olarak geçen damarlarla iletişim kurar. Subdermal pleksus saç folikülleri ve ter bezlerini beslerken, yüzeysel pleksus dermisen üst kısmında vasküler looplar oluşturur. Bazı bölgelerde, arteriovenöz şantlar sayesinde kapiller dolaşımı atlayarak doğrudan arteriyoller ve venüller arasında bağlantı kurulur. Lenfatik sistem, cildin sıvı dengesini ve bağışıklık reaksiyonlarını düzenler.²

Yaşlanmanın Cilt Üzerindeki Etkileri

Cilt yaşlanması, belirli anatomik, fizyolojik ve histolojik değişikliklerle karakterizedir. Yaşlı cilt, kuru ve kırışıktır. Cilt yaşlanması genel olarak iki kategoriye ayrılır; fizyolojik yaşlanma ve foto-yaşlanma. Fizyolojik yaşlanma aynı zamanda intrinsik yaşlanma olarak da adlandırılır, ömür boyu devam eden bir süreç olup, telomerlerin kısalması, antioksidan enzim akti-

vitesinin azalması ve elastin gen ifadesinin azalması gibi fizyolojik değişikliklerle birlikte meydana gelir. Genetik olarak belirlenen ve ciltte kaçınılmaz bir süreç olan intrinsik yaşlanma, ciltte gevşeme ve belirginleşmiş mimik çizgileri ile karakterizedir.^{2,8}

Foto-yaşlanma ise genellikle güneşe maruz kalma ile ilişkilendirilen ekstrinsik yaşlanmadır, yetersiz beslenme ve sigara gibi diğer faktörler de bu süreçte katkıda bulunabilir. Telomerler ekstrinsik yaşlanmada rol almaz.⁸ Foto-yaşlanmanın klinik belirtileri arasında kuruluk, kırışıklıklar (rhytids), düzensiz pigmentasyon, elastikiyet kaybı, telanjiektaziler ve purpura (kanama alanları) bulunur.²

Epidermis yaşla birlikte inceler, bu genellikle rete uçlarının retraksiyonundan kaynaklanır. Keratinositlerin dikey yüksekliği azalır, kerneosit yüzey alanı genişler, keratinosit adezyonu azalır ve epidermal döngü hızı genellikle yavaşlar. Cildin genel kalınlığı, stratum spinosumun kalınlığındaki azalma ve cildin maksimum kalınlığındaki düşüş nedeni ile azalır. Cildin 28 günlük döngü süresi, 80 yaşında yaklaşık % 30-50 oranında artar. Bu yavaşlama kadınlarda daha hızlı meydana gelir. Bazal tabakadaki mitotik aktivite azalır ve bazal tabakadan stratum corneuma geçiş süresi uzar. Cildin düzenli matürasyonu daha yavaş ve eksik ya da dağınık bir şekilde gerçekleşir.^{3,6} Mevcut çalışmalarda, kronolojik yaşlanmanın epidermal kök hücrelerin sayısını veya işlevselliğini etkilemediği ancak yaşlanma sonucunda bu kök hücrelerin farklılaşmasının bozulduğu bildirilmektedir.^{1,9} Epidermal kalınlıktaki azalma özellikle yüz, boyun, üst göğüs kısmı, ellerin ve ön kolların ekstansör yüzeyleri gibi güneşe maruz kalan bölgelerde en belirgin şekilde görülür.³ Epidermisteki melanositler, Langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri sayıca azalır. 80 yaşına kadar Langerhans hücrelerinin sayısı %50 kadar azalır ve bu azalma güneşe maruz kalan bölgelerde daha belirgindir. Langerhans hücreleri antijen sunma yetkisi olan dendritik hücreler olup, doğal bağışıklık sisteminin en önemli parçasıdır. Yaşlanan dendritik hücrelerde; deriyi infiltre eden dendritik uzantılar ve antijen yakalama kapasitesi azalır, atrofik morfolojide görülürler. Bu durum geriatrik hastalara cilt enfeksiyonlarının ve immünobüllöz hastalıkların artması ve temas duyarlılığındaki hassasiyetin azalması şeklinde yansır. Melanositler, 30 yaşından sonra her on yılda %8 ile %20 oranında azalır. Güneşe maruz kalan bölgelerde melanosit kaybı daha az olmakla birlikte, bu hücreler fonksiyonel olarak bozulmuş ve düzensiz aralıklarla dağılmıştır, bu da güneş ışığına maruz kaldığında düzensiz pigmentasyona neden

olur. Melanositlerin sayısındaki ve fonksiyonundaki düşüş, saç renginin griye dönmesine neden olur.^{6,10} Langerhans hücrelerinden üretilen sitokinlerde de anormallikler gözlenmiştir. Örneğin, yaşlı bireylerde IL-1 seviyeleri, interlökin 2 yanıt oranları ve MHC sınıf II yüzey reseptörleri tipik olarak azalır. Bu, spesifik antijenlere yanıt verme veya yeni birincil alerjenleri tanıma gibi seçici fonksiyonel yeteneklerin kaybına yol açar ve bu da düşük sensitizasyon oranları ile ilişkilidir.¹⁰ Yaşlanmayla birlikte dermal papillaların azalması ve incilmesi sonucu dermoepidermal bileşke yaklaşık %35 oranında düzleşir. Genç ciltte ortalama 40 papilla/mm² iken, 65 yaşın üzerindekielerde bu sayı 14 papilla/mm²'ye düşer. Düzleşmiş dermoepidermal bileşkede kenetlenme azalır ve sonuç olarak yırtıcı kuvvetlere direnç azalır ve zarar görme riski artar. Dermis ve epidermis arasındaki temas yüzeyinin bileşkedeki düzleşmeye bağlı azalması, dermis ve epidermis arasındaki iletişimi azaltır ve epidermise besin ve oksijen sağlanmasını düşürür. Düzleşme aynı zamanda proliferasyon potansiyelinde azalma ile ilişkilendirilebilir ve deriden emilim üzerine etkisi olabilir. Dermoepidermal bileşkenin düzleşmesi, ayrıca dermoepidermal ayrılma potansiyelini artırır, bu da kırışıklık oluşumunu kolaylaştırır.³ Epidermin incilmesi ve dermoepidermal bileşkenin düzleşmesi sonucu cildin bariyer fonksiyonu da giderek bozulur. Sonuç olarak transepidermal su kaybı ile ciddi dehidrasyon ve enfeksiyonlara yatkınlık meydana gelir.¹ Hücresellik ve vaskülaritenin azalmasıyla dermis de incelir. Pacinian ve Meissner korpüsküllerinin dejenerasyonu ile basınç ve hafif dokunma uyarılarının algılanması azalır. Mast hücrelerinin ve fibroblastların sayısında da bir azalma görülür. Ayrıca fibroblastların uyarılara yanıt verme sürecine hazırlığı azalır.^{3,11} Dermiste kollajen sentezi ve matriks miktarı azalır. Özellikle hyaluronik asit ve dermatan sülfat gibi glikozaminoglikanlardaki azalma sonucu dermis turgorunu kaybeder. Kollajen liflerinin düzensizleşmesi ve rastgele yönelimi, kalınlaşma ve kollajen parçalanması dermal düzensizliğe yol açar. Elastik lifler, yaşla birlikte geri dönüşümsüz yapısal ve kompozisyonel değişikliklere uğrar, bu da liflerin amorf elastin ile değiştirilmesine ve fonksiyonel aktivitesinin azalmasına neden olur.⁶ Cilt yaşlandıkça genel lipid içeriği azalır, yaşlı ciltte toplam lipid içeriği % 65 oranında düşer. Stratum corneumdaki lipid miktarında da yaşa bağlı bir azalma meydana gelir.³ Sebace bezlerin sayısı aynı kalır ancak sebum üretimi azalır ve sebace bezler hipertrofik hale gelir. Ektrin ve apokrin ter bezlerinin sayısı azalır ve bu

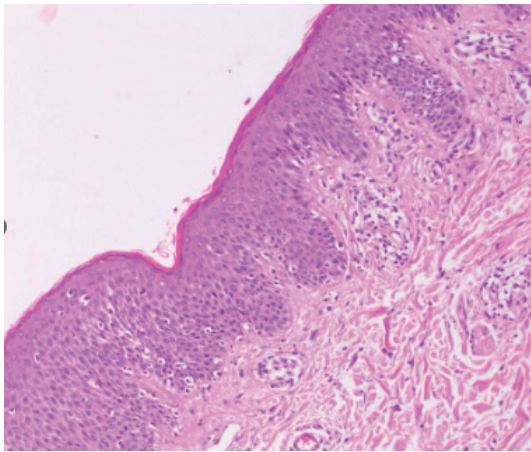
bezlerde hücresel dejenerasyon görülür. Ayrıca, bu bezlerin termal uyarılara ve asetilkoline olan yanıtı azalır.⁶ Yaşlanma, cilt mikro dolaşımını etkileyen anatomik değişikliklere de neden olur ve bu durum, damarların boyutunda ve sayısında bir azalma ile kendini gösterir. Bu azalma, anjiyogenezin bozulmasıyla ilişkilidir. Besleyici damar yoğunluğunun ve değişim yüzeyinin azalması, vasküler ağın düzensizliğiyle birlikte görülür. Bu durum, ciltte solgunluk, cilt sıcaklığında azalma, UV kaynaklı eritemde azalma ve cilt vasküler reaktivitesindeki azalma gibi durumlara neden olur.¹ Sıcaklığa yanıt olarak deri kapiller kan akışı, kısmen duysal sinir fonksiyonundaki azalma nedeniyle azalır. Endotel bağımlı yanıt, vazodilatatör kimyasallara karşı da azalmıştır.⁶ Yaşla birlikte subkutan yağ dokunun genel hacmi tipik olarak azalır, ancak vücudun yağ oranı 8. dekada kadar artar. Yağ dağılımı değişir; yüz, eller ve ayaklardaki yağ miktarı azalırken uyluk, bel ve karın bölgesinde göreceli bir artış gözlenir. Bu değişiklikler, organları daha iyi izole ederek termoregülasyon fonksiyonunu artırabilir, ancak ekstremitelerde yastıklama işlevini azaltır ve bu durum geriatrik popülasyonda yatak yarası gelişimini hızlandırır.³

Geriatrik Popülasyonda Dermatitler

Kserozis

Kserozis, yani cilt kuruluğu, yaşlılarda en yaygın görülen cilt hastalığıdır, bu yaş grubunun yaklaşık % 75'inde görülür.¹² Kuru cilt, yaşlanma ile birlikte doğal olarak meydana gelen stratum corneumdaki anormalliklerden kaynaklanır. Artmış transepidermal su kaybı, azalmış sebum ve ter üretimi ve doğal nemlendirici faktörlerin azalması da cilt kuruluğuna yol açar.^{12,13} Stratum corneum, dış ortamdan koruma sağlayarak su kaybını önleyen bir bariyer işlevi görür. Stratum corneum, doğal nemlendirici faktörler içeren terminal olarak farklılaşmış keratinositler olan korneositlerden oluşur. Bu doğal nemlendirici faktörler arasında üre, laktik asit türevleri, pirrolidin karboksilik asit, amino asitler, amonyak, ürik asit ve inorganik tuzlar ile şekerler bulunur. Bu doğal nemlendirici faktörler, suyu cilde çekip bağlayan nemlendiriciler olarak işlev görür, cildin elastikyetini artırır, optimal cilt bariyer fonksiyonunu destekler ve sağlıklı deri dökülmesini (deskuamasyon) teşvik ederler. Korneositler ise, seramid, yağ asitleri ve kolesterolde oluşan bir lipid matrisine gömülmüştür. Lipid matrisi, su buharlaşmasını önler ve cildin kimyasal bariyerinden sorumludur. Stratum corneum'un

esnek kalabilmesi ve çatlakları önleyebilmesi için minimum su içeriği % 10 olmalıdır.¹⁴ Keratinositlerin anormal matürasyonu ve adezyonu nedeniyle korneositlerin düzensiz hizalanması da, kaba ve pullu cilde neden olur.¹³ Kserozise katkıda bulunan bir diğer mekanizma genetik eğilimdir, buna irksal arka plan da dahildir.¹⁵ Genellikle alt bacaklarda görülen kserozis, genel olarak şiddetli kaşıntıya neden olur. Cildin kaşınması, cildin bütünlüğünü bozar ve bu durum enfeksiyonlara neden olabilir. En sık etkilenen bölgeler ön bacaklar, ellerin sırtı ve ön kollarıdır.¹⁶ Ciltte, farklı derecelerde eritem, çatlama ve yarılmalar meydana gelebilir. Dışsal tetikleyici faktörler arasında düşük ortam nemi, aşırı banyo (özellikle sert sabunlar veya deterjanlar kullanarak), tahriş edici giysiler ve alkol veya aseton içeren ürünlerin kullanımı yer alır. Diüretik ilaçlar ve hipokolesterolemik ajanlar da cilt kuruluşuna yol açabilir.¹² Kserozis teşhisi için cilt biyopsisi gerekli değildir ancak diğer ayırıcı tanılarının bulunduğu durumlarda yapılabilir. Histopatolojik bulgular spesifik olmamakla birlikte, diğer egzama ve dermatit türlerinde yaygın olan interselüler ödem ile birlikte spongiyotik dermatit bulgularını ortaya koyar. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu değişkenlik gösterebilir, fakat genellikle hafif subakut spongiyotik dermatit görülür. Akantoz, hiperkeratoz ve perivasküler lenfosit infiltrasyonu bulunabilir (Resim 1).¹⁷

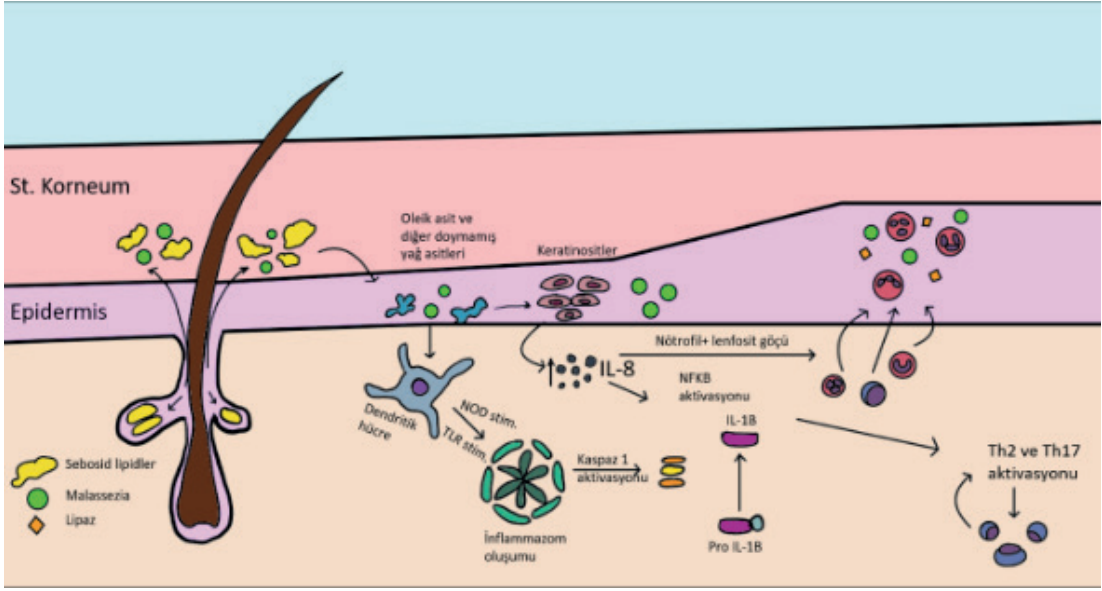


Resim 1. Kserosizli bir hastadan alınan kütanöz biyopsi örneğinde, epidermiste hafif spongiyoz ve lenfosit egzositozu ile birlikte yüzeysel dermiste perivasküler seyrek eozinofil lökositleri de içeren lenfositik iltihabi hücre infiltrasyonu görülmektedir (H&E x40)

Seboreik Dermatit

Seboreik dermatit (SD), genellikle sebace bezlerin yoğun olduğu bölgelerde; saçlı deri, kaşlar, yüz, burun kenarları, kulak arkası bölgeler ve intertriginöz (cilt kıvrımı) bölgeler, üst göğüste görülen eritemli, yağlı ve pul pul döküntülerle karakterizedir.^{13,18} Ciltte kırmızı, yağlı ve pullu lekelere yol açar. SD, bağışıklık sistemi normal olan yetişkinlerin %1-3'ünü etkilediği bilinmekle birlikte immün suprese bireylerde bu hastalığın görülme sıklığının çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir.¹⁸ 2017 yılında yapılan bir çalışmada orta yaş ve yaşlı popülasyonda SD insidansı %14.3 olarak bildirilmiş olmakla birlikte insidansı %7 ile %67 arasında değişebilmektedir (19). SD, erkek bireyleri orantısız bir şekilde daha fazla etkiler, bu da patofizyolojisinde bir androjenik bileşen olduğunu düşündürmektedir.²⁰ EK olarak, SD mevsimsel farklılıklar da gösterir; kışın ve kuru aylarda şiddeti artar, yazın ve daha sıcak hava koşullarında iyileşme eğilimindedir.¹⁸ Seboreik dermatitin patogenezi hala büyük ölçüde aydınlatılmamış olmakla birlikte, hastalık güçlü bir şekilde Malassezia maya hücrelerinin varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle *M. restricta* ve *M. globosa* alt türleri en baskın virülen türlerdir, ancak diğer maya alt türleri de düzenli olarak bulunur. Malassezia yoğunluğunun hastalığın şiddetiyle güçlü bir şekilde korele olduğu gösterilmiştir.¹⁸ Aktif sebace bezler, hasar görmüş epidermal bariyerin olduğu bölgelerde lipitler üretir ve bu lipitler cildin yüzeyini kaplar. Bu durum, Malassezia kolonilerinin lipitleri parçalamak için lipaz üretmelerine neden olur. Lipitlerin parçalanması, ciltteki inflamatuvar yanıtı aktive eden yan ürünlerin üretimine yol açar. Malassezia mayaları, özellikle inflamazom aktivitesinin artmasına, Th2 uyarımının artmasına ve inflamatuvar belirtilerin artmasına neden olur (Şekil 1).²¹

SD özellikle Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı gibi nörolojik bozuklukları olan veya duygusal stres yaşayan kişilerde daha sık görülür. Diabetiklerde de görülme sıklığı artmıştır. Bir yaşlı bireyde seboreik dermatitin ani bir şekilde ortaya çıkması, altta yatan bir sağlık sorununu işaret edebilir.^{12,13} SD'nin histolojisi, hastalığın klinik evresine bağlı olarak değişir. Akut ve subakut evrelerde, özellikle lenfositler ve histiyositlerden oluşan bir inflamatuvar infiltrat bulunur ve bu durum hafif ile orta derecede spongiyoz ve parakeratoz içeren psoriasiform hiperplaziye eşlik eder. Foliküler ostiumlar etrafında "omuz parakeratozis" olarak bilinen bulgular gözlemlenebilir. Öte yandan, kronik evrede, yukarıda belirtilen bul-

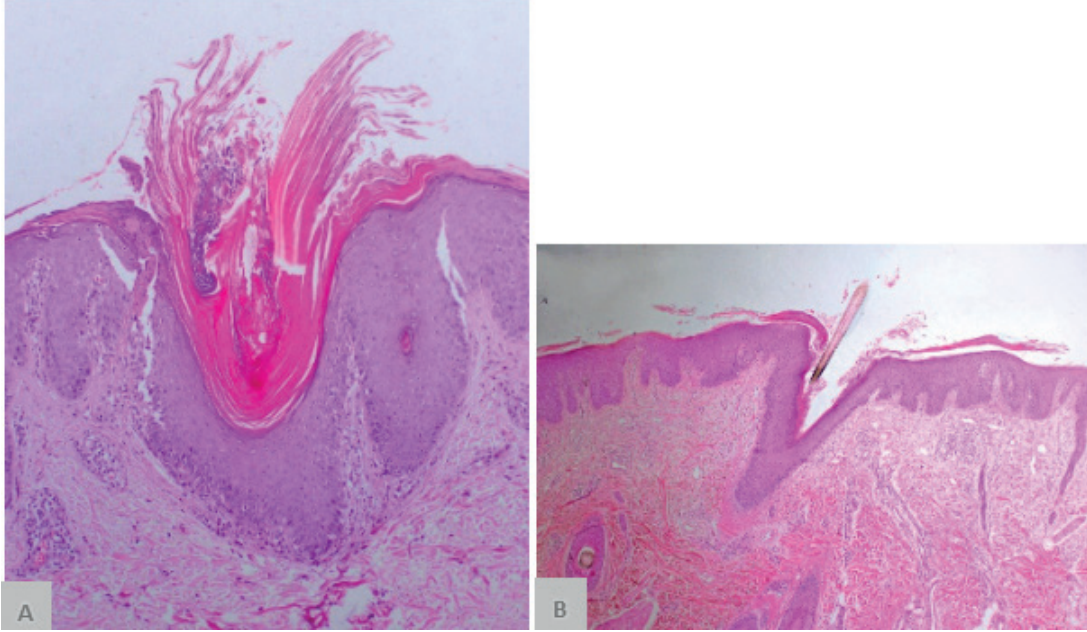


Şekil 1. Seboreik dermatit patogenezi: Cilt yüzeyine salgılanan yağlar, *Malassezia* mantarları tarafından oleik asite parçalanır. Bu süreç, bağışıklık hücrelerini uyarak inflammatuar yanıtı başlatır. TLR-2 aracılığıyla keratinositler IL-8 üretir, inflamasyon artar ve NOD-benzeri reseptörler ile inflammasom aktive olur. Sonuç olarak, cilt bariyeri zarar görür, seramidler ve keratin azalır, bu da ciltte kuruluk ve hassasiyete yol açar. SD özellikle Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı gibi nörolojik bozuklukları olan veya duygusal stres yaşayan kişilerde daha sık görülür. Diabetiklerde de görülme sıklığı artmıştır. Bir yaşlı bireyde seboreik dermatiti ani bir şekilde ortaya çıkması, altta yatan bir sağlık sorununu işaret edebilir (12, 13). SD'nin histolojisi, hastalığın klinik evresine bağlı olarak değişir. Akut ve subakut evrelerde, özellikle lenfositler ve histiyositlerden oluşan bir inflammatuar infiltrat bulunur ve bu durum hafif ile orta derecede spongiyoz ve parakeratoz içeren psoriasiform hiperplaziye eşlik eder. Foliküler ostiumlar etrafında "omuz parakeratozis" olarak bilinen bulgular gözlemlenebilir. Öte yandan, kronik evrede, yukarıda belirtilen bulgulara ek olarak, belirgin psoriasiform hiperplazi ve yüzeyel pleksusun kapiller ve venüllerinde dilatasyon görülür; bu, hastalığı psoriazise çok benzer hale getirir. Psoriasis vulgaris'te histopatolojik bulgular benzer olup, spongiyozis dışında farklılık izlenmeyebilir (Resim 2A ve 2B) (22).

gulara ek olarak, belirgin psoriasiform hiperplazi ve yüzeyel pleksusun kapiller ve venüllerinde dilatasyon görülür; bu, hastalığı psoriazise çok benzer hale getirir. Psoriasis vulgaris'te histopatolojik bulgular benzer olup, spongiyozis dışında farklılık izlenmeyebilir (Resim 2A ve 2B).²²

Histopatolojik olarak, seboreik dermatiti psoriazisten ayırt etmek zor olabilir çünkü her iki durumda da parakeratoz, akantoz ve nötrofil lökosit infiltratları görülebilir. Munro mikroabseleri veya Kogoj pustüllerinin varlığı psoriazi destekleyebilir, ancak bunlar her zaman mevcut değildir. Psoriazis ayrımı patolojik değerlendirmede oldukça zor olabilen bu antitenin ayrımında patoloğunuzla detaylı klinik bilgi paylaşımı son derece önemlidir. SD tanısı için klinik değerlendirmede simetrik, eritemli ve pul pul döküntülerle karakterize olan saçlı deri, yüz, kaşlar ve üst göğüs bölgelerinde izlenmesi ayırıcı özellik-

le önem arz etmektedir. Ek olarak yaşlı yetişkinlerde, seboreik dermatiti histolojik olarak taklit edebilecek rosacea veya aktinik keratoz gibi komorbid cilt durumlarının daha yaygın olduğu görülmektedir. Örneğin, rosacea, seboreik dermatit özellikleriyle örtüşebilecek perivasküler ve perifoliküler iltihabi hücre infiltrasyonu ile kendini gösterebilir. Kütanöz T-hücreli lenfoma (CTCL) veya mikozis fungoides de klinik ve histolojik olarak seboreik dermatiti taklit edebilir. CTCL'nin erken evreleri, seboreik dermatit ile benzer şekilde hafif lenfositik infiltratlar gösterebilir ve kesin tanı için daha ileri immünohistokimyasal çalışmalara ihtiyaç duyulabilir. HIV'in sözü konusu olduğu durumlarda, diffüz parakeratoz ve keratinosit nekrozu gibi ek bulgular gözlemlenebilir; bu da durumu daha karmaşık hale getirir. Yaşlanma ile birlikte cilt, kollajen yoğunluğunda azalma, epidermal döngüde azalma ve daha ince bir dermis ile



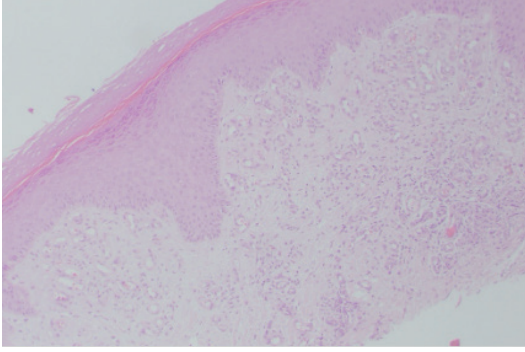
Resim 2. A- Akut dönem SD'li bir olguda epidermiste hafif sponjioz, folliküler ostium etrafında omuz parakeratoz izlenmekte olup dermiste perivasküler lenfohistiositik iltihabi hücre infiltrasyonu görülmektedir (H&E x200). B- Kronik dönemde epidermiste psöriazi-form hiperplazide belirginleşme ve dermal vasküler yapılarda dilatasyon mevcuttur (H&E x40).

karakterize olur; bu durum seboreik dermatitin tipik histopatolojik özelliklerini maskeleyebilir veya gizleyebilir. Bu değişiklikler, hiperkeratoz ve akantoz gibi klasik tanısal özelliklerin tanınmasını zorlaştırır. Bu örtüşen özellikler ve hastaların klinik prezentasyonundaki değişkenlik göz önüne alındığında, yanlış tanıyı önlemek için genellikle klinik korelasyon ve immünohistokimyasal analizlerin bir kombinasyonu gereklidir.^{18,23}

Staz Dermatiti

Staz dermatiti (SD), genellikle yaşlı bireylerin alt ekstremitelerini etkileyen, altta yatan kronik venöz yetmezlik tarafından tetiklenen kronik bir inflamatuvar deri hastalığıdır. SD'de, alt ekstremitelerdeki derin venöz pleksusun işlevindeki değişiklikler, kanın yüzeyel venöz sisteme geri akmasına neden olarak venöz hipertansiyon, deri inflamasyonu ve venöz ülserler gibi çeşitli komplikasyonlara yol açar.^{16,24} Kronik venöz hastalık, kronik venöz yetmezlik de dahil olmak üzere, yaşla birlikte artan insidansa sahiptir ve kadınlarda daha yaygın görülür. Alt ekstremitelerde olan bireylerin %37-44'ünde SD tanısı bulunmaktadır.²⁴ SD, kronik venöz yetmezliğin ileri bir cilt be-

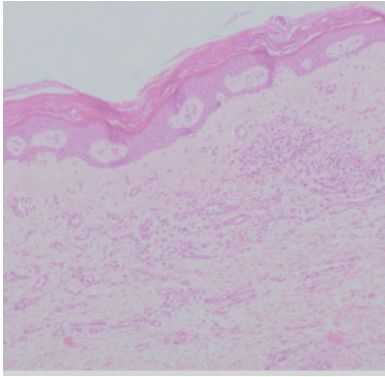
lirtisi olup, daha çok yaşlı hastalarda yaygındır. Yaş, yetersiz venöz segment sayısı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir. Venöz hipertansiyona yol açan venöz reflü; yetersiz venöz valvler, venöz akışta bir tıkanıklık veya alt ekstremitelerde kas pompasının yetersizliğine bağlı olabilir ve bu durum yüzeyel ya da derin venöz sistemlerde meydana gelebilir. Kronik venöz yetmezlikte, artan venöz hipertansiyon, endotel hücrelerinin aktivasyonuna, eritrositler ve makromoleküllerin ekstrasvazasyonuna, lökositlerin diapedezi ve sıklıkla ayak bileklerinde ve üzerinde gözlemlenen inflamatuvar değişiklikler de dahil olmak üzere lokal deri altı dokularda ve ciltte değişikliklerini başlatır. SD, retrograd venöz kan akışının neden olduğu kronik venöz yetmezliğin bir deri belirtisi olarak, Venöz Hastalıkların Klinik-Etiyoloji-Anatomi-Patofizyoloji (CEAP) sınıflamasında C4 kategorisinde (kronik venöz hastalığa bağlı deri ve cilt altı dokusu değişiklikleri) sınıflandırılmaktadır (24). Klinik tablo, alt ekstremitelerde özellikle medial malleol bölgesinde, sınırları belirsiz, eritemli ve ekzematöz yama ve plaklar şeklinde oldukça tipik olduğundan biyopsi ihtiyacı duyulmazken; Kaşıntı, hastaların yaşam kalitesini en çok etkileyen belirti olduğundan, açık yaraların oluşmasına ve cilt enfeksiyonu riskinin artmasına



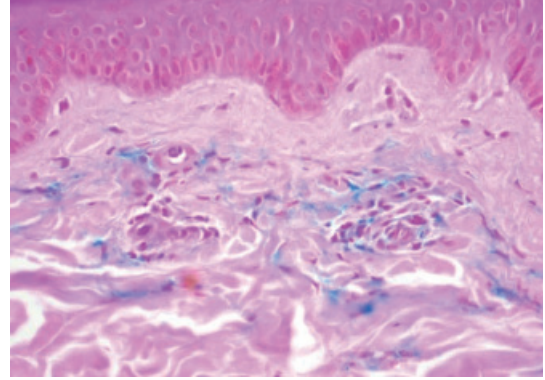
Resim 3. Dermiste, Kaposi sarkomu ile karışabilecek proliferatif kalın duvarlı vasküler yapılar ve fokal eritrosit ekstravazasyonu (H&E X100)

neden olabilir. Epidermal bariyerin bozulması nedeniyle sekonder enfeksiyonlar meydana gelebilir, bu da impetiginizasyon, sellülit, lenfanjinit ve erizipel gibi yüzeysel enfeksiyonlara neden olabilir ve biyopsi ihtiyacı doğurur. Benzer şekilde SD, soliter lezyon olarak ortaya çıkabilir ve bu durumlarda neoplazmi taklit edebilir, bu nedenle biyopsi ihtiyacı doğurur. Eğer altta yatan venöz değişiklikler tedavi edilmezse, kronik venöz ülserasyonlar gelişebilir ve bu da lezyonlarda akıntı ve eritem ile kendini gösterir. Ayrıca, SD'li hastalarda akroangiodermatit (pseudo-Kaposi sarkomu) gelişebilir ve Kaposi sarkomundan ayırt etmek için biyopsiye ihtiyaç duyulabilir (Resim 3).

Histomorfolojik olarak, hemosiderin yüklü makrofajlar, dermal fibrozis, ekstravaze eritrositler, perivasküler lenfosit infiltrasyonu ve papiller dermiste dilate vasküler yapılarda proliferasyon izlenir (Resim 4).



Resim 4. Dermiste dilate vasküler yapılarda proliferasyon, perivasküler lenfosit infiltrasyonu ve seyrek hemosiderin yüklü makrofajlar (H&E X100)

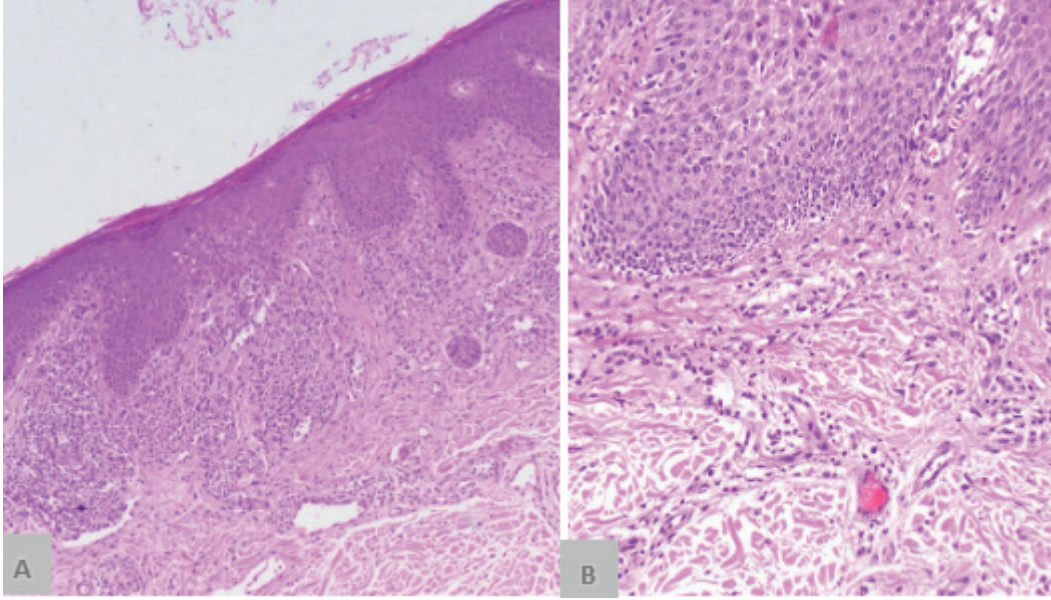


Resim 5. PPD'de yüzeysel dermiste hemosiderin deposizyonu (Pearls Prusya mavisi)

Pigmente purpurik dermatozlar (PPD'ler) ve egzersiz kaynaklı vaskülitlerde de ekstravaze eritrositlerden kaynaklanan noktasal peteşiler izlenmesi nedeniyle SD ile benzerlik gösterebilir. SD gibi, PPD'ler de alt ekstremitelerde bilateral görülür ve genellikle kronik olup tekrar eden alevlenmeler gösterir. PPD'lerde hemosiderin birikimi yüzeysel dermiste bulunur, SD'de ise birikim daha derindedir (Resim 5). SD'nin klinik olarak benzerleri arasında atopik dermatit (AD), diabetik dermopati ve kserotik egzema da sayılabilir.

Atopik Dermatit

Atopik dermatit (AD), çevresel uyaranlar ve hastanın genetik yapısıyla ilişkili olarak alerjik inflamasyon ve cilt bariyer bozukluklarını içeren, kronik, kuru cilt, tekrarlayan kaşıntılı egzematöz lezyonlar ile karakterizedir. Batı ülkelerinde yetişkinlerdeki prevalansının %2.1 ile %4.9 arasında olduğu tahmin edilmektedir.²⁵ AD genellikle iyi prognoza sahip pediatrik bir hastalık olarak kabul edilir; bu durum, klasik çocukluk dönemi AD'si olarak bilinir çünkü AD genellikle bebeklik veya çocukluk döneminde başlar ve ergenlik dönemine kadar yaş ilerledikçe düzelir. Ancak, AD'nin ergenlikte ve genç yetişkinlikte devam eden veya ilk kez ortaya çıkan vakaları da (ergen/yetişkin AD'si) görülmüştür. Daha önce, yetişkin AD'li hastaların klinik belirtilerinin genellikle 50'li yaşlarına geldiklerinde yaşla birlikte düzeleceği düşünülmekteydi. Ancak bu durumun tam olarak doğru olmadığını anlaşılmıştır. Yetişkinlikte devam eden veya ilk kez ortaya çıkan AD vakalarının sayısı artmış, hatta yaşlı yetişkinlerde bile daha sık görülmeye başlamıştır ve yaşlılarda ortaya çıkan AD'nin özellikleri daha belir-



Resim 6. Epidermiste spongiöz, irregüler akantoz ve lenfosit egzositozunun izlendiği biyopsi örneğinde, yüzeysel dermiste eozinofil lökositleri de içeren lenfohistiyositik iltihabi hücre infiltrasyonu mevcuttur (A- H&E x100, B- H&E x200).

gin hale gelmiştir (26). Sonuç olarak, yakın zamanda AD dört fazda incelenmeye başlanmıştır: bebeklik (yaş <2 yıl); çocukluk (yaş 2–12 yıl); ergenlik/yetişkinlik (yaş >12 yıl, ancak <60 yıl); ve yaşlılık (yaş ≥60 yıl).^{26,27}

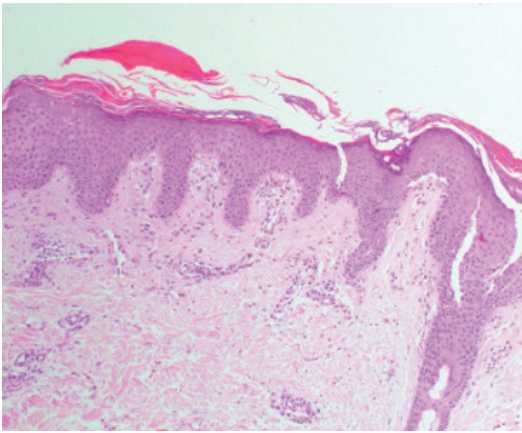
Yaşlılıkta atopik dermatitin başlangıcı ve klinik seyri genellikle şu şekildedir: Senil başlangıç (sürekli form): Hastalık yaşlılıkta ilk kez ortaya çıkar ve sürekli bir formda seyredir. Senil nüks (büyüme-tekrar formu): Klasik çocukluk dönemi atopik dermatiti öyküsü olan bireylerde yaşlılıkta tekrar eder. Ergenlik/yetişkin AD'nin devamı ve/veya nüksü: Hem sürekli hem de büyüme-tekrar formları şeklinde seyredir ve bebeklik, çocukluk, ergenlik veya yetişkinlik başlangıçlı AD öyküsü bulunur.²⁶⁻²⁸ Genel olarak, en az iki tip AD tanımlanmıştır: İmmünglobulin (Ig)E-alerjik (ekstrinsik) tip: Yüksek serum total IgE seviyeleri (> 200 veya 400 IU/L, bireysel tesislerin standartlarına göre) ve çevresel alerjenlere karşı IgE aracılı duyarlılık ile ilişkilidir. Non-IgE-alerjik (intrinsik) tip: Normal serum total IgE seviyeleri ve çevresel alerjenlere karşı duyarlılığın olmaması ile karakterizedir.^{26,27} IgE-alerjik tipe sahip yaşlı AD'li bireyler için en yaygın çevresel alerjenler ev tozu akarlarıdır, ardından polenler gelir.²⁶ Bebeklikte eritematöz ve papüloveziküler döküntüler genellikle yüzde görülür. Çocukluk aşamasında, atopik kuru cilt ve ekstremitelerde likenize olmuş fleksural

egzama daha belirgin hale gelir. Ergenlik ve genç yetişkinlik aşamalarında, üst vücutta kronik likenize egzama ön plandadır. Yaşlılıkta AD cilt bulguları, esasen ergenlik/genç yetişkin AD'sinin özelliklerini taşır, ancak likenifiye egzama dirseklerin ve dizlerin klasik yerleşim yerlerinde (kırınımlarda) değil, dış taraflarında görülür.²⁵⁻²⁷ Yaşlılıkta klinik olarak, yüzde ve skalpte aktif lezyonlar ve fleksural lezyonların (dirsek ve diz kırınımları dahil) önemli ölçüde daha düşük bir sıklıkta gelişir, popo veya genital bölgelerde ise daha yüksek sıklıkta lezyonlar gelişir (26). Deri lezyonlarının histopatolojik değerlendirilmesi, kutanöz T hücreli lenfoma gibi diğer kronik deri hastalıklarından ayırıcı tanı için sıklıkla gereklidir. Atopik dermatit, histolojik olarak spongiotik dermatoz paternine girer; bu nedenle spongiotik dermatit olarak sınıflandırılır. Bu, epidermiste intersellüler ödem (spongiöz) ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile karakterizedir. Kesitlerde; epidermal hiperplazi, eozinofil lökositleri içeren mononükleer hücre infiltrasyonu ve üst dermiste artmış mast hücre infiltrasyonu izlenir (Resim 6).

Mikroskopik olarak akut, subakut ve kronik formları bulunur. Akut egzamada histolojik olarak korunan ortokeratoz gözlenir. Spongiözis, intersellüler ödemle birlikte intersellüler boşlukların genişlemesi ve skuamöz epitelyumun intersellüler köprüle-

rinin belirginleşmesiyle karakterizedir. İntradermal mikroveziküller veya daha nadir olarak subepidermal mikroveziküller mevcuttur. Bu veziküller, lenfositler, histiyositler ve nadiren eozinofil lökositleri içeren proteinöz sıvı ile doludur. Değişken dermal ödem ile birlikte lenfositler, histiyositler ve ara sıra eozinofil veya nötrofil lökositlerden oluşan karışık inflamatuvar hücre infiltratları da sıkça görülür. Subakut egzamada, irregüler akantoz ve parakeratoz mevcuttur. Hafif ile orta derecede spongiozis ve fokal spongiotik vezikülasyon gözlenir. Ayrıca inflamatuvar hücre eksositozu, yüzeysel dermal perivasküler lenfositik inflamatuvar infiltrat, endotelial hücrelerin şişmesi ve papiller dermal ödem de yaygındır. Kronik egzamada, belirgin epidermal akantoz dikkat çeker. Hiperkeratoz, hipergranüloz ve minimal parakeratoz ile psoriaziform hiperplazi görülebilir. Ayrıca, papiller dermal fibrozis kronisitenin bir göstergesi olup hafif spongiozis veya spongiozisin hiç bulunmaması da bu evrede karakteristiktir (Resim 7).^{26, 28-30}

Yaşlılarda görülen non-atopik egzama, yaşlanmanın kronik ekzamatöz döküntüsü³² ve senil eritroderma gibi bazı hastalıklar, yaşlılıkta AD'e benzer klinik bulgularla karakterize olabilir ve bu durumlarda yaşlılıkta AD'den ayırıcı tanı yapmak bazen zor olabilir. Yaşlılıkta AD tedavisinde, diğer yaş gruplarında olduğu gibi, tedavi; cilt bariyerini koruma (örneğin nemlendiriciler ve yumuşatıcılar), antiinflamatuvar önlemler (örneğin topikal kortikosteroidler, topikal kalsinörin inhibitörleri ve yardımcı oral antihistaminikler/anti-alerjik ilaçlar) ve alevlenme faktörlerinin



Resim 7. Epidermiste hafif parakeratoz, fokal psoriaziform hiperplazi, papiller dermiste fibrozis izlenen kronik egzama (H&E x100).

(örneğin çevresel alerjenler) belirlenip bunlardan kaçınılmasını içerir. İleri yaş AD hastalarında temel tedavilerin etkinliği genellikle yetersiz kalmaktadır çünkü çevresel alevlenme faktörlerinden kaçınmak ve yeterli topikal ilaç uygulamak, yaygın geriatrik sorunlar ve yaşam tarzı değişiklikleri nedeniyle zorlaşabilir. Özellikle yaşlanmayla birlikte potansiyel olarak azalan öz bakım yeteneği ve izolasyon, tedaviyi engelleyebilir. Yaşlı hastalar için uzun vadeli, geniş kapsamlı topikal tedavi, hastalığın ek bir yükü haline gelebilir. Ayrıca, orta ve şiddetli AD vakalarının sistemik inflamasyon ve otoalerji gibi ek özelliklere sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Bu durumlarda T hücre aracılı spesifik immün yollar yalnızca çevresel alerjenlere değil, aynı zamanda otoantijen olarak ciltteki kendine ait proteinlere de tepki verebilir.

Geriatrik Hastalarda Enfeksiyöz Cilt Patolojileri

Yaşla birlikte ciddi cilt hastalıkları olan kişilerin oranı doğrusal olarak artmaktadır. 70 yaşına gelindiğinde, nüfusun yaklaşık %70'i en az bir cilt sorunu yaşamaktadır. Ayrıca, yaşlılarda deri ve yumuşak doku enfeksiyonları da dahil olmak üzere, çeşitli enfeksiyonlar için morbidite ve mortalite oranları iki ile üç kat artış göstermektedir.³¹ Yukarıda bahsedildiği üzere yaşlanmanın insan vücudu üzerine bazı belirgin etkileri vardır. Kök hücrelerin tükenmesi, hücreler arası iletişimde bozulma, protein homeostazisinin kaybı (proteostaz), genomik kararsızlık ve telomer kısalması, epigenetik değişiklikler, besin ve büyüme faktörlerinin algılanmasında bozulmalar, mitokondriyal disfonksiyon ve hücresel yaşlanma bunlara örnek olarak verilebilir. Bu unsurların tümü bağışıklık sisteminde ortak bir noktaya sahiptir: düşük düzeyde kronik inflamasyon. Bu kronik inflamasyon hali, 60 yaşın üzerindeki bireylerde bağışıklık yanıtında önemli bir değişiklik yaratır ve “immunosenesans” olarak bilinen bir duruma yol açar. Immunosenesans yaşlı bireylerin enfeksiyonlarla başa çıkma kapasitesinin azalması durumuna verilen isimdir (32). Yaşla birlikte bağışıklık fonksiyonlarında bir düzensizlik ve muhtemel bir azalma meydana gelir. Bu azalma özellikle hücre aracılı bağışıklıkta belirgindir. Sonuçta enfeksiyonlara karşı dirençte bozulmalar meydana gelir.³¹ 2012 yılında Nepal'de 60 yaş üstü 330 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada, ayakta tedavi kliniklerine başvuran hastalarda cilt enfeksiyonları incelenmiştir. Bu araştırmada hastaların %13,6'sında fungal, %7'sinde viral, %4,5'inde scabies ve %2,1'inde

bakteriyel enfeksiyonlar görülmüştür. Dermatit (%35,8) ve enfeksiyonlar (%27,2) yaşlı nüfusta en yaygın görülen iki hastalık olarak tespit edilmiştir. Bu durum, yaşlılarda cilt enfeksiyonlarının önemini göstermektedir.³³

Fungal Enfeksiyonlar

Yaygın kütanöz mantar enfeksiyonları, etken organizmalara göre üç kategoriye ayrılabilir: Dermatofitler: Mantar grubu olan dermatofitler, tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea unguium ve tinea capitis gibi enfeksiyonlara neden olur.

Mayalar: Candida türü mayalar, oral kandidiyazis, pamukçuk, intertrigo, erosio interdigitalis blastomycetica, vajinit, balanitis ve kronik paronişi gibi enfeksiyonlara neden olur.

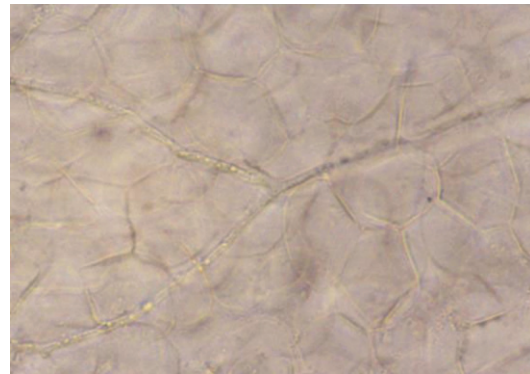
Pityrosporum: Başka bir maya türü olan Pityrosporum, seboreik dermatit, tinea versicolor ve pityrosporum folikülitine neden olur.

Bu patojenler, genellikle immün sistemi sağlam olan hastalarda stratum corneum, saç ve tırnaklarla sınırlı yüzeysel mantar enfeksiyonlarına yol açar.³⁴ Tinea pedis ve onikomikoz, yaşlı nüfusta en yaygın görülen fungal enfeksiyonlardır.³²

Tinea Pedis

Tinea pedis, ayaklar ve parmaklar arasındaki interdigital boşluklara yerleşen bir dermatofit enfeksiyonudur. Enfeksiyon, kontamine yüzeylerde çıplak ayakla yürüyerek yayılır. Genellikle yaşlı hastalar, zayıf görme yetisi veya artrit nedeniyle ayaklarını göremezler ve mantar enfeksiyonuna sahip olduklarının farkında bile olmazlar.³⁴ Legge ve arkadaşlarının 80 yaşlı hasta üzerinde yaptığı prospektif bir çalışmada, bu popülasyonda asemptomatik interdigital pedal maserasyonu olan hastaların %40'ında tinea pedis geliştiğini göstermiştir. Çalışma ayrıca, yaşın ilerlemesiyle interdigital tinea pedis insidansında bir artış olduğunu rapor etmiştir. Diyabetik yaşlılarda, interdigital mantar enfeksiyonuna daha erken yaşta yatkınlık gelişir.³⁵ Benzer şekilde yaşlılar üzerinde Avrupa genelinde yapılan bir çalışma, tinea pedis prevalansının her ek yaşla birlikte %9 arttığını göstermiştir.³⁴ Tinea pedis üç ana klinik türde ortaya çıkar: interdigital, mokesen tipi, inflamatuvar/vezikobüllöz tip ve ülseratif tip.^{31,34} Tinea pedis'in en yaygın nedenleri olan dermatofitler; Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes ve Epidermophyton floccosum'dur.³² Ciltte pul pul dökülme, maserasyon ve çatlak oluşumu yaygındır.¹⁶ Kaşıntı ve

ağrı bazen mevcut olabilir.³¹ Hastalık kronik olarak ilerler ve sıcak mevsimlerde alevlenme dönemleriyle kendini gösterir. Ayrıca tırnaklara (tinea unguium veya onikomikoz), kasıklara (tinea cruris), gövdeye (tinea corporis) ve ellere (tinea manuum) yayılabilir. Eş zamanlı tırnak enfeksiyonu yaygındır.^{31,32} Mokesen tipinde, ayağın tüm plantar yüzeyinde ve yanlarında pruritik pullanma ve hafif eritem ile kendini gösterir. En yaygın etken T. rubrum'dur ve genellikle kronik olup tedavisi zordur. Tek taraflı el tutulumu (tinea manuum) da görülebilir. Interdigital tipte, ayağın parmak aralarındaki deride pullanma, eritem ve erozyon ile başlar. T. rubrum tarafından neden olunur ve koenfeksiyon sonucu kötü kokulu ve pruritik bakteriyel enfeksiyonlara yol açabilir. Genellikle "atlet ayağı" olarak bilinir. Enflamatuvar/Vezikobüllöz tipte ise ayak tabanı ve ön kısmında veziküller ve büller görülür. Tinea mentagrophytes'in neden olduğu bu tip, palmoplantar pustüler psöriyazis veya dishidrotik egzama ile karıştırılabilir. Son olarak ülseratif tip, bakteriyel koenfeksiyon nedeniyle ortaya çıkar, interdigital parmak aralarında ve ayak tabanında ülserler ve erozyonlara yol açar. Özellikle immün suprese kişilerde ve diyabetik yaşlılarda görülür.³⁴ Tinea pedis'in ayırıcı tanısında kontakt dermatit, dishidrotik egzama ve pustüler psöriyazis yer alır. Ayrıca, tinea manuum, tinea unguium ve tinea cruris sıklıkla tinea pedis ile birlikte görülür, bu nedenle eller, tırnaklar ve kasıklar da incelenmelidir. Tinea pedis tanısını doğrulamak için, kazınmış pulun %20 potasyum hidroksit (KOH) ile mikroskop altında incelenmesi yapılabilir. Pozitif KOH incelemesi uzun, dallanan, septalı hifleri ortaya koyar (Resim 8).³⁶



Resim 8. KOH incelemesinde uzun, dallanan, septalı hifalar izlenmektedir.

Onikomikoz

Onikomikoz, tırnak biriminin yaygın bir mantar enfeksiyonudur ve tüm tırnak hastalıklarının yaklaşık %50'sini, yüzeysel mikozların ise yaklaşık %30'unu oluşturur. Onikomikoz, yaşlı yetişkinlerde diğer yaş gruplarından daha yaygındır. Yaşlı bireylerde, yaşa bağlı değişiklikler ve hastalıklar dahil olmak üzere tırnak değişiklikleri riski altındadır. Bu tırnak değişiklikleri, genellikle günlük aktivitelerde kısıtlanmalara neden olabilir, kozmetik sorunlar yaratabilir, bu da olumsuz psikolojik etkiler doğurabilir.³⁷ 2016 yılında Kanadada yapılan bir çalışmada, onikomikozun dağılımı yaş ile ilişkili bulunmuştur: 18 yaş altı (%0.4), 20-40 yaş arası (%2.7), 40-60 yaş arası (%8.5), 60-80 yaş arası (%16) ve 80 yaş üstü (%24) olarak belirlenmiştir.³⁸ Ayrıca çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda 60 yaş üstü bireylerde yaklaşık %20, 70 yaş üstü hastalarda ise yaklaşık %50 oranında görülmektedir. Yaşlı yetişkinlerde tırnak enfeksiyonları genellikle ayak tırnaklarını (dört kat daha yaygın) etkiler ve çoğunlukla *Trichophyton rubrum*dan kaynaklanır. Ayak tırnağı onikomikozu yaşlı erkeklerde, kadınlara göre 2.1 kat daha yüksek sıklıkta görülür.^{37,38} Onikomikozisin beş klinik alt tipi bulunmaktadır; bunlardan en yaygın olanı distal ve lateral subungual onikomikozisttir, en sık etkenler dermatofitlerdir (özellikle *T. rubrum*). Bazı durumlarda, onikomikozlara özellikle yaşlı popülasyonda nondermatofit küfler neden olabilir, örneğin *Scytalidium*, *Scopulariopsis*, *Fusarium* ve *Aspergillus* gibi. Süperfisiyel beyaz ve proximal subungual onikomikozis daha az yaygındır ve genellikle dermatofitler tarafından meydana gelir. Endonyx onikomikozisi genellikle tırnak plağının distal ucundan başlar ve proximal uca doğru ilerler, alttaki tırnakta hiperkeratoz veya onikoliz olmadan beyaz lekeler oluşturur. Endonyx onikomikozisine *Trichophyton* türleri de neden olabilir. *Candida* onikomikozisi genellikle *Candida albicans* tarafından ve bazen diğer *Candida* türleri tarafından gelişir.³² Enfekte olmuş bir ayak tırnağı, mantar rezervuarı olarak işlev görebilir, ciddi deformitelere yol açabilir ve diğer vücut bölgelerine yayılmasına neden olabilir.³⁷ Onikomikoz, tırnakta pigmentasyon bozukluğu olarak ortaya çıkabilir. Örneğin, bazı *Trichophyton rubrum* suşları pigmentedir ve melanonişi şeklinde kendini gösterebilir.³⁹ Benign ve malign lezyonlar da tırnak birimini etkileyebilir, örneğin verrukalar (*verrucae vulgaris*), glomus tümörü, pyojenik granülom, subungual heloma, subungual eksostozlar, subungual kondrom, fibrom, Bowen hastalığı ve skuamöz hücreli epiteliyom. Bazı

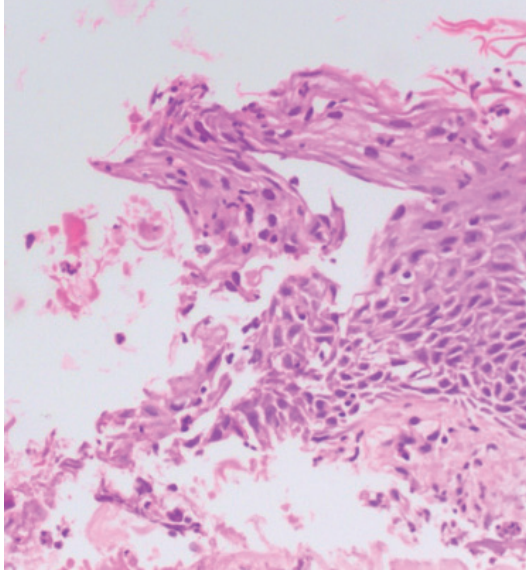
durumlarda ayırıcı tanı amacıyla radyolojik inceleme veya histolojik değerlendirme için biyopsi yapılması gerekebilir.³⁹ KOH incelemesi veya mantar kültürleri için, distal/lateral tip onikomikozda, tırnağın en proksimaldeki kısmının altından ve tırnak yatağından yumuşak subungual kalıntılar kazanmalıdır. Histopatolojik inceleme ve periyodik asid-Schiff (PAS) boyası ile incelenen tırnak kesitleri, tanı için hassas ve en güvenilir tekniklerdir ancak proksimal subungual ve yüzeysel beyaz onikomikozlarda negatif olabilir. Sistemik tedaviye başlamadan önce mantar enfeksiyonunun kanıtlanması ve diğer tırnak distrofilerinden ayrılması esastır.¹³

Kandidiazis

Kandidiazis, en sık *Candida albicans*'ın etken olduğu bir maya enfeksiyonudur.³¹ *Candida* enfeksiyonları bimodal dağılıma sahiptir; bu enfeksiyonlar genellikle ya çok genç ya da yaşlı bireylerde görülür.³⁴ Predispozan faktörler arasında diyabetes mellitus, obezite, topikal ve oral kortikosteroidler, geniş spektrumlu antibiyotikler ve immünosupresan ilaçlar gibi diğer etkenler bulunur.^{31,32} Kutanoz kandidiyazis en yaygın olarak, sağlıklı insanlarda cilt, gastrointestinal sistem ve genitöüriner sistemin normal florasının bir parçası olan *Candida albicans* tarafından meydana gelir. Floranın dengesi bozulduğunda cilt, müköz membranlar ve tırnaklarda klinik enfeksiyona yol açabilir.³⁴ *C. albicans*, vücutta nem ve oklüzyonun bulunduğu bölgelerde açılabilir keilit, genital kandidiyaz, oral pamukçuk, balanitis veya vulvitis gibi durumlara ve tırnak aparatında kronik paronişiye neden olabilir.^{13,32} Tanı, klinik bulgulara dayanarak yapılır ve direkt mikroskopi veya kültür ile doğrulanır. KOH preparatı sosis benzeri psödohip ve maya formlarını gösterir.^{13, 29} Histomorfolojik kesitlerde epidermiste irregüler akantoz, hafif spongiyoz ve inflamatuvar hücreler görülür. Yüzeysel epidermisin ayırt edici özelliği, stratum corneum ve epidermisin üst katmanlarında bulunan nötrofil lökositlerin varlığıdır (Resim 9).

Nötrofilik mikroapseler (spongiform püstülasyon) oluşabilir, bu da impetigo veya psoriazisi andırır. *Candida albicans*, kısmen maya, kısmen de hifleri andıran uzamış hücreler olarak büyüyen, sahte miselyum oluşturur.⁴⁰

Aktif dermatofitözda gözlenen histolojik özellikler arasında akantoz veya hiperkeratoz, parakeratoz, ortokeratoz, epidermisin bazal tabakalarında nötrofil lökositler, spongiotik değişiklikler, dermiste eozinofil lökositler ve hiflerin görselleştirilmesi bulun-



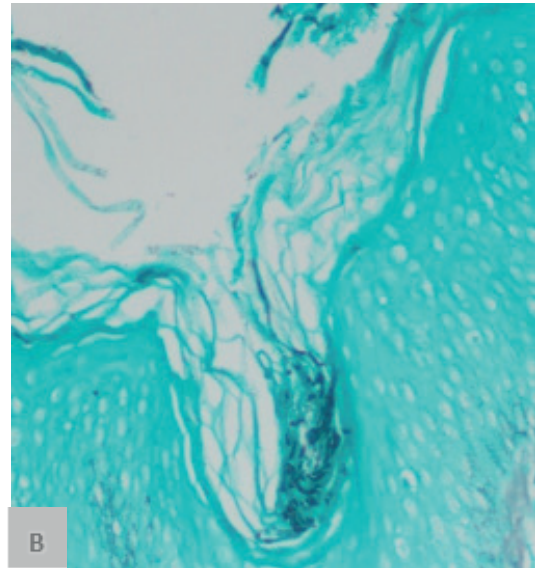
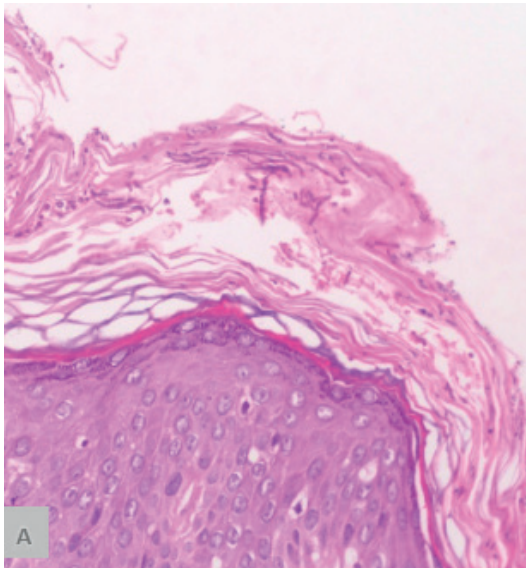
Resim 9. Epidermal nötrofil lökosit infiltrasyonu ile gelişen mikroapseler (H&E x400)

maktadır. Vesikulobüllöz formda, spongiyöz ve parakeratoz izlenir. Fungal yapıları görselleştirmek için kullanılacak boyalar arasında periyodik asit-Schiff (PAS), Gomori'nin modifiye metenamin gümüş (GMS) ve kalkofluor beyazı yer alır (Resim 10).⁴¹

Viral Enfeksiyonlar

Herpes Zoster

Herpes zoster insidansı son birkaç dekattır artış göstermektedir. Bazı çalışmalar, 1940'lardan bu yana 4 katından fazla bir artış olduğunu ve bu artışın yaşlılarda ve kadınlarda daha belirgin olduğunu göstermektedir.⁴² Herpes zoster, yaşlılar arasında yaygındır ve yaşam boyu yakalanma riski %30, 85 yaşındaki kişilerde ise %50'ye kadar çıkmaktadır. Dünya genelinde, yetişkinlerin %95'inden fazlasında anti-VZV (Varicella Zoster Virüsü) antikorları bulunmaktadır.⁴³ VZV, çift sarmallı DNA'ya sahip bir insan nörotrofik alfa herpes virüsüdür. Primer enfeksiyon olan suçiçeği, subklinik olabilir ya da ateş ve veziküller lezyonlarla kendini gösterebilir. Bu aşamada, VZV periferik nöronların dorsal kök gangliyonlarında, kranial sinir gangliyonlarında ve tüm nöro-aksis boyunca otonom sinir gangliyonlarında latent bir durum oluşturur. Bu, retrograd aksonal taşınma yoluyla deri lezyonlarından ya da viremi fazı sırasında hematolojik yayılım ile gerçekleşir. Aylar ya da yıllar sonra, VZV reaktivasyonu klinik olarak herpes zoster şeklinde ortaya çıkar ve hastalığın spektrumu yaygın zoster formundan, daha sık görülen tipik dermatomal herpes zoster kadar değişir.⁴² Yaşlılarda herpes zoster görülme risk faktörleri, diğer popülasyon gruplarına göre farklılık gösterir. Bağışıklık sisteminde yaşa bağlı değişiklikler (immüno-senesans),



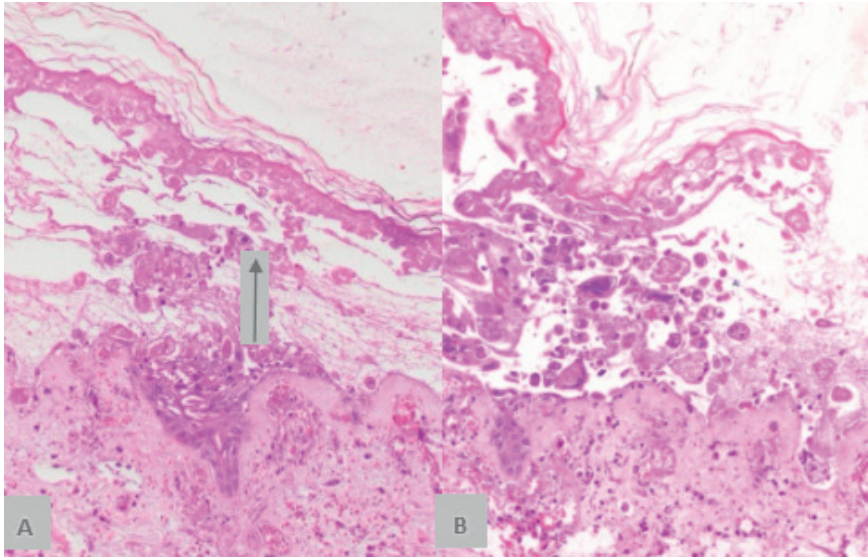
Resim 10. Stratum korneumda Candida hifa ve sporları izlenmektedir (A- H&E x200, B- GMS x200)

herpes zosterin ortaya çıkmasında ana risk faktörüdür ve diğer immüno-supresyon durumları da bu riski artırır. Yaşlanma ile birlikte hem doğal bağışıklık (tip II majör histokompatibilite kompleksi ifadesinde azalma) hem de kazanılmış bağışıklığı (VZV'ye karşı TCD4+ lenfosit aktivasyonunun azalması ve TCD8+ fonksiyonunun düşmesi) etkileyen immü-nite değişiklikleri, VZV'ye karşı bağışıklık hücre yanıtının azalmasına neden olur.⁴³ Klasik olarak, VZV reaktivasyonu tek taraflı dermatomal bir döküntü şeklinde ortaya çıkar, orta hattı geçmez. Başlangıçta eritemli zeminde makülopapüler olan bu döküntü, zamanla veziküler-püstüler bir görünüme dönüşür ve 7-10 gün sonra kabuklanmaya başlar, 2-4 hafta içinde iyileşir. Döküntü, reaktivasyonun meydana geldiği duyu ganglionlarının dağılımına bağlı olarak tek bir dermatomla sınırlı kalabilir ya da komşu dermatomlar boyunca görülebilir. Çoğu hastada, hastalık öyküsü ve döküntünün klasik dermatomal görünümü herpes zoster için klinik teşhis koymayı sağlarken yaşlı yetişkinlerde döküntü, atipik bir görünüme sahip olabilir; dermatoma sınırlı küçük bir alanı kaplayabilir ya da veziküllere dönüşmeden makülopapüler bir görünüme sahip olabilir. Atipik klinik bulguları olan hastalarda teşhisi doğrulamak için laboratuvar temelli tanı araçları kullanılabilir. Bu noktada histopatolojik değerlendirme önem kazanır.

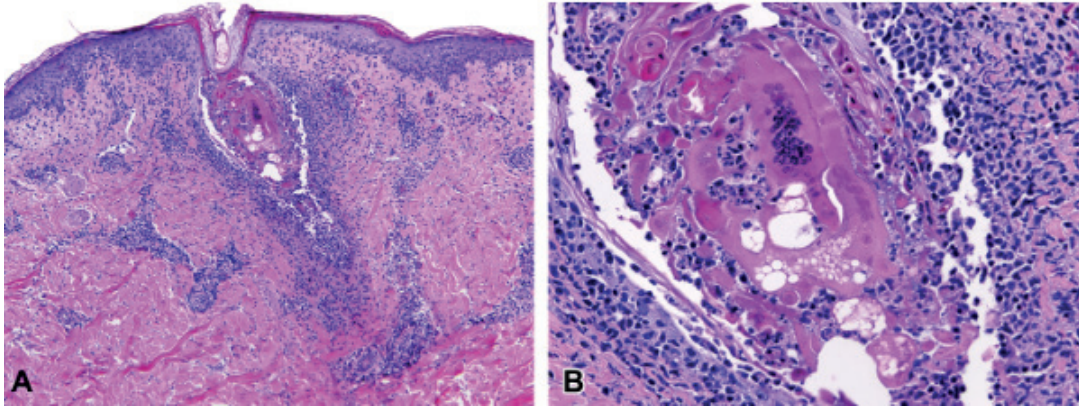
Histopatolojik bulgular; Herpes simplex ve varicella zoster benzer histopatolojik özellikler sergiler. Küçük büyütmede genellikle epidermiste yüzeysel veziküller veya balonlaşmış keratinositler, akantoz ve nekroz ile karakterize ülserler görülür. Sitopatik değişiklikler arasında gri nükleuslu, genişlemiş soluk sitoplasmalı keratinositler, kenarlara itilmiş kromatin, multinükleer hücreler, nükleer molding ve eozinofilik intranükleer (Cowdry A) inklüzyonlar yer alır (Resim 11).

Herpetik değişiklikler en sık epidermiste görülmekle birlikte, dermal yapılar, özellikle deri ekleri de sıklıkla etkilenir. Dermal yapılarda herpes enfeksiyonu belirtilerini değerlendirirken, en çok etkilenen yapılar kıl folikülleri ve sebase glandlardır (Resim 12).

Lökositoklastik vaskülit, kütanöz herpes enfeksiyonlarında yaygın olarak görülen bir diğer histolojik bulgu olmakla birlikte bu olgularda lenfositik vaskülit de tanımlanmıştır. Epidermal viral sitopatik değişiklikler olmaksızın VZV'nin neden olduğu vaskülit son derece nadirdir.⁴⁴ Herpes zoster enfeksiyonu çeşitli kütanöz hematolojik maligniteler ile karışabilir. Herpes enfeksiyonları, deri lenfomasını andıran yoğun bir lenfositik infiltratı tetikleyebilir. Bu psödolenfomatöz yanıtın teşhis zorluğu, belirgin lenfositik atipi ve monoklonal hücre proliferasyonlarının bulunması ve epidermal değişikliklerin olmaması ile



Resim 11. Gri nükleuslu, genişlemiş soluk sitoplasmalı keratinositler, kenarlara itilmiş kromatin, multinükleer hücreler, nükleer molding ve eozinofilik intranükleer (Cowdry A- siyah ok) inklüzyonlar ile karakterize viral sitopatik etkiler (A ve B- H&E x200)



Resim 12. İmmün suprese 78 yaşında bir hastada sağ anteromedial bacakta deri biyopsi örneğinde görülen herpetik folikülit. A, nekrotik keratinositler içeren iltihaplı ve rüptüre bir kıl folikülünü gösteriyor. B, herpetik folikülit tanısıyla uyumlu olarak, zeminde cam görünümü çökireklere sahip çok çekirdekli epitel tipi dev hücreler gösteriyor. (H&E, A, 10x; B, 20x)

artabilir.⁴⁵ Teşhis zorluğunu artıran bir diğer durum, değişken sayılarda bulunan CD30+ T-lenfositlerin kümeleşebilmesidir; bu bulgu, çeşitli enfeksiyöz nedenler ve inflamatuvar durumlarda da gözlemlenebilir. Bu durumda, primer kutanöz CD30+ lenfoproliferatif bozukluklardan ayırt etmek zor olabilir, klinik tablo bu durumda önem taşımaktadır (44). Herpes, aynı zamanda CD56-pozitif hücrelerden zengin bir infiltrat oluşturarak, CD56-pozitif NK-/T-hücreli lenfomayı taklit edebilir. CD56, doğal öldürücü hücreler için bir markerdir ve ayrıca artropod ısırığı, liken planus, lupus eritematozus, kontakt dermatit ve atopik dermatit gibi nonneoplastik durumlarda da görülebilir. Ancak, bu benign cilt hastalıklarında CD56-pozitif hücrelerin oranı genellikle oldukça düşüktür (%0,1–9). Maligniteten, anjiyo invazyon, anjiyo destrüksiyon, CD56-pozitif hücrelerin yoğun kümeler oluşturması veya belirgin atipi varlığında şüphelenilebilir.⁴⁵

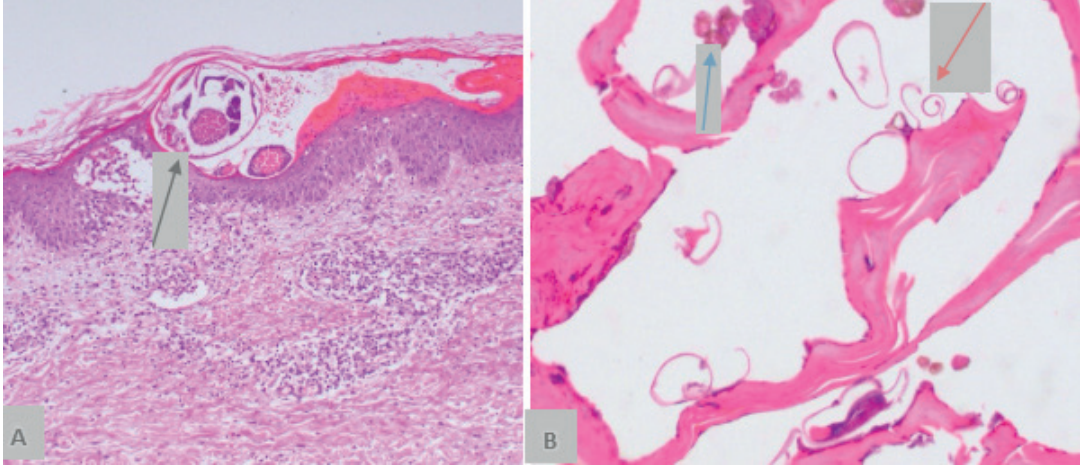
Paraziter Enfeksiyonlar

Skabies

Skabies ve pediküloz, özellikle huzurevlerinde yaşayan yaşlı nüfusta yaygın olarak görülen enfestasyonlardır.¹⁶ Uyuz, özellikle hastaneler, huzurevleri, sağlık merkezleri ve hapishaneler gibi kapalı alanlarda yaşayan yaşlılar arasında yaygındır. Bunun nedenleri arasında azalmış hücresel bağışıklık, yaşa bağlı cilt değişiklikleri, aşırı kalabalık ve sınırlı hareketlilik yer alır. Uyuz, *Sarcoptes scabiei hominis* adı verilen ektoparazitin neden olduğu bir deri enfes-

tasyonudur. Kişisel temas, cinsel temas ve giysilerle temas, en yaygın bulaş yollarıdır.³² Skabies akarına karşı gelişen aşırı duyarlılığa bağlı ilk semptomlar, enfestasyondan yaklaşık iki hafta sonra ortaya çıkar. Aşırı duyarlılık sonucu oluşan kaşıntılı papüller jeneralize olmakla birlikte, özellikle koltuk altları, areola çevresi, bilekler, parmak araları, göbek çevresi, genital bölge, kalçalar ve uyluklarda görülür. Kaşıntı özellikle geceleri belirgindir. Temel bulgu, genellikle bileklerde ve parmak aralarındaki uyuz tünelleridir. Kaşıntıya bağlı olarak impetigo ve ekzematizasyon gibi ikincil lezyonlar yaygındır ve bu durum klinik tabloyu değiştirebilir.

Yaşlı nüfusta büllöz lezyonlar da sıklıkla görülür. Yaşlılarda uyuzun klinik belirtileri oldukça farklılık gösterebilir ve birçok hasta, klasik belirtiler göstermediği için doğru teşhis edilemez. Ayrıca birçok yaşlı hasta, asteatotik dermatit ve kurumuş cilt gibi sorunlardan da muzdarip olduğu için, uyuzun neden olduğu artan kaşıntı, altta yatan cilt hastalığının alevlenmesi olarak yanlış şekilde değerlendirilebilir. Bazen kaşıntı göz ardı edilerek, psikolojik kaşıntı tanısı konulabilir.^{16, 32} Uyuz genellikle hastanın öyküsü ve klinik bulgularına dayanarak teşhis edilir. Ancak, çeşitli klinik belirtiler, kaşınma nedeniyle tahrip olmuş tüneller ve kısmen etkili tedavi genellikle yanlış teşhise neden olabilir. Akarlar veya yumurtalar, mikroskopik inceleme için iğne ile çıkarılabilir, cilt kazıntıları veya shave biyopsi ile elde edilebilir. Alternatif olarak, dermatoskop kullanılarak akarlar görüntülenebilir ve teşhis doğrulanabilir. Bu yöntemde operatörün deneyimi ve görünür tüneller gereklidir.³¹



Resim 13. A- Korneal tabakada Skabies dişi akarı görülmektedir (siyah ok)(H&E x40). B- Hiperkeratotik krut içerisinde dışkı birikintileri (mavi ok) ve yumurta kabukları (kırmızı ok) görülmektedir (H&E x200).

Histopatolojik bulgular; Histopatolojik incelemede, uyuz tünelleri stratum corneum içinde görülebilir. Tünelin ucu, deri üzerinde dişi akarların yuvarlak bir cisim olarak görülebileceği Malpighi tabakasına ulaşır. Yumurtalar, larvaları içeren yumurtalar, yumurta kabukları ve dışkı birikintilerinin (scybala) stratum corneumda izlenmesi uyuzu işaret eder. Uyuzun papulovesiküler lezyonlarında spongiosis ve eozinofil lökosit infiltrasyonu görülebilir. Nodüllerden alınan biyopsilerde, yoğun kronik inflamatuvar infiltrat gösterilebilir ve bu, psödolenfomatöz görünümde olabilir. Kabuklu uyuzda kalınlaşmış stratum corneum ve çok sayıda akar görülür (Resim 13).⁴⁶

Geriatrik Hastalarda Mikozis Fungoides ve Diğer Cilt Lenfomaları

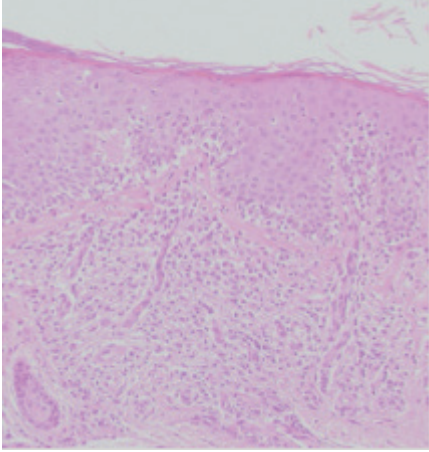
Primer kutanöz lenfomalar (PCL), Hodgkin dışı lenfomalar olarak tanımlanır. Tanı anında deri dışında başka primer tutulum olmadan ciltte bulunurlar. Çoğunluğu genellikle T hücre kökenlidir. T hücre kökenliler arasında; Mikozis fungoides, Lenfomatoid papüloz, Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma gibi tümörler yer alır.⁴⁷ Hastalığın her grupta ve evresine göre prognozu büyük ölçüde değişiklik gösterir. Kutanoz T-hücreli lenfomalar, dünya genelindeki tüm kutanoz lenfomaların %80'inden fazlasını oluşturur.⁴⁸

Mikozis Fungoides

Mycosis fungoides (MF), kutanoz T-hücreli lenfomaların (CTCL) en yaygın türü olup, tüm primer

kutanoz lenfomaların yaklaşık %50'sini temsil eder.⁴⁹ Genellikle yaşlı yetişkinlerde (55 yaş üstü) görülmekle birlikte, çocuklarda ve genç yetişkinlerde de görülebilir. Erkek/kadın oranı yaklaşık 2:1'dir.^{49,50} Ancak MF insidansı yaşla birlikte belirgin artış gösterir. Önceki çalışmalarda ileri yaşın, daha ileri klinik evre ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, daha kötü genel sağkalım, hastalığa özgü sağkalım ve hastalık ilerlemesi için daha büyük bir risk ile ilişkilendirilmiştir. Bağışıklık sistemi fonksiyonunun yaşla birlikte azalmasının, yaşlı hastalarda MF'in yüksek görülme sıklığı, ileri evrede tanı ve kötü sonuçlara katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.⁵¹ Çoğu hasta, genellikle güneşten korunmuş bölgelerde sabit ve asemptomatik yamalarla baş vurur. Pek çok ileri yaş hasta, döküntü ilerleyene veya kaşıntılı hale gelene kadar durumu göz ardı eder. Hastalar, döküntü başlangıcından ortalama 1 ila 8 yıl (medyan 3 yıl) sonra teşhis edilirler. Erken aşamalarda, tanı zor olabilir ve hastalık, kronik egzama, psoriasis, parapsoriasis, sklero-atropik liken, kronik likenoid pitiriazis, pitiriazis alba, atopik dermatit, lepra ve klorakne gibi çeşitli klinik durumları taklit edebilir. MF olasılığı taşıyan hastalarda teşhis, farklı bölgelerden alınan birden fazla cilt biyopsisi, karakteristik cilt bulguları ve bazen biyopsi örneklerinde klonal T hücre popülasyonlarını aramak için moleküler genetik çalışmalar ile konulur.⁴⁸

Histopatolojik bulgular; Histomorfolojik olarak, neoplastik lenfoid infiltrat epidermotropizm gösteren, ağırlıklı olarak iri hiperkromatik, gyriiform nükleus-



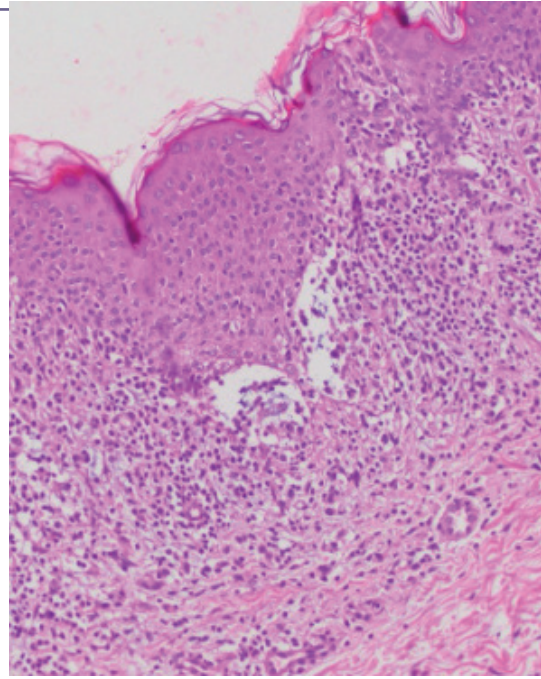
Resim 14. Dermoepidermal bileşke baziller dizelenim gösteren ve epidermiste tek tek dağılılabilen, nükleer kontür düzensizliği ve hiperkromazi ile karakterli atipi bulguları sergileyen neoplastik lenfositler izlenmektedir.

lu ve berrak sitoplazmaya sahip (halolu hücreler) olan küçük ile orta boyutlu atipik lenfositlerden oluşur. Bu atipik lenfositler genellikle epidermisin bazal tabakasında tek tek veya doğrusal bir şekilde dizelenerek ederek 'inci dizisi' görünümünü oluşturur (Resim 14).

Langerhans hücreleri ile ilişkilendirilen küçük atipik lenfosit agregatlarından oluşan Pautrier mikroabseleri (Resim 15) teşhiste faydalı olabilir, ancak vakaların %25'inden azında görülür.

Yardımcı immünohistokimyasal çalışmalar, MF tanısında faydalı olabilir. MF'deki neoplastik T hücreler genellikle CD4+ matür T hücreleridir ve T-hücre reseptörü (TCR) β ve CD2, CD3, CD5 ve CD7 gibi değişken T-hücre ilişkili antijenleri ifade ederler. Bu pan-T-hücre belirteçlerinden bir veya daha fazlasının (en sık CD7, ardından CD5) kaybı yaygındır (Resim 16).

İmmünohistokimyasal boyaları değerlendirirken, epidermal ve dermal bileşenleri bağımsız olarak düşünmek faydalıdır çünkü dermal bileşen, çok sayıda inflamatuvar veya reaktif lenfosit de içerebilir. Erken MF vakalarının %20 kadarı, pediatrik vakalarda daha sık görülen ve hipopigmente ve hiperpigmente lezyonlarla da daha yaygın ilişkilendirilen CD8+ fenotip plak evresinde bulgular, yama evresine göre daha hassas ve spesifik olup, belirgin epidermotropizm ve Pautrier abseslerinin varlığı izlenir. Tümör evresinde, lezyonlar papüler veya nodüler bir görünüm alır, eritematöz-morumsu renklenme



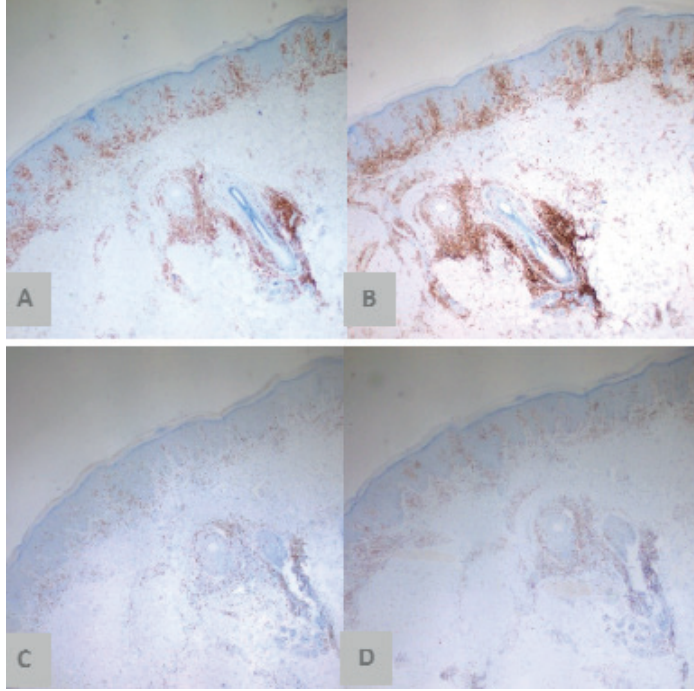
Resim 15. Pautrier mikroabseleri (H&E x200)

izlenir ve lezyon çapları büyür. Bu aşamada, yama ve plak tipi lezyonların bir arada bulunması yaygındır. Erken MF veya tedavi edilmiş lezyonların morfolojik bulguları genellikle yalnızca minimal veya hafif epidermotropizm gösterdiğinden ve Pautrier mikroabselerini içermediğinden, çeşitli lezyonlardan tekrar veya birden fazla biyopsi örneği almak tanısal açıdan önem arz etmektedir.

MF'in büyük hücre transformasyonu genellikle agresif klinik davranış ve kötü hayatta kalma ile ilişkilidir. Büyük hücre transformasyonu, toplam lenfoid infiltratın %25'inden fazlasında büyük T hücrelerinin bulunması veya mikroskobik nodüller oluşturması şeklinde tanımlanır. MF'in büyük hücreli transformasyonu, tümör evresindeki MF vakalarının %8 ila %55'inde bildirilmiştir.^{49, 52} Daha ileri evrelerde büyük hücre transformasyonu ile başvuran hastaların prognozu daha kötüdür ve ekstrakutanöz tutulum genellikle düşük hayatta kalma ile ilişkilidir.⁴⁹ Yapılan bir çalışmada, >60 yaşın büyük hücreli transformasyonda kötü prognoz açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.⁵³

Primer Kutanöz Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALCL), mikozis fungoidesten sonra görülen en yaygın ikinci kutanöz T-hücreli lenfoma olup, kuta-



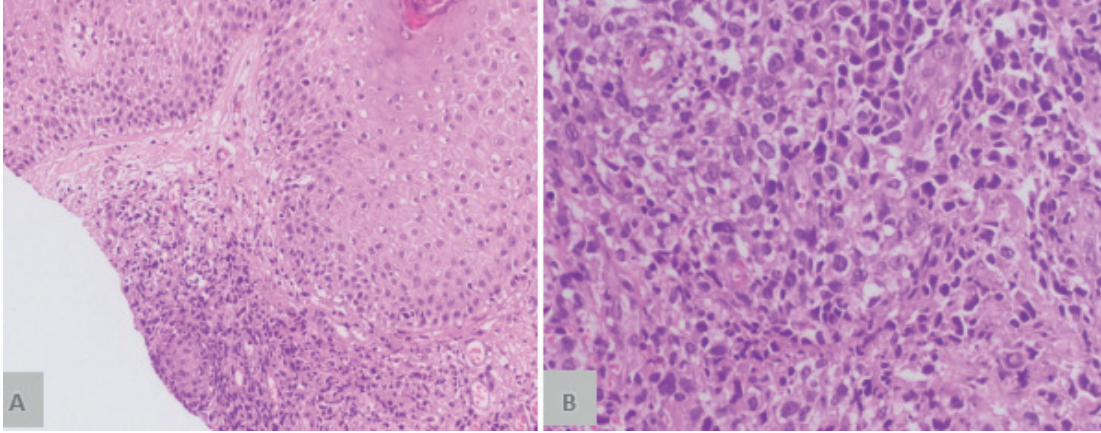
Resim 16. A- CD3 ile neoplastik lenfoid hücrelerde diffüz kuvvetli sitoplazmik boyanma (x40), B- CD4 ile neoplastik lenfoid hücrelerde diffüz kuvvetli sitoplazmik boyanma (x40), C- CD7 ile neoplastik lenfoid hücrelerin bir kısmında soluk sitoplazmik boyanma (x40), D- CD8 ile neoplastik lenfoid hücrelerin bir kısmında soluk sitoplazmik boyanma (CD4/CD8: 5) (x40).

nöz CD30+ T-hücreli lenfoproliferatif bozukluklar spektrumuna aittir.⁵⁴ Tanım olarak tümör hücrelerinin %75'inden fazlasında CD30 ifade eden büyük, atipik T hücreleri ile karakterize olabilen olgun bir T-hücreli lenfomadır. Ağırlıklı olarak erkeklerde ve yaşlı yetişkinlerde görülür, ortalama görülme yaşı 60'tır, ancak nadir pediatrik vakalar da bildirilmiştir.^{54,55} Fizik muayenede, primer kutanöz ALCL kırmızı-kahverengi bir papül veya nodül (genellikle 2 cm'den büyük), ya tek bir lezyon ya da kümeler halinde hızla büyüyen ve genellikle yüz, gövde ve/veya ekstremitelerde bulunan yaygın ülserasyon ile kendini gösterir. Lenfomatoid papülozun aksine, primer kutanöz ALCL genellikle kendiliğinden gerilemez, vakaların %20'sinden azında spontan regresyon görülmüştür. Lokal nüks yaygındır, ancak sistemik hastalığa ilerleme nadirdir. Ekstrakutanöz hastalık vakaların yaklaşık %10'unda görülür ve genellikle bölgesel lenf düğümlerini içerir. Genel olarak, primer kutanöz ALCL iyi bir prognoza sahip olup 10 yıllık genel sağkalım oranı %90'dır. Ancak çalışmalar, üst ve alt ekstremitelerde bulunan lezyonlara sahip hastaların daha kötü bir prognoza sahip olduğunu göstermiştir.⁵⁴ İleri yaşın prognozu kötü etkilediği

gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada 60 yaş ve üzerindeki hastalarda, 60 yaşın altındaki hastalara göre 5 yıllık genel sağkalım oranında yaklaşık %30 daha düşük bir oran görüldüğü kaydedilmiştir.⁵⁶

Histopatolojik bulgular; PCALCL, anaplastik, pleomorfik veya immünoblastik lenfoid hücrelerin difüz, tabaka benzeri infiltratından oluşur. Bu hücreler anjiyosentrik dağılım gösterir ve subkutan yağ dokuya yayılma eğilimindedir. Epidermal ülserasyon görülebilir. PCALCL nadiren yalnızca subkutanöz olabilir. Tümör hücreleri yuvarlak, oval, düzensiz şekilli veya at nalı/böbrek şekilli nükleuslu, belirgin nükleol ve bol sitoplazmalıdır. Nadiren, neoplastik hücreler nükleer psödoinklüzyonlar ('donut' hücreleri) gösterebilir veya Reed-Sternberg benzeri morfoloji sergileyebilir (Resim 17).

Atipik lenfositlerde sitoplazmik vakuol ve taşlı yüzük hücresi benzeri görünüm bulunabilir. Sarkomatoid morfolojide vakalar da tanımlanmıştır. Eozinofil ve nötrofil lökositler, küçük lenfositler ve histiyositler gibi arka planda inflamatuvar hücreler belirgin olabilir. Lenfomatoid papülloziste olduğu gibi, %20-30'unda psödoepiteliomatöz hiperplazi görülebilir



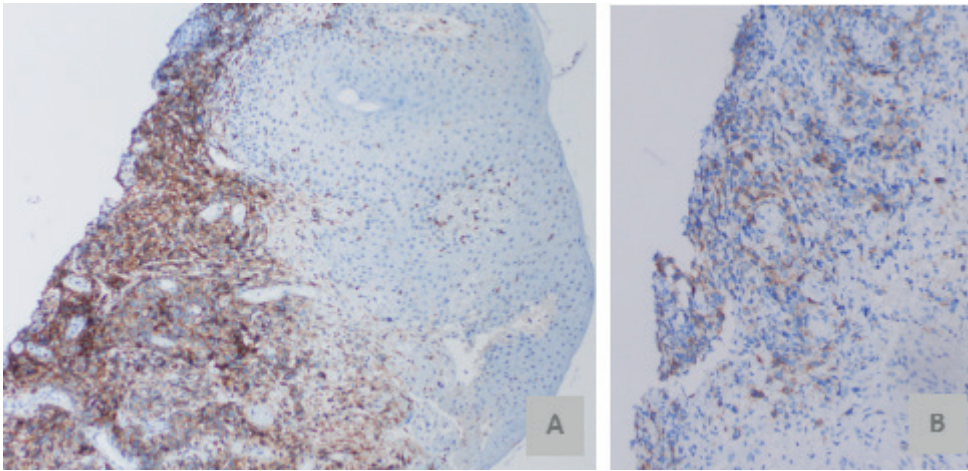
Resim 17. Anaplastik, oval, yuvarlak, düzensiz şekilli, hiperkromatik nükleuslu atipik lenfoid hücre infiltrasyonu (A- H&E x100, B- H&E x400).

ve skuamöz hücreli karsinom ile karışabilir. Ayrıca, sadece intralenfatik varyantlar da tanımlanmıştır ve intralenfatik yayılım PCALCLde yaygındır. Vakaların %20'sine kadar olan kısmı, anlamlı anaplazi göstermeyebilir, ancak bu bulgunun prognostik bir önemi yoktur. İmmünohistokimyasal olarak PCALCLde neoplastik T hücrelerinin çoğunluğu (%75'inden fazlası) CD30 ifade eder. PCALCL genellikle sitotoksik CD4+ bir fenotip gösterir. Bununla birlikte, bazı vakalar CD4-/CD8+, CD4-/CD8- veya CD4+/CD8+ fenotip gösterebilir. CD2, CD3, CD5 ve CD7 dahil olmak üzere birçok pan T-hücre markerında sıklıkla kayıp izlenir ve en yaygın kaybedilen antijen CD7'dir. PCALCL vakalarının bir kısmı, herhangi bir T-hücre

markerı ifade etmeyen null hücre fenotipi gösterebilirken, diğerleri yalnızca tek bir T-hücre markerı ifade edebilir (Resim 18)

Geriatric Hastalarda Cilt Kanserleri

Melanom ve melanom dışı cilt kanserlerinin insidansı her yıl artmaktadır. Günümüzde, cilt kanserleri gelişmiş ülkelerde en sık teşhis edilen malignite türüdür. Yaş, cilt kanseri için tartışmasız önemli bir risk faktörüdür. Yaşam süresi beklentisinin artmasıyla birlikte, kümülatif güneş maruziyetinin bir sonucu olarak cilt kanseri vakalarının sayısının da artması beklenmektedir.^{57,58} Yaşam boyu cilt kanseri geliştirme riskinin 1'e 5 olduğu tahmin edilmekte-



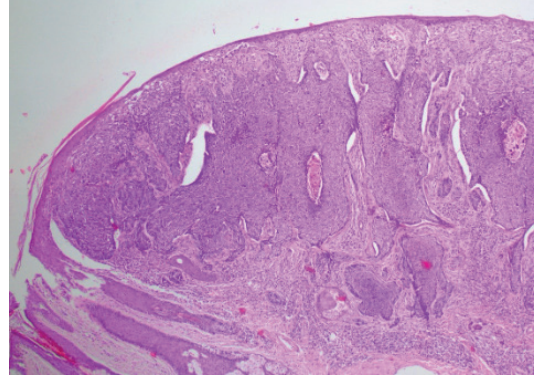
Resim 18. A- Neoplastik T hücrelerinde CD4 ile diffüz kuvvetli membranöz boyanma izlenmektedir (x100). B- Neoplastik T hücrelerinde CD30 ile orta kuvvette membranöz- sitoplazmik boyanma izlenmektedir (x200).

dir.⁵⁹ Hastadaki önceki cilt kanseri öyküsü, hastanın yeni cilt kanserleri için daha yüksek risk taşıdığını belirlemede ipucu olabilir.⁵⁷ Cilt kanseri iki ana türde tümörü kapsar: kutanöz melanom ve keratinositik-epitelyal tümörler, bunlar genellikle melanom dışı cilt kanserleri (NMSC) olarak tanımlanır ve morbidite ve mortalite açısından heterojen bir klinik spektrum içerir. NMSC kapsamına giren çeşitli tümör türleri bulunmakla birlikte, bazal hücreli karsinom (BCC) ve kutanöz skuamöz hücreli karsinom (cSCC) epidemiyolojik ve klinik bakış açısıyla en önemli olanlardır. NMSC, tüm cilt kanseri vakalarının en az %80'ini oluşturur ve genel popülasyonda BCC'nin (%70) cSCC'ye (% 20) kıyasla yüksek bir prevalansa sahiptir.⁶⁰ NMSC insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Dermatoloji kliniklerinde yaşlı hastalardan oluşan kohortlarda cilt kanseri oranlarının %9 ile %12 arasında olduğu bildirilmiştir. Gözlemsel çalışmalardan elde edilen verilere göre, yaşlı hastalarda NMSC'nin en yaygın anatomik yeri baş ve boyun bölgeleridir. Ayrıca, yaşlı hastalarda sıklıkla çoklu senkron SCC lezyonları görülebilir.⁶¹

Bazal Hücreli Karsinom

Bazal hücreli karsinom (BCC), en sık görülen NMSC'dir ve tüm deri kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturur. BCC'nin insidansı artmaya devam etmektedir ve son dekada %10'a kadar bir artış göstermiştir. Yaşlı (65-79 yaş) ve çok yaşlı (>80 yaş) beyaz ırk bireyler, BCC insidansında en yüksek artışı gösteren demografik alt grubu temsil etmektedir. Hem genetik hem de çevresel faktörler, hastaların BCC gelişimine yatkın hale gelmesine neden olabilir. Bilinen risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, yaşlılık, iyonize radyasyon, immüno-supresyon, açık ten, kronik arsenik alımı ve aile öyküsü bulunmaktadır. Artan insidans oranları ayrıca gelişmiş tarama ve teşhis, artan hastalık bilinci ve yaşlanan nüfus nedeniyle de meydana gelmektedir. BCC'ler klinik olarak yavaş büyüyen deri tümörleridir, lokal doku invazyonu ile karakterizedir ve metastaz oranı çok düşüktür (<%0,05). Yine de, BCC'ler, altta yatan yapıları sinsi bir şekilde invaze edebilir, bu da lokal doku tahribatına, fonksiyonel bozukluklara ve estetik bozulmalara yol açabilir.

Histopatolojik bulgular; Bazal hücreli karsinom histomorfolojik olarak, epidermisin bazal tabakasından köken alan hücrelerin proliferasyonu ile karakterizedir. Nodüler, süperfisyel, infundibulokistik, fibroepitelyal, morfeiform (sklerozan, desmoplastik)



Resim 19. Malın bazaloid keratinositlerden meydana gelen büyük dermal nodüllerden oluşan, periferik palizatlanma içeren Nodüler BCC (H&E x40).

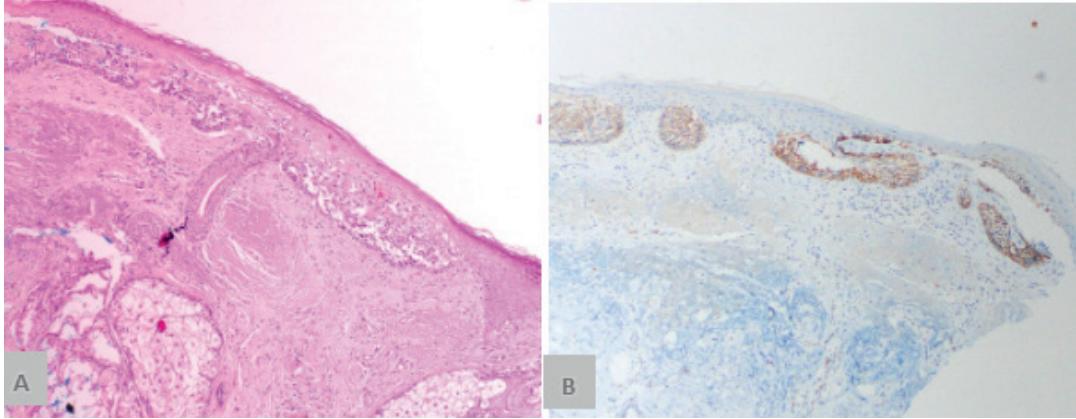
ve infiltratif gibi belirgin klinik ve histopatolojik bulgulara sahip iyi tanımlanmış alt tipleri bulunur. Mikronodüler ve bazoskuamoz, esas olarak histopatolojik (ve ayrıca terapötik ve prognostik) öneme sahip iki ek alt tipidir. En yaygın alt tip olan nodüler BCC lezyonların yaklaşık %50 ile %80'ini oluşturur. Nodüler BCC histopatolojik olarak, malın bazaloid keratinositlerin oluşturduğu büyük dermal nodüller, periferik palizatlanma ve iri işi hücreler içeren mukoid stroma içerir (Resim 19).

Süperfisyel BCC'ler ise tümörlerin yaklaşık %10 ile %30'unu oluşturur ve ikinci en yaygın alt tiptir. Histopatolojik olarak, süperfisyel BCC'ler, epidermise yüzeysel olarak yapılmış bazaloid palizatlanan tümör hücrelerinden oluşan çoklu lobüler odakları, myxoid stroma ve bant benzeri likenoid infiltrat içerir. İmmünohistokimyasal olarak, tümör hücreleri anti-Bcl-2 ve anti-BerEP4 antikorları ile ve anti-CD10 antikorları ile pozitifdir (Resim 20).

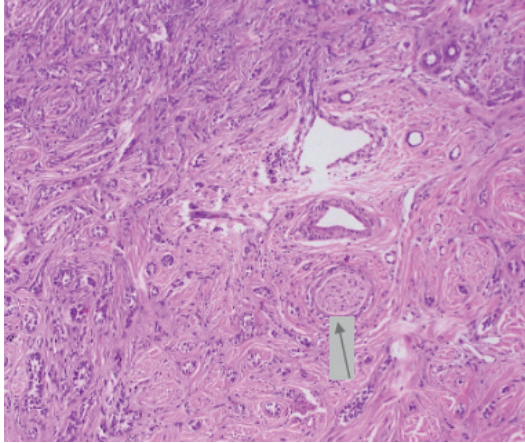
Perinöral invazyon agresif klinik davranışı öngören esas mikroskopik bulgudur (Resim 21).

Yaş, alt tipler arasında büyük ölçüde değişmez. Bu alt tipler arasında ayırım yapmak yönetim açısından yararlı olsa da, birçok lezyon (%40 kadar) birden fazla histopatolojik paterni sergiler, en yaygın olarak nodüler-mikronodüler paternler birliktelik gösterir (Resim 22).⁶²

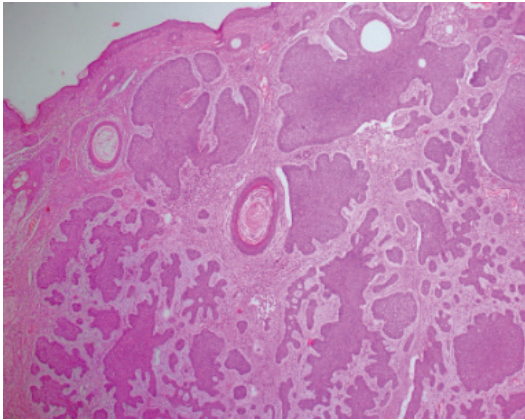
Bazal hücreli karsinomun ayırıcı tanısı genellikle trikoblastom veya bazaloid diferansiyasyon gösteren cSCC ile yapılır. BCC'nin alt tipine bağlı olarak, nodüler alt tip tekrarlama veya metastaz açısından düşük riskli olarak kategorize edilebilirken, infiltratif alt tip, histopatolojik özellikleri ve tekrarlama riski nedeniyle yüksek riskli olarak sınıflandırılır. Sonuç



Resim 20. (A) Süperfisyal BCC'de epidermise yüzeysel olarak yapışmış palizatlanmış bazaloid tümör hücreleri (H&E x40), (B) Süperfisyal BCC'de neoplastik bazaloid hücrelerde BerEP-4 ile membranöz boyanma (x40).



Resim 21. İnfiltratif paternde BCC'de siyah ok perinöral invazyonu temsil etmektedir (H&E x100)

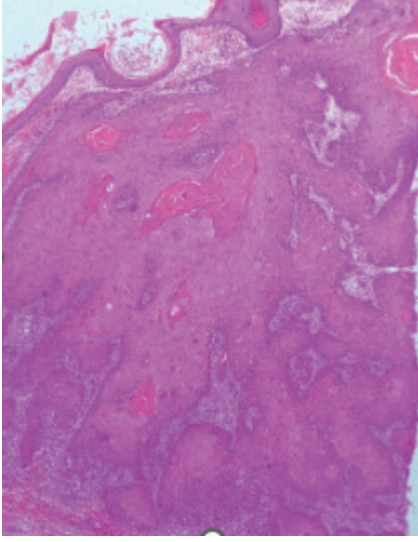


Resim 22. Birliketlik gösteren nodüler ve mikronodüler paternlerde BCC (H&E x40).

olarak, BCC'nin prognozu, alt tipe bağlı olarak farklılık gösterebilir.⁶³ Bazı epidemiyolojik çalışmalar, bu alt tipin başlangıç yaşının biraz daha genç olduğunu (beşinci dekad) göstermiştir; diğerleri ise, bu alt tipte kadınların insidansının diğer alt tiplere kıyasla göreceli olarak arttığını göstermiştir.

Skumöz Hücreli Karsinom

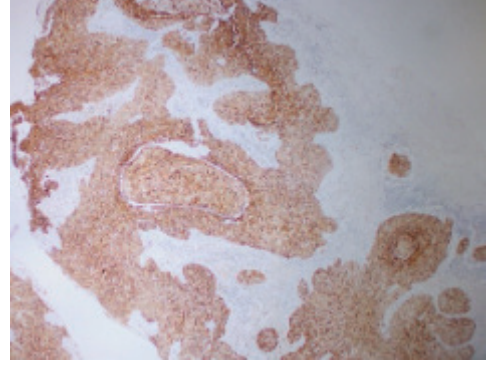
Kutanöz skuamöz hücreli karsinom (cSCC), keratinositlerinin malign dönüşümünden kaynaklanan bir tümördür ve yaşlı bireylerde yaygındır. Tanı anında ortalama yaş 70'dir ve vakaların %80'inden fazlası yaşlı popülasyonu temsil etmektedir. İnvaziv cSCC, NMSC'nin yaklaşık %20'sini temsil eder ve genellikle kronik güneşe maruz kalan deride veya öncül lezyonlardan, in-situ, intraepidermal cSCC (Bowen hastalığı) veya aktinik keratoz (AK) olarak gelişir. cSCC genellikle kronik güneşe maruz kalan deri bölgelerinde ortaya çıkar ve vakaların neredeyse %90'ında baş ve boyun bölgesinin yanı sıra üst ekstremité bölgelerinin dorsal yüzeylerini içerir. cSCC'nin insidansı yaşla birlikte dramatik bir şekilde artar, çünkü kümülatif, kronik (mesleki veya eğlence amaçlı) güneş maruziyeti, bu keratinositik tümörlerin gelişimi için ana risk faktörüdür. Diğer yatkınlılaştırıcı faktörler arasında iyonize radyasyona maruziyet, toksik kimyasallar (arsenik asidi, polisiklik hidrokarbonlar) ve çok uzun süreli cilt enfeksiyonları, kronik yaralar, ülserler, radyodermatit, eski yanıklar ve izlerle ilişkili cilt iltihapları bulunmaktadır (60). Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre 3 kat daha fazladır. İmmüno-supresyon, cSCC'de önemli bir risk faktörüdür. Solid organ nakli alıcılarında ge-



Resim 23. İnvaziv atipik skuamöz epitel hücreleri ve keratin ile karakterize iyi diferansiye SCC (H&E x100)

nel nüfusa kıyasla cSCC riskini 65 ila 250 kat daha yüksektir. Onkogenik insan papillomavirüsü (HPV), özellikle periungal ve anogenital cSCC ile ilişkilendirilebilir. HPV türleri 16 ve 18, p53 ve retinoblastoma proteinlerini düzenleyerek apoptozu engeller ve viral DNA'nın sürekli replikasyonuna izin veren E6 ve E7 proteinlerine sahiptir.

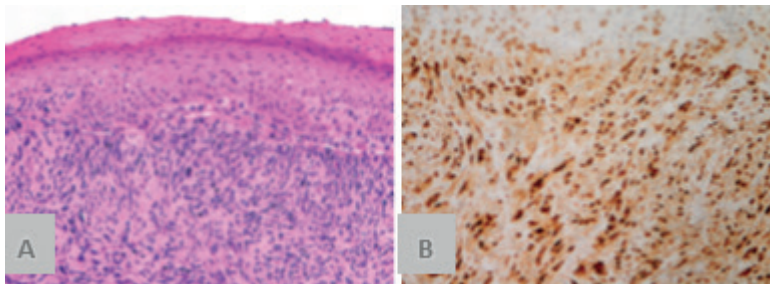
Histopatolojik bulgular; Skuamöz hücreli karsinom, epidermin spinöz tabakasından köken alan keratinositlerin neoplastik proliferasyonu sonucu gelişir; farklı farklılaşma derecelerine sahiptir ve epidermin bazal tabakasını aşır invazyon yapar (Resim 23). Skuamöz hücreli karsinom invaziv bir karaktere sahiptir, metastaz ve nüks eğilimindedir. Skuamöz hücreli karsinom, skuamöz hücre farklılaşma derecesine ve keratinizasyon varlığına bağlı olarak iyi dife-



Resim 24. EMA ile SCC'de membranöz ve sitoplazmik boyanma

ransiye, orta derecede diferansiye ve kötü diferansiye olarak derecelendirilir.

Morfolojik özelliklerine göre alt tiplere ayrılır; Akantolitik tip: İnvaziv bir varyant olup, psödoglandüler boşluklar ve akantoliz mevcuttur. İğsi hücreli tip: İnvaziv bir varyant olup, skuamöz hücreler farklılaşmasını kaybeder ve hücreler iğsi şeklindedir. Verruköz tip: İyi diferansiye bir skuamöz karsinom varyantı olup, tümör hücrelerinden plaklar oluşur, bu plaklar arasında kronik inflamatuvar infiltrat gözlenebilir ve metastatik potansiyeli düşüktür. Adenoskuamöz tip: Hem glandüler hem de skuamöz farklılaşmaların bulunduğu bir varyanttır. Şeffaf hücreli varyant: Skuamöz hücrelerin sitoplazmik vakuolasyonları ve keratinizasyon alanları gösterdiği nadir bir varyanttır. İmmünohistokimyasal olarak, tümör hücreleri anti-CK HMW, anti-CK AE1/AE3, anti-p-40, anti-p-63, anti-p53, anti-CK5/6 antikoları ile pozitif ve BerEP4 ile negatiftir (Resim 24, Resim 25). Özellikle ileri yaş hastalarda, kutaneous skuamöz hücreli karsinom varlığında, muhtemel metastazlar açısından hastanın klinik ve radyolojik açıdan değerlendirilmesi önem arz etmektedir.



Resim 25. (A) İğsi hücreli SCC (H&E x100), (B) İğsi hücreli SCC'de diffüz kuvvetli nükleer p63 pozitifliği (x100) (60).

Malign Melanom

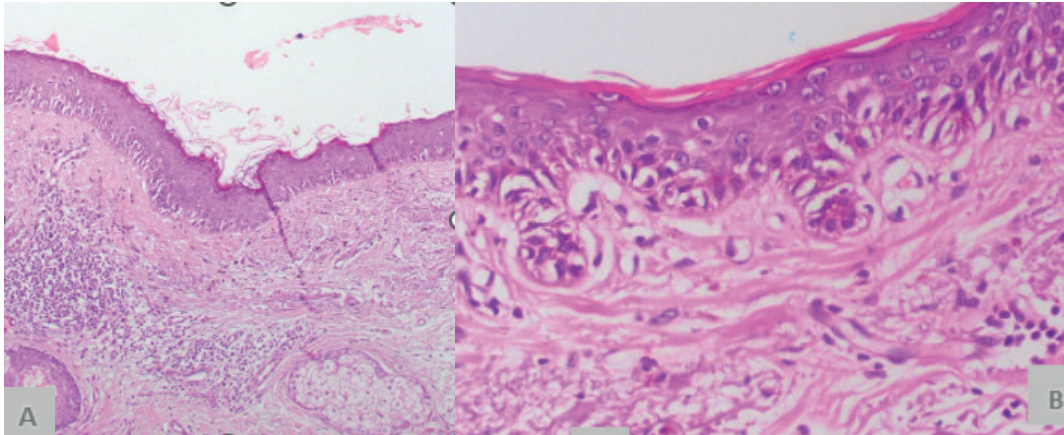
Yaşlı bireyler sıklıkla kanser, özellikle cilt kanseri tanısı almaktadır. Bunlar arasında, kütanöz melanom en agresif kanser türünü oluşturmaktadır. Kütanöz melanomun son 50 yılda dünya genelinde insidansı dramatik bir şekilde artmış olup özellikle gelişmiş ülkelerde ve yaşlı nüfusun hızla arttığı yerlerde, yaşlı hasta insidanslarında da artış görülmektedir.⁶⁴ SEER verilerine göre, tanı yaşı ortalama 65 yıldır ve 2000 ile 2017 yılları arasında 65 yaş ve üzerindeki kişilerde yıllık insidans yaklaşık %60 artmıştır. Yaşlı bireylerde baş ve boyun bölgesi melanomları daha sık görülmektedir. Ayrıca, nodüler melanomlar, lentigo maligna melanomlar ve akral lentiginöz melanomlar gibi bazı patolojik alt tipler ve daha derin Breslow kalınlığı ve ülserasyon gibi bazı prognostik göstergeler de yaşlı bireylerde daha sık görülmektedir. Bunların yanı sıra, yaşlı hastalar genellikle daha ileri evrelerde tanı almaktadır. Retrospektif kohort çalışmalarında, yaşlı hastaların melanom spesifik sağkalım oranlarının daha genç hastalara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.⁶⁵ Melanomun ana klinik-patolojik alt grupları, yüzeysel yayılan melanom, nodüler melanom, lentigo maligna melanom ve akral lentiginöz melanom olarak sınıflandırılabilir ve her birinin iyi tanımlanmış biyolojik ve klinik özellikleri vardır. Yaşlı hastalarda melanomun klinik-patolojik kalıpları biraz farklılık gösterir; kronik güneş hasarı ile ilişkili melanom ve nodüler melanomun prevalansında artış gözlemlenir.⁶⁰

Yüzeysel yayılan melanom, genç yetişkin popülasyonunda en yaygın birincil kütanöz melanom türüdür, ancak yaş ilerledikçe daha az sıklıkta görü-

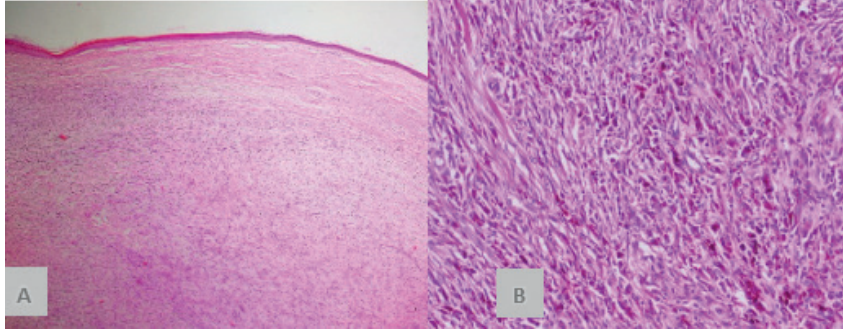
lür (~%31.6). Genellikle ara sıra güneşe maruz kalan cilt bölgelerini etkiler ve BRAF mutasyonlarıyla ilişkilendirilen özgün bir moleküler profile sahiptir. Kronik güneş hasarı ile ilişkili melanom, baş ve boyun bölgeleri, yüz ve ekstremitelerin dorsal-distal kısımlarını etkiler; bu durum, solar elastozis, lentigo ve aktinik keratoz gibi kronik, kümülatif güneş maruziyetinin diğer klinik belirtileri ile birleşir. Bu melanom alt grubu, başlangıçta daha radyal ve intraepidermal (in-situ) büyüme modeli ile KIT ve NRAS gen mutasyonları içeren değişken bir moleküler profile sahiptir.⁶⁰

Lentigo Maligna Melanoma

Lentigo maligna (LM), vücudun kronik olarak güneş maruz kalan bölgelerinde, özellikle baş ve boyun bölgelerinde ortaya çıkan bir insitu melanositik neoplazmdir. Genellikle yaşlı bireylerde görülür. LM, klinik olarak güneşe maruz kalmış ciltte asimetrik, yavaş büyüyen bir makül olarak ortaya çıkar. Histolojik olarak, LM, dermoepidermal bileşkede atipik melanositlerin proliferasyonu ile karakterizedir. Melanositlerin periadneksal yapılara yayılması yaygın bir bulgudur. Pagetoid yayılım, melanomun yüzeysel yayılan alt tipinde sık görülmesine rağmen, LM'da nadiren meydana gelir. Kronik güneş hasarına dair bulgular, solar elastozis, bazal keratinositlerin artmış pigmentasyonu, epidermisin atrofi ve değişken melanosit hiperplazisi dahil olmak üzere tipik olarak mevcuttur, bu da erken LM'yi tespit etmeyi zorlaştırır. Melanositler genellikle stratum basale katmanında tek sıra halinde dizilmiştir, ancak organize melanosit kümeleri ve çok çekirdekli melanositler de bulunabilir (Resim. 26). Kesin tanıya ulaşmada S100,



Resim 26. Dermoepidermal bileşkede tek sıra halinde dizilmiş atipik melanositler (A- H&E x100, B- H&E x400)

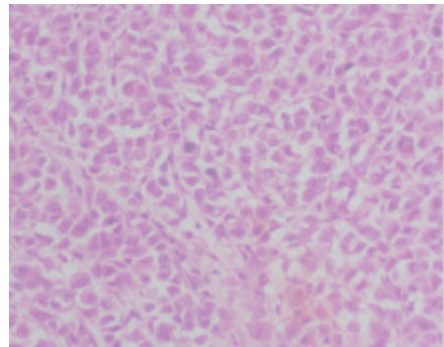


Resim 27. A ve B- İğsi hücreler içeren nodüler melanoma

Melan A, MITF ve Sox10 ile yapılan immünohistokimyasal çalışmalar yardımcı olabilir. Tanı konulmadığı ve tedavi edilmediği takdirde, lentigo maligna ve yüzeysel yayılan melanom varyantları, in situ evrelerinden belirgin invaziv tümörlere dönüşebilirler. Bu süreç, dikey büyüme evresine geçişle birlikte, lenfati ve hematojen yayılma ihtimalini de taşır.^{60,66}

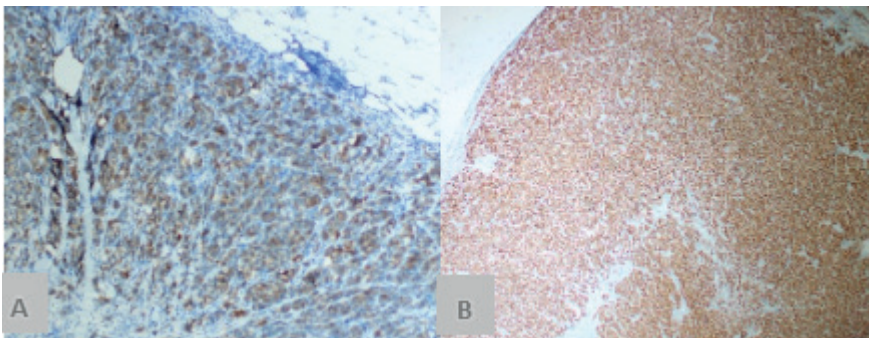
Nodüler Melanoma

WHO kriterlerine göre, nodüler melanom (NM) tanım gereği tümörjeniktir; yani belirgin bir radyal büyüme evresi yoktur. Bu tümörler, bu nedenle, tümör kütlelerinin her iki tarafında da üç epidermal ridgeden öte intraepidermal melanosit proliferasyonu göstermez. Mikroskopik olarak bu, ilişkili in-situ melanom olmaksızın invaziv melanom varlığı veya epidermiste ve/veya foliküllerde sınırlı yatay uzantılı insitu melanom ile ilişkili invaziv melanom anlamına gelebilir. NM, çok koyu renkten hipomelanotik ve amelanotik varyantlara kadar değişken pigmentasyona sahip papül veya nodül şeklinde görülebilir. Lezyon sıklıkla simetrik, pürüzsüz bir yüzeye ve iyi tanımlanmış kenarlara sahiptir; klinik olarak bazal hücreli karsi-



Resim 28. Epiteloid karakterli hücrelerden oluşan, tek hücre nekrozları içeren nodüler malign melanoma (H&E x400)

nom, viral siğil, seboreik keratoz, piyojenik granüloma veya hatta fibromu andırabilir. Histolojik olarak, tümör yüksek hücresellliğe sahip olabilir ve nodül içinde pleomorfik, iki veya daha fazla farklı hücre tipi içerebilir. Genellikle, atipik hücreler veziküler çekirdekleri ve bol, düzensiz konturlu sitoplazmaları ile epitelioid karakterde olup, daha nadir olarak iğsi hücre fenotipi gösterebilir (Resim 27 ve 28). Tek



Resim 29. Tumor hücrelerinde Melan-A(A) ile sitoplasmik ve SOX-10(B) ile nükleer boyanma izlenmektedir.

hücre mitozu ve nekrozu bol miktarda bulunabilir; lezyon ülserleşebilir. Nodüler melanomlar genellikle epidermal kolaret ile ilişkilidir. Çoğu durumda sitolojik olgunlaşma mevcutken, “pseudositolojik olgunlaşma” da meydana gelebilir. İnfiltrasyonda plazma hücreleri belirgin olabilir. İmmünohistokimya, sitogenetik ve moleküler analizler, tanısal zorluklar içeren NM vakalarında tanı için yardımcı yöntemler olarak hizmet edebilir (Resim 29).⁶⁷

Geriatric Hastalarda Kutanöz Vaskülitler ve Vasküler Lezyonlar

Kutanöz vaskülitik hastalıklar, ciltteki vasküler yapıların inflamasyonu ve hasarı ile karakterize olan çeşitli bozuklukları kapsar. Geriatric hastalarda bu durumlar, yaşa bağlı immünite değişiklikleri, komorbiditeler ve atipik hastalık belirtilerinin etkileşimi nedeniyle özellikle karmaşık olabilir. Kutanöz lezyonların histopatolojik incelemesi, bu durumların teşhisinde temel bir rol oynar, hastalık patogenezi-ne dair bilgiler sunar ve klinik yönetimi yönlendirir (68). Kutanöz vaskülit ile başvuran hastaların neredeyse yarısı, herhangi bir belirgin neden, tetikleyici veya ilişkili sistemik hastalık olmaksızın sadece ciltte sınırlı ve kendiliğinden geçen bir idiyopatik kutanöz vaskülit süreci yaşar.⁶⁹

Her türlü damar etkilenebilir de, ciltteki damarlar, özellikle de post-kapiller venüller, arterler ve kapillerlerden daha sık etkilenir. Post-kapiller venüller, dermatolojide en yaygın vaskülit formu olan ve histolojik olarak lökositoklastik vaskülit olarak bilinen kutanöz küçük damar vaskülitinde (CSVV) başlıca etkilenen segmenttir. Kutanöz vaskülitler enfeksiyon veya ilaç gibi çeşitli antijenik ajanlarla tetiklenebilir ya da bağ dokusu hastalıkları, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, miyelodisplastik sendrom veya diğer maligniteler gibi ileri yaş grubunda daha sık görülen altta yatan bir hastalıkla ilişkili olabilir. Bununla birlikte, birçok vaskülitin herhangi bir tetikleyici ajan olmadan ortaya çıkabileceğini ve vaskülitik sürecin “idiyopatik” olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmek önemlidir.⁷⁰ Damardaki etkilenme damar çapına göre, küçük damar vaskülit (SVV), orta damar vaskülit (MVV) ve büyük damar vaskülit olarak sınıflandırılır. Deri hem SVV hem de MVV’den etkilenebilir. Ağrılı olarak SVV’ye sahip hastalarda palpable purpura, ürtiker, vezikobüllöz lezyonlar ve targetoid lezyonlar görülürken, MVV ise subkutanöz nodüller, livedo retikularis, ülser, infarkt, dijital pitted skarlar ve gangren ile karakterizedir.⁷¹

Küçük Damar Vaskülitleri

Genellikle kutanöz post-kapiller venülleri etkileyen kutanöz küçük damar vaskülit (CSVV), dermatolojide en yaygın vaskülit türüdür. CSVV’nin kutanöz görünümü genellikle polimorfik olup, özellikle bacaklarda palpable purpura, ülseler ve ürtikeryal lezyonları içerebilir. Ekstrakutanöz belirtiler ise tanım gereği nispeten nadirdir. Hem çocukları hem de yetişkinleri etkileyebilir ve kadınlarda daha sık görülür. CSVV vakalarının en az %50’si idiyopatik olup İlaçlar, enfeksiyonlar veya altta yatan sistemik inflamatuvar hastalıklar, özellikle sistemik lupus eritematosus (SLE), en sık tanımlanan tetikleyici faktörlerdir. Sorumlu ilacın tanımlanması tedavide önemlidir, çünkü ilacın kesilmesinin ardından birçok vakada vaskülitte hızlı bir iyileşme gözlenir. Enfeksiyonlar arasında, hepatit C virüsü mixed krioglobulinemi için yaygın bir etiyolojik risk faktörüdür ve bu durum, deri ve böbreklerde küçük ve orta boyutlu damarları etkileyen immün kompleks vaskülitine, yani krioglobulinemi vaskülitine yol açabilir. Öte yandan, CSVV’nin Wegener granülomatozu (WG), Churg-Strauss sendromu veya poliyarteritis nodoza gibi sistemik vaskülitlerin bir parçası olarak ortaya çıkabileceğini ve bazı Henoch-Schönlein purpurası (HSP) hastalarının böbrek tutulumu geciktiğinde veya doğrudan immunfloresan testi perivasküler IgA depozitlerini göstermediğinde “basit” CSVV olarak yanlış tanımlanabileceğini bilmek önemlidir. Bu nedenle, CSVV gerçekten bir dışlama tanısıdır. Klinik olarak CSVV’nin ana kutanöz belirtisi palpable purpura’dır ve boyutları 1 mm’den birkaç santimetreye kadar değişebilir; purpura tek başına kalabileceği gibi, papüller, nodüller veya plaklar gibi diğer lezyonlara ilerleyebilir. Ayrıca, püstüller veya vezikobüllöz lezyonlar da görülebilir; bu lezyonlar genellikle ülseratif-nekrotik lezyonlara dönüşür ve post-inflamatuvar hiperpigmentasyon ile iyileşir. CSVV’nin tipik histopatolojik paterni, üst dermiste perivasküler infiltratlar içeren ve çoğunlukla nükleer karyoreksis ile birlikte nötrofil lökositlerden oluşan iltihabi infiltratın damar duvarını atake etmesi ile karakterize olan lökositoklastik vaskülit olarak adlandırılır; endotelde şişlik, damar duvarlarında fibrinoid nekroz ve eritrositlerin ekstravazasyonu CSVV’nin diğer histolojik özellikleridir. İnflamatuvar infiltratta çok sayıda eozinofil lökositin de bulunması, ilaç etiyolojisi için bir ipucu olarak kabul edilmelidir.⁷⁰

Henoch-Schönlein Purpurası

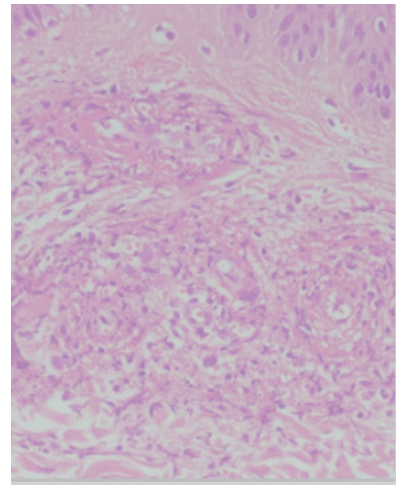
Henoch-Schönlein purpura (HSP), IgA-dominant immün depozitlerle karakterize küçük damar vaskü-

litidir. HSP oluşumundaki temel faktör bilinmemekle birlikte bakteriyel ve viral infeksiyonların, ilaçların ve malignitelerin tetikleyici rol oynadığı düşünülmektedir.⁷² HSP genellikle çocukları etkiler; vakaların %75'i 8 yaşından önce ortaya çıkar, ancak nadiren yetişkinlerde görülebilir, 70 yaş üstü bildirilen nadir olgular mevcuttur. HSP'nin klinik belirtileri arasında palpable purpura, artrit, glomerülofrit ve gastrointestinal sistem tutulumu bulunur.^{73,74} Hem çocuk hem de erişkin hastalarda en sık saptanan tetikleyici faktörler ilaç kullanımı ve infeksiyonlardır. Analjezik ve antibiyotik kullanımının erişkin ve çocuk olgularda etiolojide benzer oranlarda etkili olduğu ancak üst solunum yolu infeksiyonlarının çocuklarda daha sık tetikleyici rol oynadığı saptanmıştır.⁷² Yetişkinlerde HSP hakkında daha az bilgi vardır, ancak bazı bulgular, özellikle glomerülofrit ile ilgili olarak daha şiddetli bir klinik sendromun ortaya çıkabileceğini öne sürmektedir.^{73,74} Yapılan retrospektif bir incelemede, cilt biyopsisinde IgA ile cilt lezyonları bulunan 57 hastanın %49'unda yetişkinlerde HSP'ye (Henoch-Schönlein purpura) bağlı böbrek hastalığı olduğu görülmüş olup bu oran, çocuklarda HSP ile böbrek hastalığı görülme oranının yaklaşık iki katıdır.⁷⁵ Çocukluk çağında ortaya çıkan HSP'de kütanöz nekroz sık rastlanılan bir bulgu olmayıp, olguların %5'inden azında görülür ancak erişkinlerde farklı olarak Pillebout ve arkadaşları, hemorajik nekrotik purpurayı erişkin dönem HSP'li olgularda %35 oranında saptamıştır. Genel olarak vaskülitlerde %2.5-5 oranında altta yatan maligniteye rastlanmaktadır. Miyeloproliferatif ve lenfoproliferatif maligniteler, solid organ tümörlerine kıyasla 3-5 kat daha sık oranda vaskülitlere eşlik etmektedir. Ancak HSP'de esas olarak solid organ tümörleriyle birliktelik tanımlanmıştır. Akciğer kanseri, prostat kanseri, renal tümörler, özefagus kanseri, multipl miyeloma, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma ile HSP birlikteliği literatürde bildirilmiştir. Sıklıkla ortalama 60 yaşlarında erkeklerde ve malignite tanısının ya da metastazlarının saptandığı ilk bir ay içinde HSP gelişmektedir.⁷² HSP'nin teşhisi, karakteristik klinik belirtilerle konur. Purpura, artıralji ve proteinüri ile aktif idrar sedimenti ile kendini gösteren böbrek hastalığı olan herhangi bir ileri yaş yetişkin hastada, böbrek yetmezliği olsun ya da olmasın, HSP ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Trombositopeni ve mikroanjyopatik hemolitik aneminin olmaması ve özellikle malignite varlığı tanı şüphesini artırır.⁷⁵ Cilt biyopsilerinde, küçük çaplı süperfisyel damarları etkileyen bir lökositoklastik vaskülit tablosu izlenir. Damar duvarları, kısmen dejenerasyona

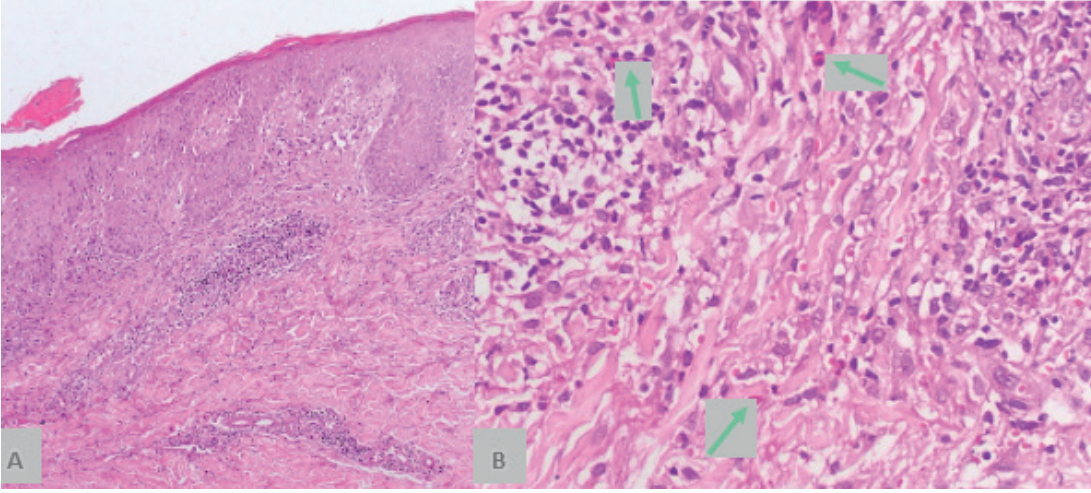
uğrayarak lökositoklasti oluşturan nötrofil lökositler tarafından infiltre edilmiştir. Çevreleyen dermiste ekstravaze olmuş eritrositler görülür. Damar duvarları, nötrofil lökositler ve değişken miktarda fibrinin eksüdasyonu nedeniyle kalınlaşmış ve nekrotik olabilir. Direkt immünfloresan incelemede, damar duvarlarında IgA ve bazen C3 komplemanının biriktiği görülebilir. Bu süreç dinamiktir ve tüm bu özellikler tek bir biyopside görülemeyebilir. Pozitif histoloji, EULAR/PRINTO/PRES tarafından geliştirilen tanı kriterlerinde zorunlu olmayan kriterlerden biridir. 2016'da Amerikan Romatoloji Koleji/Romatoloji Sağlık Profesyonelleri Derneği (ACR/ARHP) yıllık toplantısında sunulan bir özet, HSP'li yetişkin hastaların %92'sinde (216 hastanın 205'inde) lökositoklastik vaskülit tarif etmektedir. Direkt immünfloresan incelemede, dermal kan damarlarında IgA birikimi 216 hastanın 174'ünde (%81) tespit edilmiştir. Bir çalışma, HSP tanısı almış ve eş zamanlı olarak histolojik olarak deri lökositoklastik vaskülitini teşhisi konmuş hastaları analiz etmiştir. HSP ile ilişkili IgA pozitifliğinin %81 duyarlılık ve %83 özgüllük gösterdiği bulunmuştur (Resim 30).⁷⁶

Ürtikeryal Vaskülit

Kronik ürtiker hastalarının yaklaşık %5-10'unda ÜV (ürtikeryal vaskülit) görülür. Genellikle proximal ekstremelerde ve gövdede oluşan kabartılar ile kendini gösteren, kronik ve tekrarlayan bir hastalıktır. Lezyonlar, gerçek ürtiklerden farklı olarak, 24 saatten



Resim 30. Nötrofil lökositlerin damar duvarlarını atake etmesi ve karyoreksis ile karakterize lökositoklastik vaskülit bulguları, damar duvarlarında fibrin depozisyonu ve eritrosit ekstravazasyonu (H&E x200)



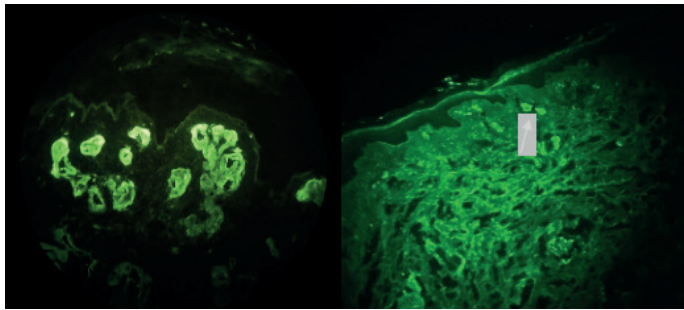
Resim 31. (A) Ürtikeryal vaskülitte ekstrasöz eritrositler ve endotelial hücrelerin şişmesi ile karakterize lökositoklastik vaskülit bulgularını, perivasküler nötrofil lökosit ağırlıklı iltihabi infiltratı göstermektedir. İnterstitiyel dağılmış eozinofil lökositler ve mast hücreleri de mevcuttur (H&E, 100x). (B) Perivasküler nötrofil, eozinofil lökositler (yeşil ok) ve mast hücreleri (kırmızı ok) (H&E x400).

fazla sürebilir, genellikle kaşıntıdan ziyade ağrılı veya yanma hissi ile birlikte olabilir ve iyileştikten sonra sıklıkla post-inflamatuvar hiperpigmentasyon gelişir. Kutanöz lezyonları, purpurik odaklar içerebilen ve anjiödem ile ilişkili olabilen eritematöz kabartılardır. ÜV lezyonları tipik olarak lökositoklastik vaskülit histolojik paternini gösterir; gerçek ürtikerin özelliklerinden, minimal yaygın lenfosit ve eozinofil lökosit infiltrasyonu ile birlikte üst dermal ödem görülebilir. Öte yandan, bazı ÜV vakalarında lenfosit ağırlıklı perivasküler infiltratlar da bulunabilir (Resim 31).⁷⁰

Histopatolojik inceleme yanısıra, DİF (direkt immunfloresan testi), özellikle HSP ve krioglobulinemi vaskülitleri gibi hastalıklarda immün depozit-

lerin tanımlanmasında kritik öneme sahiptir. Bu test, immün aracılı vaskülitleri immün olmayan vaskülitlerden ayırt etmeye yardımcı olur. DİF, damar duvarında immünoglobülinler (IgA, IgM, IgG), kompleman (C3, C1q) veya fibrinojen depozitlerini ortaya koymak için kullanılır (Resim 32).

Tüm lökositoklastik vaskülitlerin, damar duvarında immün kompleks depozitlerinin sonucu olarak geliştiği kabul edilir ve bu nedenle cilt biyopsisinde DİF ile pozitif boyanma elde edilebilir. Ancak, bu depozitler zamanla değişebilir ve 72 saatten eski lezyonların biyopsisi genellikle sadece C3 depozitlerini gösterir. Bu nedenle, negatif DİF sonuçları lökositoklastik vaskülit dışlamaz. DİF incelemesinde, kapiller duvarda baskın IgA depozitlerinin görülmesi IgA vaskülitini destekleyen ek bir



Resim 32. HSP ön tanılı olguda Direkt immünfloresan incelemede süperfisyel damar duvarlarında fibrinojen ve granüler IgA depozitleri izlenmektedir (beyaz ok).

özellik olabilir, ancak bu spesifik değildir. Ayrıca, IgM depozitlerinin görülmesi de spesifik değildir ve genellikle romatoid faktör veya krioglobulinemi varlığında izlenir. Bununla birlikte, damar duvarında vaskülit bulgusu olmadan bulunan immünooglobülin depozitlerinin patolojik bir önemi yoktur.⁶⁸

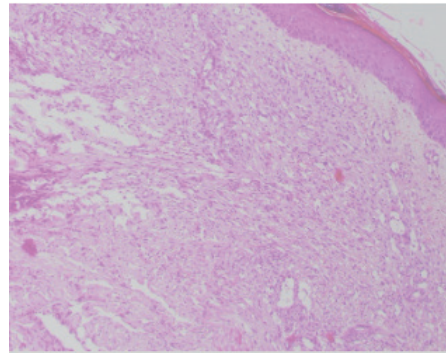
Kaposi Sarkomu

Kaposi sarkomu (KS), vasküler kanalları oluşturan proliferatif endotelial hücrelerden oluşan nadir bir vasküler neoplazmdir. KS, daha çok 70 yaş ve üzeri, orta yaşlı veya yaşlı erkeklerde yaygındır ve vakaların yalnızca %4-8'i daha genç bireylerde gelişmektedir.⁷⁷ Kaposi sarkomunun dört farklı klinik tipi tanımlanmıştır. Klasik tip, ilk olarak Dr. Moritz Kaposi tarafından 1872'de tanımlanan bu tip, tipik olarak yaşlı Akdeniz erkeklerinde görülür, dünya genelinde görülebilir ve genellikle iyi huylu bir seyir izler. Endemik form ise daha çok 25-40 yaş arası Afrikalı erkeklerde ve her iki cinsiyetten çocuklarda görülür. Etkilenen çocukların ortalama yaşı 3'tür. İyatrojenik tip, organ nakli alıcıları, çeşitli rahatsızlıklar için uzun süre kortikosteroid kullanımı ve kemoterapi gibi herhangi bir tedavi rejimi sonucu bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülür ve immünosupresyon ile ilişkilidir. Epidemik tip, HIV enfeksiyonu ile ilişkili olup, gelişmiş ülkelerde erkeklerle cinsel ilişkiye giren genç erkekler arasında ortaya çıkmıştır. Ayrıca Afrikada heteroseksüel erkekler ve kadınlarda da KS görülebilir.⁷⁸ Farklı klinik tiplerden bağımsız olarak, tüm Kaposi sarkomları HHV-8 veya Kaposi sarkomu ile ilişkili herpesvirüs (KSHV) tarafından oluşturulmaktadır. HHV-8 enfeksiyonu, Kaposi sarkomu için gereklidir ancak tek başına yeterli bir neden değildir. Kaposi sarkomunun patogeneğinde genetik, çevresel ve bireysel faktörler de rol oynar. HIV enfeksiyonuna bağlı immün yetmezlik, HHV-8 ile koenfeksiyon için önemli bir risk faktörüdür ve Kaposi sarkomu, HIV ile yaşayan kişilerde en yaygın görülen kanserlerden biri olmaya devam etmektedir.⁷⁹ KS, vücudun herhangi bir bölgesini tutabilse de en sık deri tutulumu görülür ve KS'nin genellikle ilk ortaya çıkış şeklidir. KS lezyonları en sık alt ekstremitelerde, yüzde (özellikle burun), oral mukozada ve genital bölgede ortaya çıkar. KS, deride morumsu, kırmızımsı mavi veya koyu kahverengi-siyah maküller, plaklar ve nodüller ile karakterizedir. Nodüler lezyonlar ülserleşebilir ve kolayca kanayabilir. KS lezyonları erken evredeki (yama evresi) maküllerden plaklara (plak evresi) ve ardından daha büyük nodüllere (tümör evresi) dö-

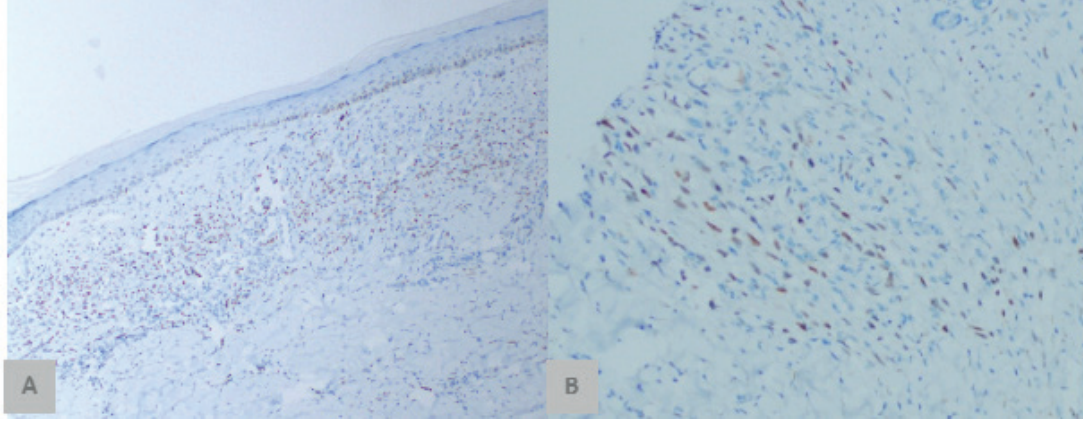
nüşür. Bu tümörler ülserleşebilir, belirgin lenfödem oluşturabilir, ekzofitik büyüme gösterebilir veya altta ki dokuları infiltre edebilir. Farklı evreler aynı bireyde aynı anda bir arada bulunabilir.

KS'nin histopatolojisi, farklı epidemiyolojik KS tiplerinde esasen aynıdır. Bununla birlikte, bazı çalışmalar AIDS-KS ile HIV ile ilişkili olmayan KS vakaları arasında küçük histopatolojik farklılıklar bildirmiştir; örneğin, mitozlar ve hücrel anaplazi HIV-negatif hastalarda daha yaygınken, AIDS-KS lezyonları daha geniş diseke damarlar sergileme eğilimindedir. Erken yama evresi KS, dermisi diseke eden ince endotel hücreleri ile kaplı anormal vasküler yapılar ile karakterizedir. Dallararak çoğalan damarlar genellikle daha büyük ektatik damarları ve deri adnekslerini çevreler. Seyrek kronik inflamatuvar hücreler, ekstrasvaze eritrositler ve hemosiderin yüklü makrofajlar yama evresindeki KS lezyonlarında sık görülür. Plak evresi KS lezyonları, deri içinde dermisin çoğunu ve bazen de subkutisi ilgilendiren hem işi hücrelerle hem de vasküler proliferasyon ile karakterizedir. İyi gelişmiş KS tümörleri, genellikle lenfositler, plazma hücreleri ve dendritik hücrelerden oluşan değişken kronik inflamatuvar infiltrat ile karışık, işi şekilli tümör hücrelerinden oluşur (Resim 33).

Bu, şaşırtıcı değildir çünkü demirin KS patogeneğinde önemli olduğu düşünülmektedir. KS nodülleri, aralarındaki yarık benzeri boşluklarla işi hücrelerin kesitlerinden kaynaklanan elek benzeri bir görünüme sahiptir. Tipik KS lezyonları belirgin hücrel pleomorfizm, nekroz veya önemli sayıda mitotik figür içermez. Tümör hücreleri, endotelial belirteçler olan faktör VIII ilişkili antijen, CD31 (PECAM-1) ve CD34 ile pozitif boyanır. İleri evre KS



Resim 33. Kaposi sarkomu ile uyumlu olarak neoplastik işi hücreler arasında yarık ve elek benzeri boşluklar gösteren intradermal lezyon (H&E x100)



Resim 34. Tümör hücrelerinde HHV-8 ile kumsu nükleer boyanma izlenmektedir (A- HHV8 x100, B- HHV-8 x200).

lezyonlarında CD34, CD31'e göre daha güçlü ekspresyon eğilimi gösterir. İğsi hücreler ayrıca D2-40 gibi çeşitli lenfatik spesifik belirteçleri de ifade eder. HHV-8'in KS tümör hücrelerinde tanımlanması ve lokalizasyonu için LNA-1 kullanımı, KS'yi benzerlerinden ayırt etmek için en diagnostik immunohistokimya tekniğidir (Resim 34).⁸⁰

Kaynaklar

1. Rorteau J, Chevalier FP, Fromy B, Lamartine J. [Functional integrity of aging skin, from cutaneous biology to anti-aging strategies]. *Med Sci (Paris)*. 2020;36(12):1155-62.
2. Khavkin J, Ellis DA. Aging skin: histology, physiology, and pathology. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2011;19(2):229-34.
3. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Structural characteristics of the aging skin: a review. *Cutan Ocul Toxicol*. 2007;26(4):343-57.
4. Elias PM. Stratum corneum architecture, metabolic activity and interactivity with subjacent cell layers. *Exp Dermatol*. 1996;5(4):191-201.
5. Jackson SM, Williams ML, Feingold KR, Elias PM. Pathobiology of the stratum corneum. *West J Med*. 1993;158(3):279-85.
6. Fore J. A review of skin and the effects of aging on skin structure and function. *Ostomy Wound Manage*. 2006;52(9):24-35; quiz 6-7.
7. Gupta MA, Gilchrist BA. Psychosocial aspects of aging skin. *Dermatol Clin*. 2005;23(4):643-8.
8. Kazanci A, Kurus M, Atasever A. Analyses of changes on skin by aging. *Skin Res Technol*. 2017;23(1):48-60.
9. Giangreco A, Qin M, Pintar JE, Watt FM. Epidermal stem cells are retained in vivo throughout skin aging. *Aging Cell*. 2008;7(2):250-9.
10. Jacob SE, Elsaie ML, Castaneda-Tardan MP, Stechschulte S, Kaufman J. Aging and contact dermatitis: a review. *Curr Aging Sci*. 2009;2(2):121-6.
11. Sole-Boldo L, Raddatz G, Schutz S, Mallm JP, Rippe K, Lonsdorf AS, et al. Single-cell transcriptomes of the human skin reveal age-related loss of fibroblast priming. *Commun Biol*. 2020;3(1):188.
12. Roberts WE. Dermatologic problems of older women. *Dermatol Clin*. 2006;24(2):271-80, viii.
13. Wey S-J, Chen D-Y. Common cutaneous disorders in the elderly. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*. 2010;1(2):36-41.
14. Dalgleish L, Campbell J. Xerosis in Older Adults. *Adv Skin Wound Care*. 2022;35(1):62-3.
15. White-Chu EF, Reddy M. Dry skin in the elderly: complexities of a common problem. *Clin Dermatol*. 2011;29(1):37-42.
16. Jafferany M, Huynh TV, Silverman MA, Zaidi Z. Geriatric dermatoses: a clinical review of skin diseases in an aging population. *Int J Dermatol*. 2012;51(5):509-22.
17. Specht S, Persaud Y. Asteatotic Eczema. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
18. Sowell J, Pena SM, Elewski BE. Seborrheic Dermatitis in Older Adults: Pathogenesis and Treatment Options. *Drugs Aging*. 2022;39(5):315-21.
19. Sanders MGH, Pardo LM, Franco OH, Ginger RS, Nijsten T. Prevalence and determinants of seborrheic dermatitis in a middle-aged and elderly population: the Rotterdam Study. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):148-53.
20. Palamaras I, Kyriakis KP, Stavrianeas NG. Seborrheic dermatitis: lifetime detection rates. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(4):524-6.
21. Adalsteinsson JA, Kaushik S, Muzumdar S, Guttman-Yassky E, Ungar J. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2020;29(5):481-9.
22. Sampaio AL, Mameri AC, Vargas TJ, Ramos-e-Silva M, Nunes AP, Carneiro SC. Seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2011;86(6):1061-71; quiz 72-4.
23. Dall'Oglio F, Nasca MR, Gerbino C, Micali G. An Overview of the Diagnosis and Management of Seborrheic Dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:1537-48.
24. Yosipovitch G, Nedorost ST, Silverberg JL, Friedman AJ, Canosa JM, Cha A. Stasis Dermatitis: An Overview of Its Clinical Presentation, Pathogenesis, and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(2):275-86.

25. Dezoteux F, Astrid B, Chuffard M, Drumez E, Azib S, Staumont-Salle D. Atopic dermatitis in elderly adults. *Eur J Dermatol.* 2019;29(4):371-4.
26. Tanei R. Atopic Dermatitis in Older Adults: A Review of Treatment Options. *Drugs Aging.* 2020;37(3):149-60.
27. Tanei R, Hasegawa Y. Atopic dermatitis in older adults: A viewpoint from geriatric dermatology. *Geriatr Gerontol Int.* 2016;16 Suppl 1:75-86.
28. Tanei R, Katsuoka K. Clinical analyses of atopic dermatitis in the aged. *J Dermatol.* 2008;35(9):562-9.
29. Smith EH, Chan MP. Inflammatory Dermatopathology for General Surgical Pathologists. *Clin Lab Med.* 2017;37(3):673-96.
30. Brinster NK. Dermatopathology for the surgical pathologist: a pattern based approach to the diagnosis of inflammatory skin disorders (part I). *Adv Anat Pathol.* 2008;15(2):76-96.
31. Laube S. Skin infections and ageing. *Ageing Res Rev.* 2004;3(1):69-89.
32. Castro MCR, Ramos ESM. Cutaneous infections in the mature patient. *Clin Dermatol.* 2018;36(2):188-96.
33. Thapa DP, Jha AK, Kharel C, Shrestha S. Dermatological problems in geriatric patients: a hospital based study. *Nepal Med Coll J.* 2012;14(3):193-5.
34. Varade RS, Burkemper NM. Cutaneous fungal infections in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2013;29(2):461-78.
35. Legge BS, Grady JF, Lacey AM. The incidence of tinea pedis in diabetic versus nondiabetic patients with interdigital macerations: a prospective study. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2008;98(5):353-6.
36. Al Hasan M, Fitzgerald SM, Saoudian M, Krishnaswamy G. Dermatology for the practicing allergist: Tinea pedis and its complications. *Clin Mol Allergy.* 2004;2(1):5.
37. Gupta AK, Venkataraman M, Talukder M. Onychomycosis in Older Adults: Prevalence, Diagnosis, and Management. *Drugs Aging.* 2022;39(3):191-8.
38. Gupta AK, Gupta G, Jain HC, Lynde CW, Foley KA, Daigle D, et al. The prevalence of unsuspected onychomycosis and its causative organisms in a multicentre Canadian sample of 30 000 patients visiting physicians' offices. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(9):1567-72.
39. Gupta AK. Onychomycosis in the elderly. *Drugs Aging.* 2000;16(6):397-407.
40. R AN, Rafiq NB. Candidiasis. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.*
41. Moskaluk AE, VandeWoude S. Current Topics in Dermatophyte Classification and Clinical Diagnosis. *Pathogens.* 2022;11(9).
42. John AR, Canaday DH. Herpes Zoster in the Older Adult. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(4):811-26.
43. García-González AI, Rosas-Carrasco O. [Herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the elderly: Particularities in prevention, diagnosis, and treatment]. *Gac Med Mex.* 2017;153(1):92-101.
44. Daruishi M, Cazzato G, Markiewicz D, Taibjee S, Fortarezza F, Calonje E. A Review of Atypical Cutaneous Histological Manifestations of Herpes Zoster. *Viruses.* 2024;16(7).
45. Hoyt B, Bhawan J. Histological spectrum of cutaneous herpes infections. *Am J Dermatopathol.* 2014;36(8):609-19.
46. Arora P, Rudnicka L, Sar-Pomian M, Wollina U, Jafferany M, Lotti T, et al. Scabies: A comprehensive review and current perspectives. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13746.
47. Miyashiro D, Sanches JA. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical presentation, diagnosis, staging, and therapeutic management. *Front Oncol.* 2023;13:1141108.
48. Zic JA. Diagnosis and Management of Cutaneous Lymphomas Including Cutaneous T-cell Lymphoma. *Med Clin North Am.* 2021;105(4):737-55.
49. Song SX, Willemze R, Swerdlow SH, Kinney MC, Said JW. Mycosis fungoides: report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology workshop. *Am J Clin Pathol.* 2013;139(4):466-90.
50. Ariza Gomez SA, Dubeibe Abril PA, Niebles Sincelejo OE, Reina HSL. Risk of progression of early-stage mycosis fungoides, 10-year experience. *An Bras Dermatol.* 2024;99(3):407-13.
51. Lebowitz E, Geller S, Flores E, Pulitzer M, Horwitz S, Moskowitz A, et al. Survival, disease progression and prognostic factors in elderly patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: a retrospective analysis of 174 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(1):108-14.
52. Yamashita T, Abbade LP, Marques ME, Marques SA. Mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical, histopathological and immunohistochemical review and update. *An Bras Dermatol.* 2012;87(6):817-28; quiz 29-30.
53. Pulitzer M, Myskowski PL, Horwitz SM, Querfeld C, Connolly B, Li J, et al. Mycosis fungoides with large cell transformation: clinicopathological features and prognostic factors. *Pathology.* 2014;46(7):610-6.
54. Ortiz-Hidalgo C, Pina-Oviedo S. Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma-A Review of Clinical, Morphological, Immunohistochemical, and Molecular Features. *Cancers (Basel).* 2023;15(16).
55. Saleh JS, Subtil A, Hristov AC. Primary cutaneous T-cell lymphoma: a review of the most common entities with focus on recent updates. *Hum Pathol.* 2023;140:75-100.
56. Sica A, Vitiello P, Ronchi A, Casale B, Calogero A, Sagnelli E, et al. Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma (pcALCL) in the Elderly and the Importance of Sport Activity Training. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(3).
57. Sinikumpu SP, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Huilaja L. Skin cancers and their risk factors in older persons: a population-based study. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):269.
58. Lai M, Pampena R, Mirra M, Raucchi M, Benati E, Borsari S, et al. Characteristics and management of skin cancers in very elderly patients: A real-world challenge for clinicians. *Exp Dermatol.* 2022;31(10):1554-62.
59. Lee WW, Ashley W, Cotliar J, Jung J. Management of elderly patients with skin cancer. *J Geriatr Oncol.* 2016;7(1):7-9.
60. Garcovich S, Colloca G, Sollena P, Andrea B, Balducci L, Cho WC, et al. Skin Cancer Epidemics in the Elderly as An Emerging Issue in Geriatric Oncology. *Ageing Dis.* 2017;8(5):643-61.
61. Albert A, Knoll MA, Conti JA, Zbar RIS. Non-Melanoma Skin Cancers in the Older Patient. *Current Oncology Reports.* 2019;21(9):79.
62. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2019;80(2):303-17.

63. Cocuz IG, Popelea MC, Niculescu R, Manea A, Sabau AH, Tinca AC, et al. Pathophysiology, Histopathology, and Differential Diagnostics of Basal Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma-An Update from the Pathologist's Point of View. *Int J Mol Sci.* 2024;25(4).
64. Russo AE, Ferrau F, Antonelli G, Priolo D, McCubrey JA, Libra M. Malignant melanoma in elderly patients: biological, surgical and medical issues. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(1):101-8.
65. Ferhatoglu F, Erturk K, Faruk T. Cutaneous melanoma survival rates of the elderly are not worse than those of the young, yet they have some specific differences. *J Cancer Res Ther.* 2023;19(Supplement):S0.
66. Franke JD, Woolford KM, Neumeister MW. Lentigo Maligna. *Clin Plast Surg.* 2021;48(4):669-75.
67. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: a 2021 update. *Ital J Dermatol Venereol.* 2021;156(3):300-21.
68. Frumholtz L, Laurent-Roussel S, Lipsker D, Terrier B. Cutaneous Vasculitis: Review on Diagnosis and Clinicopathologic Correlations. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(2):181-93.
69. Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology.* 2010;56(1):3-23.
70. Marzano AV, Vezzoli P, Berti E. Skin involvement in cutaneous and systemic vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2013;12(4):467-76.
71. Khetan P, Sethuraman G, Khaitan BK, Sharma VK, Gupta R, Dinda AK, et al. An aetiological & clinicopathological study on cutaneous vasculitis. *Indian J Med Res.* 2012;135(1):107-13.
72. Akay BN, Unlu, E., Şanlı, H., & Akyol, A. Henoch-Schonlein purpura in adults: clinical features and outcome. *Astum Allerji Immonoloji.* 2010;8(1):38-45.
73. Daripally VK, Shah NS. Henoch-Schonlein purpura: a rare vasculitis in older adults. *J R Coll Physicians Edinb.* 2012;42(2):124-7.
74. Langford CA. Vasculitis in the geriatric population. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33(1):177-95.
75. Kellerman PS. Henoch-Schonlein purpura in adults. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(6):1009-16.
76. Hetland LE, Susrud KS, Lindahl KH, Bygum A. Henoch-Schonlein Purpura: A Literature Review. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(10):1160-6.
77. Gupta K, Tun A, Gupta A, Berkowitz LB, Anwar R, Liu Y, et al. A case of classic Kaposi sarcoma in an immunocompetent human immunodeficiency virus-negative Dominican man. *SAGE Open Med Case Rep.* 2020;8:2050313X20938249.
78. Karakas Y, Aksoy S, Gullu HI. Kaposi's Sarcoma Epidemiology, Risk Factors, Staging and Treatment: An Overview. *Acta Oncologica Turcica.* 2017;50(2):148-59.
79. Fu L, Tian T, Wang B, Lu Z, Gao Y, Sun Y, et al. Global patterns and trends in Kaposi sarcoma incidence: a population-based study. *Lancet Glob Health.* 2023;11(10):e1566-e75.
80. Radu O, Pantanowitz L. Kaposi sarcoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(2):289-94.

Geriatrik Dermoskopi

Muhammed Ali Mergen, Tubanur Çetinarslan

Giriş

Yaşlıların deri sağlığı, genel sağlık durumlarının önemli bir parçasıdır. Deri, vücudun tüm yüzeyini kaplayan, en büyük organı olup, yaşlanma sürecinde iç ve dış faktörlere bağlı olarak morfolojik değişikliklere uğrar. Bu değişikliklerin takibi ve yönetimi komplikasyonların önlenmesi açısından kritiktir. Dermoskopi, bireylerin derisindeki değişikliklerin ve deri hastalıklarının tanısında kullanılan invaziv olmayan bir görüntüleme tekniğidir. Dermoskopi ve gelişen yapay zeka (YZ) uygulamaları bu amaçla hizmet edecek yeni olanaklar sunmaktadır.^{1,2} Bu bölümde, yaşlı bireylerin deri özellikleri ve normal erişkinlerden farkları, yaygın deri sorunları, dermoskopinin rolü ve YZ'nin bu alanlardaki potansiyel kullanımını ele alınacaktır.

Deri Yaşlanması

Yaşlanmayla birlikte deride birçok fizyolojik, yapısal ve biyokimyasal değişiklik meydana gelir. Bu değişikliklerin yanı sıra nörosensöryel algıda, geçirgenlikte, onarım kapasitesinde ve yaralanmaya yanıtta da değişiklik beklenir.³ Bu değişikliklerle beraber bazı deri hastalıklarının görülme sıklığı artar. Yaşlı deride görülen fizyolojik değişiklikler:

Epidermal incelmeye: Yaşla birlikte epidermis tabakası incilir, deri daha ince ve hassas hâle gelir.

Dermoepidermal bileşkede düzleşme: Dermal papillalardaki azalma ile ilişkili olan bu düzleşme,

hasara karşı hassasiyet artışına ve dermoepidermal ayrışma riskinde artışa neden olur.

Kollajen ve elastin liflerinde azalma: Dermiste kollajen ve elastin liflerinin azalması sonucu, deri elastikiyetini ve sıklığını kaybeder.

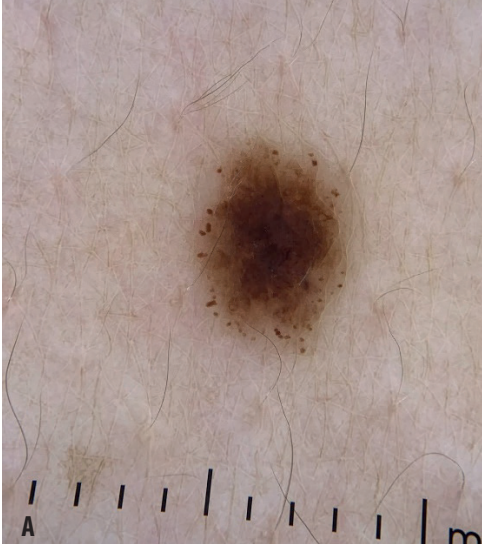
Subkutanöz yağ kaybı: Derinin altındaki yağ tabakası incilir, bu da derinin kırışık ve çökük görünmesine neden olur.

Kan dolaşımında azalma: Kan damarlarının fonksiyonlarındaki bozulmalar, deride iyileşme süreçlerinde yavaşlamaya yol açar.

Nemde azalma: Ter bezlerinin üretimini azaltması derinin kurumasına sebep olur.

Geriatrik Dermoskopi Uygulamaları

Dermoskopi, deri lezyonlarının incelenmesi amacıyla kullanılan non-invaziv bir görüntüleme tekniğidir. Bu işlem sırasında özel bir alet olan dermoskop kullanılarak, deri yüzeyindeki yapılar daha iyi bir şekilde gözlemlenir. Dermoskop lezyonlar üzerinde büyütme sağlayarak, mikroskopik özelliklerin gözlemlenmesine imkân tanır. Deri üzerine direkt olarak uygulanan sıvı (genellikle mineral yağ) ile yapılan dermoskopi uygulamaları, lezyonun sınır ve morfolojik özelliklerinin daha net bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Bu özellikleri sayesinde hemen



Resim 1a. 16 yaş hastada periferik globüller içeren gövde yerleşimli globüler patern gösteren nevüs. **b.** 32 yaş erişkin hastada gövde yerleşimli retiküler patern gösteren nevüs.

hemen tüm deri lezyonlarında dermoskopiden faydalanılabilir. Dolayısıyla yaşlanma ile sıklığı artan deri lezyonlarına tanı koymada önemli bir araçtır.

Yaşlanma İle Sıklığı Artan Benign Deri Lezyonları

Yaşlanma ile sıklığı artan lezyonların bir kısmı benign iken bir kısmı da maligndir. Bu lezyonların dermoskopik olarak değerlendirilmesi, potansiyel malign lezyonları ayırt etme konusunda yardımcı olur.

Yaşa ve Vücut Bölgesine Bağlı Nevüs Paterni

Nevüs paternleri ve sayısı bireyin yaşından ve vücut bölgesinden etkilenir.⁴ Nevüs sayısı çocukluktan orta yaşa kadar artar ancak sonrasında azalır.⁵ Çocukluk döneminde nevüsler daha çok globüler ve homojen patern gösterirken (Resim 1a), yetişkin dönemde retiküler patern gösterirler (Resim 1b). Aynı zamanda globüler patern gösteren nevüsler, retiküler nevüslerle kıyasla daha çok baş ve boyun bölgesinde lokalize olur.⁴ Yapılan çalışmalar hem çocuklarda hem de



Resim 2a. 66 yaş kadın hastada gövde yerleşimli intradermal nevüs kliniği. **b.** Merkezi kahverengi pigment kalıntıları ve virgül damarlar.

yaşlılarda intradermal ve kompaund nevüslerin prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir ve bu nevüsler dermoskopik olarak globüler ve yapısız patern gösterirler.⁶ Dermoskopik olarak nevüs alt tiplerinin yaşa ve vücut bölgesine göre sıklığını araştıran bir başka çalışma involüsyona uğrayan nevüs sayısının ikinci dekada kadar arttığını ve sonra azaldığını göstermiştir. Özellikle 60 yaşından büyük kişilerde involüsyona uğrayan nevüs tespit edilememiştir.⁷ Yaşlılarda nevüs alt tiplerinin vücut bölgesine göre sıklığı araştırılan bir çalışmada da benzer şekilde düz-retiküler nevüs sayısının 60 yaşından sonra azalmaya devam ettiği gösterilmiştir. Yapısız intradermal nevüslerin ise 89 yaş ve üzeri bireylerde dahi varlığını sürdürdüğü ve baş-boyunda daha sık yerleştiği tespit edilmiştir.⁸ Ergenlere ve yetişkinlere kıyasla yaşlı bireylerde daha az düz, retiküler veya periferik globüler nevüs bulunmakla beraber var olan nevüslerin intradermal nevüs olma ihtimali yüksektir. Resim 2'de gövde yerleşimli intradermal nevüsün klinik ve dermoskopik özellikleri gösterilmiştir.

Ergenlik döneminde büyüyen nevüs bulunması beklenen bir durumdur ve müdahale gerektirmez, ancak 50 yaşından sonra büyüme belirtileri gösteren (örneğin; periferik globüller) bir melanositik lezyona dikkat edilmelidir.^{7,9} Yaşlı bireylerde periferik globüllerin varlığı melanom tanısına dair bir ipucu olabilir. Değişen nevüslerle ilgili yapılan bir başka çalışmada daha artan yaşla beraber, değişen nevüsle-

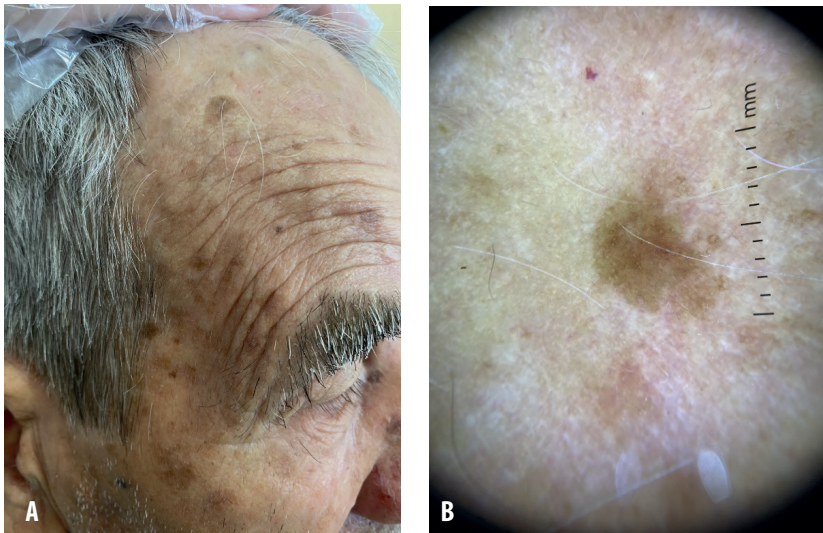
rin histopatolojik olarak daha çok displastik olduğu görülmüştür.¹⁰ Bu nedenle hastalar yakın aralıklarla takip edilmelidir ve klinik olarak atipi belirtisi (örneğin; yapı veya pigmentasyon kaybı, asimetrik büyüme vb.) gösterdiğinde lezyonlar eksize edilerek histopatolojik inceleme yapılmalıdır.

Düz, Pigmentli Yüz Lezyonları

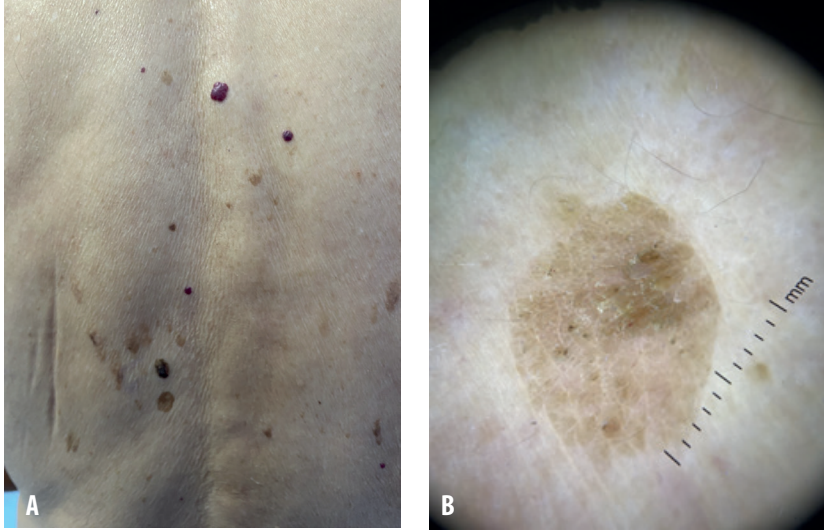
Yaşlanmayla beraber kronik solar hasara bağlı olarak deride solar lentigo, seboreik keratoz ve aktinik keratoz gibi melanositik olmayan deri lezyonlarının sıklığı artar.^{11,12,13} Bu lezyonların klinik ve dermoskopik olarak lentigo maligna ile ayırıcı tanıya girmesi nedeniyle birbirlerinden ve lentigo malignadan ayrımları önemlidir.¹² Bu bölümde sırasıyla düz, pigmentli lezyonların klinik ve dermoskopik özelliklerinden ve lentigo malignadan nasıl ayrımlarının yapıldığından bahsedilecektir.

Bu lezyonların lentigo malignadan ayrımında lezyon sayısı, yüzeyi ve rengi klinisyene yol gösterici ipuçları sunabilir. Solar lentigo düz, iyi sınırlı, yuvarlak-oval şekilli, kahverengi ve çok sayıdadır. Yüzeyi hafif skuamli olabilir.¹⁴ Solar lentigonun sınırları dermoskopide çoğunlukla keskindir, soluk pigmentli ağ veya parmak izi yapıları veya tekdüze pigmentasyon içerebilir (Resim 3).¹²

Seboreik keratoz, donuk, mumsu, verrüköz bir yüzeyi olan kahverengi, sarı hatta gri rengine olabilen çoğunlukla çok sayıda olan lezyonlardır (Resim



Resim 3a. Solar lentigo. **b.** Homojen pigmentasyon paterni ve foliküler açıklıklar.



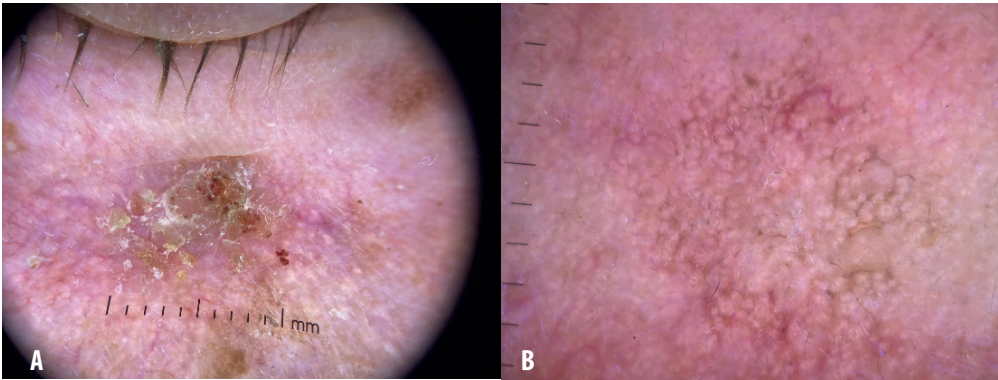
Resim 4a. Seboreik keratoz kliniği, donuk, mumsu, verrüköz yüzeye sahip, kahverengi multipl seboreik keratozlar. **b.** Homojen pigmentasyon ve komedon benzeri açıklıklar.

4). Seboreik keratoz benignedir ve lezyonlar yavaş büyür. Ancak çok sayıda seboreik keratozun aniden büyümesi veya ortaya çıkması durumunda Leser-Trelat belirtisi akla gelmelidir ve hastalar gastrointestinal veya pulmoner kansinomlar gibi iç organ maligniteleri açısından araştırılmalıdır. Seboreik keratozun yaygın dermoskopik bulguları arasında komedon benzeri açıklıklar, milia benzeri kistler ve firkete damarlar bulunur. Pigment ağları veya globüller gibi melanositik lezyon özellikleri seboreik keratozlarda bulunmaz.^{12,13}

Aktinik keratoz düzensiz, ten renginde, kırmızı veya pigmentli, beyaz veya sarı skuamli, yüzeyi pü-

rüzlü papül veya plaktır. Sıklıkla çok sayıdadır. Aktinik keratoz, kutanöz skuamöz hücreli karsinom öncü lezyonu olabilmesi nedeniyle pre-malign olarak kabul edilir. Tipik görüntüsü çilek desenini andırır. Dermoskopik bulguları; yüzeyde skuam, foliküler açıklıklar, eritemli psödoag, lineer damarlar olarak sayılabilir¹⁵ (Resim 5).

Lentigo maligna çoğunlukla tek, kahverengi, düzgün yüzeyli ve iyi tanımlanmamış makül olarak ortaya çıkar. Solar lentigo ve pigmente aktinik keratoz ise sıklıkla çok sayıdadır ve yüzeyleri pürüzlüdür. Dermoskopide solar lentigo genellikle sadece kahverengi görünürken, pigmente aktinik keratoz ve len-



Resim 5a. Hiperkeratotik aktinik keratoz. Hiperkeratoz, sarı-beyaz krutlar. **b.** Pigmente aktinik keratoz. Foliküllerin etrafında keratin yapıları, granüler pigmentasyon.

tigo maligna kahverengi ve gri renklerin kombinasyonu olarak görünür.^{5,12} Bu vakalarda histopatolojik doğrulama gereklidir. Dermoskopiye asimetrik pigmentli foliküler açıklıklar, romboid yapılar, gri psödoğ ve halkasal-granüler yapılar görülmesi lentigo maligna için tanısıl niteliktedir.¹²

Benign Nodüler Lezyonlar

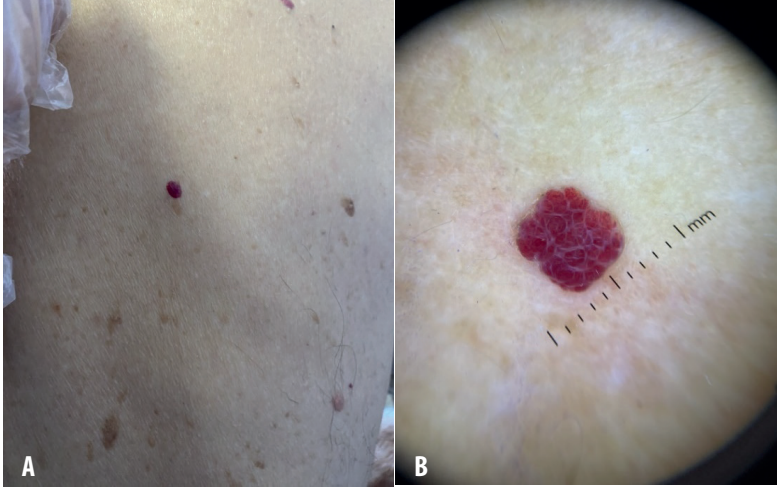
Yüzde yerleşen ayrımı yapılması gereken iki önemli nodüler lezyon intradermal nevüs ve nodüler bazal hücreli karsinomdur (BHK). Klinik olarak bu iki lezyonu birbirinden ayırmak zor olsa da dermoskopi yardımcıdır. İntradermal nevüste az sayıda dallanma gösteren vasküler yapılar varken nodüler BHK'da donuk kırmızı ve çok sayıda dallanma gösteren damarlar mevcuttur. Pigmentasyon durumunda intradermal nevüs genellikle yapısız kahverengi-gri görünürken, nodüler BHK'da değişken büyüklüklerde mavi-gri ovoid yapılar bulunur.⁵ Resim 6'da klinik olarak BHK ile karışan intradermal nevüsün klinik ve dermoskopik bulguları gösterilmiştir.

Bir başka nodüler benign lezyon olan cherry anjiomlar; cherry hemanjiyomu, senil anjiyom veya yetişkin hemanjiyomu olarak da bilinir. Cherry an-

jiyomlar sık görülen, benign, kutanöz, edinilmiş vasküler proliferasyonlardır. Çoğunlukla üçüncü veya dördüncü dekadlarda ortaya çıkmaya başlar ve yaşla birlikte sıklığı ve sayıları artar. 75 yaş ve üzeri her dört kişiden üçünde cherry anjiomları görülür. Cherry anjiyomlar soluk bir haloya sahip kubbe şeklinde parlak, kırmızı papüllerdir (Resim 7a). Genellikle 1 mm ila 5 mm çapında, iyi sınırlıdır ve sıklıkla septalarla ayrılırlar. Çoğunlukla gövde ve proksimal ekstremiteelerde yerleşirler ve çok sayıdaırlar. Yüzde, ellerde ve ayaklarda nadiren görülürler. Cherry anjiyomların maligniteye dönüşme riski yoktur ancak klinik olarak amelanotik melanomla karışabilirler. Dermoskopiye tipik olarak kırmızı / kırmızı-mavi zeminde, kümelenmiş kırmızı lakünler, nokta damarlar, lineer damarlar ve serpinjinöz damarlar görülür (Resim 7b). Lezyonlar çoğunlukla asemptomatiktir, ancak travmaya sekonder kanayabilir. Tanı çoğunlukla klinik muayene ve dermoskopik inceleme ile konulur. Kriyoterapi, elektrokoterizasyon ve CO2 lazer geleneksel tedavi yöntemleridir. Pulsed dye lazerle tedavinin son dönemde başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür.^{16,17}



Resim 6a. Yüz yerleşimli intradermal nevüs kliniği. **b.** Perifoliküler hiperpigmentasyon, mavi gri alanlar.



Resim 7a. Cherry anjiyom kliniği. **b.** Kırmızı zeminde, kümelenmiş kırmızı lakünler.

Yaşlanma İle Sıklığı Artan Malign Deri Lezyonları

Yaşlanma ile beraber melanom dışı deri kanserleri ve melanom sıklığı artmaktadır.

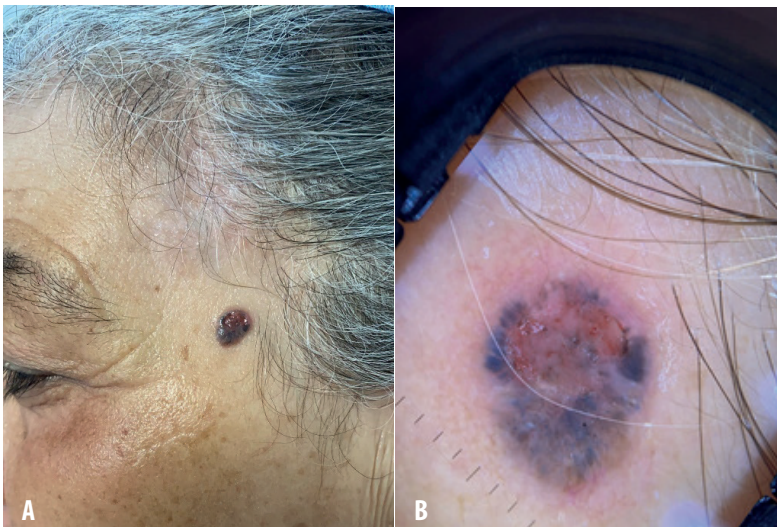
Melanom Dışı Deri Kanserleri (MDDK)

Melanom dışı deri kanserleri (MDDK), melanom olmayan tüm deri kanserlerini kapsıyor olsa da esas olarak bazal hücreli karsinomu (BHK) ve skuamöz hücreli karsinomu (SHK) tanımlamak için kullanılır. Her iki alt tip de yaşlılarda yaygın olarak görülür. MDDK'lerinin %80'i 60 yaş ve üzerinde görülür.

Çoğunlukla metastaz yapmazlar ancak ileri evrelerde ve çoklu lezyonlarda MDDK, işlevsel bozukluklar ve kozmetik sorunlar dahil olmak üzere önemli morbidite nedenidir.^{18,19} Bu sebeple erken tanı ve tedavi önemlidir.

Bazal Hücreli Karsinom (BHK)

BHK'nin klinik ve dermoskopik yönleri çeşitli faktörlerden etkilenir. Nodüler BHK daha çok yaşlı bireylerde (ortalama yaş: 65) baş ve boyun bölgesinde bulunur. Ayrıca nodüler BHK erkeklerde kulaklarda, kadınlarda ise göz kapaklarında, dudaklarda ve bo-



Resim 8a. Bazal hücreli karsinom. **b.** Mavi-gri ovoid globüller, kahverengi granüler pigmentasyon, lineer arborize damarlar.

yunda daha sık görülür. BHK açık renk tenli kişilerde gelişirse pigmentasyon az görülürken koyu tenli kişilerde görüldüğünde pigmentasyon geliştirme olasılığı daha fazladır.⁵ (Resim 8).

Skumöz Hücreli Karsinom (SHK)

SHK terimi, aktinik keratoz, Bowen hastalığı ve invaziv SHK'yi içerir. Aktinik keratoz, premalign bir lezyondur ve invaziv SHK geliştirme riski belirsizdir. Aktinik keratoz kliniği ve dermoskopisi benign lezyonlarda detaylı olarak açıklanmıştır (Bakınız: Düz, pigmentli yüz lezyonları).

Bowen hastalığı, SHK in situ olarak da bilinir ve melanositik olmayan bir intraepidermal malignite türüdür. Çoğunlukla yaşlı bireylerde kronik UV hasara bağlı olarak gelişir.^{20,21} Bowen hastalığı kadınlarda daha sık görülür ve çoğunlukla güneş gören yerlere ve alt ekstremitelere yerleşir. Pigmente veya pigmente olmayan formları vardır. Pigmente olmayan Bowen hastalığı, yavaş büyüyen, iyi sınırlı, eritematöz plakla karakterizedir. Plak tabanı erode veya ülserle, yüzeyi ise skuamli veya kabuklu olabilir.²¹ Plaklar genellikle 10-15 mm çapındadır.²² Pigmente Bowen hastalığı ise daha nadirdir ve yüzeyi skuamli veya verrüköz olan düzensiz pigmentli plak olarak görülür.²¹ Ülserasyon, kanama, ağrı veya nodül oluşumu SHK dönüşümü açısından uyarıcıdır.²² Bowen hastalığının dermoskopisinde en sık glomerüler damarlar ve skuam birlikteliği beklenir. Pigmente Bowen hastalığında ek olarak küçük kahverengi glo-

büller ve yapısız gri-kahverengi homojen pigmentasyon görülebilir.^{20,21} Resim 9'de Bowen hastalığı'nın klinik ve dermoskopik bulguları verilmiştir.

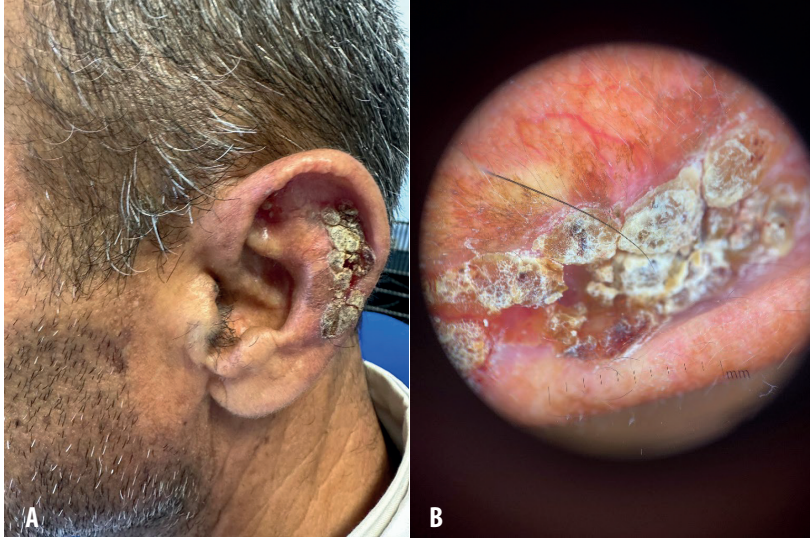
İnvaziv SHK'nin dermoskopisinde firkete damarlar, lineer-düzensiz damarlar, beyaz yapısız alanlar, merkezi bir keratin kütleli ve ülserasyon görülmesi beklenir.^{5,23} (Resim 10).

Melanom

Melanom insidansı 65 yaş üstü bireylerde, 40 yaş altı bireylere göre 10 kat daha fazladır. Ortalama yaşam süresinin uzamasıyla birlikte melanomun yeni yızyılda önemli bir sağlık sorunu olacağı düşünülmektedir. Melanom çalışmaları sağkalım oranlarının yaşlılarda daha düşük olduğunu göstermiştir.^{5,24} Bu durumun 3 ana sebebi olduğu öne sürülmüştür: Hasta farkındalığı, tümör biyolojisi ve deri kanseri taraması. Yaşlı bireylerin gençlere kıyasla deri değişikliklerine daha az dikkat ettikleri ve kendi kendine muayene daha az yaptıkları ve deri kanseri taramalarına daha az sıklıkta katıldıkları düşünülmektedir. Bu sebeple hasta farkındalığının artırılmasına yönelik stratejiler geliştirilmesi gereklidir. Çalışmalar yaşlılarda agresif melanom alt tiplerinin daha sık olduğunu göstermiştir. Nodüler melanom de novo gelişir, hızla büyür ve asimetri, sınır düzensizliği, renk alacalılığı ve büyük çap (ABCD) gibi klinik parametrelerden yoksundur. Bu nedenle EFG kuralının (elevasyon, palpasyonda sertlik, <1 ay büyüme) yaşlı nüfusa ve temel bakım uygulayıcılarına tanıtılması



Resim 9a. Bowen hastalığı. **b.** Sarı-beyaz hiperkeratoz, glomerüler damarlar.



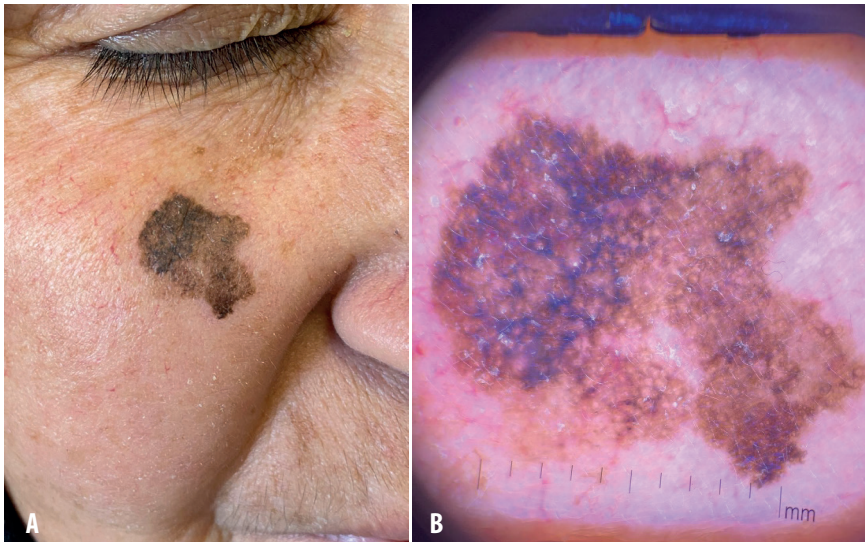
Resim 10a. Skuamöz hücreli karsinom. **b.** Hiperkeratoz, ektatik, firkete damarlar, ülserasyon.

melanomun erken tespitine olanak sağlayarak sağkalım oranlarında artma sağlayabilir. Deri kanseri taraması ile ilgili yapılan bir çalışmada, tüm vücut deri muayenesi yapmanın deri malignitelerinin tespit edilmesini sağladığı gösterilmiştir. Hastanın yaşının 60'dan fazla olmasının, erkek cinsiyetin, açık renk deri tipinin ve daha önce deri malignitesi tanısı almış olmanın tüm vücut deri muayenesi ile deri kanseri bulunma olasılığını artırdığı görülmüştür. Dolayısıyla,

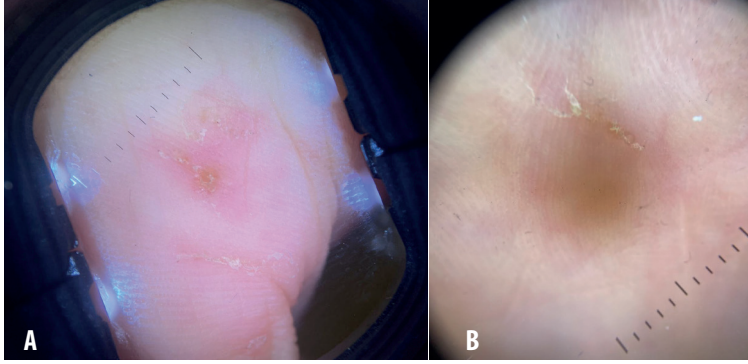
özellikle yaşlı kişilerde deri kanseri taraması deri kanserlerinin erken tanısında önemlidir.⁵

Yaşlanma İle Sıklığı Artan Diğer Deri Hastalıkları

Bölümün başında da anlatıldığı gibi yaşlanan deride bazı fizyolojik değişiklikler olur. Bu değişiklikler bazı deri hastalıklarının gelişimine neden olabilir. Yaşlılarda sıklığı artan deri hastalıklarını gösteren epidemiyolojik bir çalışmada en sık görülen hasta-



Resim 11a. Lentigo maligna. **b.** Düzensiz perifoliküler pigmentasyon.

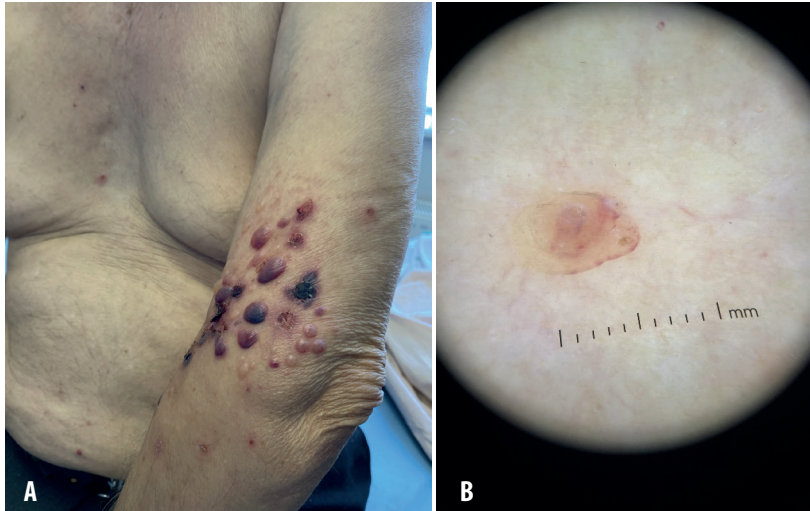


Resim 12. Skabies tünelleri.

lıklar sırasıyla ekzemalar (kontakt ekzema, seboeik dermatit..vb), mantar enfeksiyonları (tinea unguium, tinea pedis..vb), enfestasyonlar (skabiyez, pediculus capitis..vb), yaygın pruritus ve premalign deri lezyonları (aktinik keratoz, bowen ..vb) olarak görülmüştür.²⁵ Yaşla birlikte hem konjenital hem de edinilmiş bağışıklıkta değişiklikler meydana gelir. Aynı zamanda epidermal incelleme, bariyer fonksiyonlarında azalma, deri bütünlüğünde bozulma ve diyabetes mellitus gibi eşlik eden komorbidite sıklığında artış, ekzema ve fungal enfeksiyonlar gibi yaşlılarda en çok sıklığı artan hastalıkların nedeni olarak düşünülebilir.²⁵ Yakın bir zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada yaşlı hastalarda skabiyez sıklığında artış tespit edilmiştir.²⁵ Skabiyez hastalarında görülen tünellerin sınırlarının ve tünel içeriğinin diğer

lezyonlardan ayrımında UV dermoskopların etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.²⁶ Bu çalışmalarda polarize ışıkta görülen artefaktların UV ışıkta kaybolduğu ve tünel içeriğinin parlak refle verdiği görülmüştür.²⁶ Resim 12'de skabies tünellerinin dermoskopik resimleri görülmektedir.

Yaşlanma ile beraber bireylerin kronik hastalık sıklığı da artmakta, bu durum da çoklu ilaç kullanımı ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle yaşlı bireylerde ilaç ile ilişkili ortaya çıkabilecek deri hastalıklarının da sıklığı artmaktadır. Büllöz pemfigoid, ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilen yaşlı bireylerde sıklığı artan hastalıklardan biridir. Furosemid ve spironolakton gibi diüretikler, kaptopril, enalapril gibi anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, penisilamin, penisilin ve türevleri, sülfasalazin, fenasetin, adalimumab



Resim 13a. Büllöz pemfigoid . **b.** Eritemli ve sarımsı yarı saydam zeminli ve düzenli kenarlı büll.

ve etanersept gibi TNF-alfa blokerleri dahil olmak üzere birçok ilaçla arasında ilişki bulunmuştur.^{27,28} Büllöz pemfigoid prodromal dönemde kaşıntılı ürtikeryal papül ve plaklarla kendini gösterir. İlerleyen dönemlerde eritemli zeminde gergin büller gelişir (Resim 13). Nikolsky fenomeni çoğunlukla negatiftir.^{29,30} İki yüz otuz hastayla yapılan vezikülobüllöz hastalıkların dermoskopisi incelenen bir çalışmada hastaların çoğunun dermoskopisinde eritemli ve sarımsı yarı saydam zeminli ve düzenli kenarlı lezyonlar görülmüştür. Aynı çalışmada büllöz pemfigoid tanımlı hastaların lezyonlarının dermoskopisinde bozulmuş pigment ağı görülürken, pemfigus vulgarisli hastaların lezyonlarının dermoskopisinde foliküler ve ektrin açıklıkların etrafını saran pigmentasyon görülmüştür.³¹ Büllöz pemfigoid bu yönleriyle pemfigus ve türleri gibi diğer vezikülobüllü hastalıklardan farklılık gösterse de klinik muayene ve dermoskopik inceleme ayırım yapmak için yeterli değildir. Bu nedenle histopatolojik inceleme gerekir.

Gelecekteki Yönelimler

Yaşlı hastalar gerek sistemik hastalıkları gerek sağlık hizmetine ulaşmada zorluk yaşamaları nedeniyle hastaneye başvurmamaktadır ya da yakın izlem gerektiren durumlarda belirlenen takip sürelerine uymamaktadır. Bu nedenle başta malign deri lezyonları olmak üzere yaşlılarda sıklığı artan birçok deri hastalığında tanı ve tedavi gecikmektedir. Bu durumun önüne geçmede özellikle COVID-19 pandemisinde popülaritesi artan teledermatoloji akla gelmektedir. Teledermatoloji hastaların deri problemleri hakkında bir dermatologla yüz yüze görüşme yapmadan, dijital cihazlar aracılığıyla değerlendirmeyle uzaktan teşhise, yakın izleme ve maliyet ve zaman tasarrufuna olanak sağlar. Artan teknoloji ile teledermatolojiden alınabilecek verimde artış olabilir. Gelecekte, dermoskopinin dijitalleşmesi, uzaktan değerlendirme ve yapay zeka uygulamalarının entegrasyonu, deri lezyonlarının tanı sürecini daha doğru ve verimli hale getirebilir. Bunun için yapay zeka destekli sistemlerin kurulması gerekir. Bu sistemlerin kurulabilmesi için öncelikle geniş veritabanına ihtiyaç vardır. Yapay zeka bu geniş veritabanını kullanarak dermoskopik analiz yapabilir. Veritabanı oluştururken her bir verinin uzman dermatologlar tarafından etiketlenmesi ve görüntülerin standardize edilmesi gerekir. Veritabanı oluşturulduktan sonra derin öğrenme algoritmaları kullanılarak veriler yapay zeka tarafından işlenmeli ve yapay zeka modeli, ince öğ-

renme ve model doğruluğunun ve hassasiyetinin tespiti için test edilmelidir. Yapay zeka modelleri oluşturulduktan sonra teledermatoloji ile entegre edilirse yaşlı hastaların lezyonlarına risk değerlendirmesi yapılabilir, olası deri hastalıkları uzaktan tespit edilebilir ve hastalıklar yakın olarak takip edilebilir. Bu da dermatologlara karar verme sürecinde destek sağlayabilir.

Sonuç

Bu bölümde yaşlılarda sıklığı artan deri lezyonlarından ve bu lezyonların dermoskopik bulgularından bahsedilmiştir. Yukarıda da belirttiği gibi bu lezyonların büyük bir kısmı klinik olarak birbirine benzemektedir. Dermoskopik incelemede görülen bazı spesifik bulgular, bu lezyonların birbirinden ayırımında hekime yol gösterici olabilir. Böylece benign lezyonlar, malign lezyonlardan ayrılabilir ve gereksiz eksizyonlar önlenmiş olur. Benzer şekilde potansiyel malign lezyonlar, benign lezyonlardan ayrılarak yakın olarak takip edilebilir, erken tanı konabilir ve gerektiğinde uygun cerrahi sınırlarla eksizyonlar yapılarak yaşlılarda deri malignitelerine bağlı olarak artan morbidite (kozmetik..vb) ve mortalite oranları düşebilir.

Kaynaklar

1. Khavkin J, Ellis DA. Aging skin: histology, physiology, and pathology. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2011 May;19(2):229-34.
2. Puizina-Ivić N. Skin aging. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2008 Jun;17(2):47-54.
3. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Characteristics of the Aging Skin. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2013 Feb;2(1):5-10.
4. Zalaudek I, Docimo G, Argenziano G. Using dermoscopic criteria and patient-related factors for the management of pigmented melanocytic nevi. *Arch Dermatol.* 2009 Jul;145(7):816-26.
5. Zalaudek I, Lallas A, Longo C, Moscarella E, Todorovic-Zivkovic D, Ricci C, Albertini G, Argenziano G. Problematic lesions in the elderly. *Dermatol Clin.* 2013 Oct;31(4):549-64, vii-viii.
6. Worret WJ, Burgdorf WH. Which direction do nevus cells move? Abtropfung reexamined. *Am J Dermatopathol.* 1998 Apr;20(2):135-9.
7. Zalaudek I, Schmid K, Marghoob AA, Scope A, Manzo M, Moscarella E, Malvey J, Puig S, Pellacani G, Thomas L, Catricalà C, Argenziano G. Frequency of dermoscopic nevus subtypes by age and body site: a cross-sectional study. *Arch Dermatol.* 2011 Jun;147(6):663-70.
8. Piliouras P, Gilmore S, Wurm EM, Soyer HP, Zalaudek I. New insights in naevogenesis: number, distribution and dermoscopic patterns of naevi in the elderly. *Australas J Dermatol.* 2011 Nov;52(4):254-8.

9. Kittler H, Seltenheim M, Dawid M, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Frequency and characteristics of enlarging common melanocytic nevi. *Arch Dermatol*. 2000 Mar;136(3):316-20.
10. Menzies SW, Stevenson ML, Altamura D, Byth K. Variables predicting change in benign melanocytic nevi undergoing short-term dermoscopic imaging. *Arch Dermatol*. 2011 Jun;147(6):655-9.
11. Goorochurn R, Viennet C, Granger C, Fanian F, Varin-Blank N, Roy CL, Humbert P. Biological processes in solar lentigo: insights brought by experimental models. *Exp Dermatol*. 2016 Mar;25(3):174-7.
12. Tanaka M, Sawada M, Kobayashi K. Key points in dermoscopic differentiation between lentigo maligna and solar lentigo. *J Dermatol*. 2011 Jan;38(1):53-8.
13. Greco MJ, Bhutta BS. Seborrheic Keratosis. [Updated 2024 May 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
14. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*, 3rd edition 2012. Chapter 112, Benign Melanocytic Neoplasms. Harold S Rabinovitz and Raymond L Barnhill. Pages 1854-1855
15. Valdés-Morales KL, Peralta-Pedrero ML, Cruz FJ, Morales-Sánchez MA. Diagnostic Accuracy of Dermoscopy of Actinic Keratosis: A Systematic Review. *Dermatol Pract Concept*. 2020 Oct 26;10(4):e2020121.
16. Qadeer HA, Singal A, Patel BC. Cherry Hemangioma. 2023 Apr 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
17. Gao J, Fei W, Shen C, Shen X, Sun M, Xu N, Li Q, Huang C, Zhang T, Ko R, Cui Y, Yang C. Dermoscopic Features Summarization and Comparison of Four Types of Cutaneous Vascular Anomalies. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jun 28;8:692060.
18. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353(21):2262-9.
19. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001;344(13):975-83.
20. Wozniak-Rito AM, Rudnicka L. Bowen's Disease in Dermoscopy. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2018 Jun;26(2):157-161.
21. Zalaudek I, Argenziano G, Leinweber B, Citarella L, Hofmann-Wellenhof R, Malvehy J, Puig S, Pizzichetta MA, Thomas L, Soyer HP, Kerl H. Dermoscopy of Bowen's disease. *Br J Dermatol*. 2004 Jun;150(6):1112-6.
22. Mohandas P, Lowden M, Varma S. Bowen's disease. *BMJ*. 2020 Mar 20;368:m813.
23. Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, Bondino S, Rosendahl C, Cavicchini S, Tournalaki A, Gasparini S, Bourne P, Keir J, Kittler H, Eibenschutz L, Catricalà C, Argenziano G. Dermoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Apr;66(4):589-97.
24. Lasithiotakis KG, Petrakis IE, Garbe C. Cutaneous melanoma in the elderly: epidemiology, prognosis and treatment. *Melanoma Res*. 2010 Jun;20(3):163-70.
25. Kulaklı S (01 Nisan 2024) Skin Diseases in Geriatric Patients: One-year Single Center Experience. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 15 2 144-151.
26. Yürekli A, Muslu İ, Pektaş SD, Alataş ET, Aydoğdu CT, Daşgin D. Using ultraviolet dermoscopy in diagnosing scabies. *Exp Dermatol*. 2023 Nov;32(11):1996-1999.
27. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Delaporte E, Roujeau JC, Bernard P, Guillaume JC, Ingen-Housz-Oro S, Maillard H, Pauwels C, Picard-Dahan C, Dutronc Y, Richard MA; French Study Group for Bullous Diseases. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol*. 2011 Mar;131(3):637-43.
28. Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou C. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Sep;28(9):1133-40.
29. Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin*. 2011 Jul;29(3):427-38, viii-ix.
30. Uzun S, Durdu M. The specificity and sensitivity of Nikolskiy sign in the diagnosis of pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Mar;54(3):411-5.
31. Narkhede ND, Nikham B, Jamale V, Hussain A, Kale M. Evaluation of Dermoscopic Patterns of Vesiculobullous Disorders. *Indian J Dermatol*. 2021 Jul-Aug;66(4):445.

Geriatrik Hastalarda Psikodermatolojik Yaklaşımlar

Gül Şekerlisoy Tatar, Aslı Aksu

Psikodermatoloji, deri hastalıklarının psikolojik yönleriyle ilgilenen ve deri hastalıkları ile ruhsal durumlar arasındaki etkileşimi inceleyen bir bilim dalıdır. Bu alan, dermatoloji ve psikiyatri disiplinlerinin kesişiminde yer alır ve stres, anksiyete, depresyon gibi psikolojik faktörlerin deri sağlığı üzerindeki etkilerini inceler.¹

Psikodermatolojik Bozukluklar önerilen yeni sınıflamaya göre 2 ana gruba ayrılmıştır. Birinci ana grup, deriyi etkileyen birincil ruh sağlığı bozuklukları olarak adlandırılır ve ana etiolojisi psikiyatrik bir bozukluk ve/veya psikososyal özellikler olan, ikincil deri semptomları ve/veya ikincil deri lezyonlarıyla birlikte ortaya çıkan psikodermatolojik bozuklukla-

Tablo 1. Psikodermatolojik bozuklukların sınıflandırılması.

Birincil ruh sağlığı bozuklukları		Birincil deri bozuklukları			
Görünür deri lezyonları var	Görünür deri lezyonları yok	Primer deri bulguları +/- ikincil deri bulguları		İkincil deri bulguları	
Psikotik bozukluklar • Sanrısız bozukluk somatik tip (örn. sanrısız enfestasyon) Obsesif kompulsif ve ilgili bozukluklar • Vücut dismorfik bozukluğu • Deri yolma bozukluğu • Trikotillomani	Psikotik bozukluklar • Sanrısız bozukluk somatik tip (örn. sanrısız enfestasyon) Somatik Semptom ve İlgili Bozukluklar • Yanan ağız sendromu • Vulvodini • Peno-skrotal pruritus • Psikojenik pruritus • Hastalık kaygısı bozukluğu Obsesif kompulsif ve ilgili bozukluklar • Vücut dismorfik bozukluğu • Olfaktör referans bozukluğu	Stresle tetiklenen veya kötüleşen ve psikiyatrik komorbiditelerle ilişkili dermatozlar • Psoriasis • Kronik idiyopatik ürtiker • Alopesi areata • Vitiligo	Stresle tetiklenmeyen veya kötüleşmeyen ama psikiyatrik komorbiditelere yol açabilen dermatozlar • Otoimmün büllü hastalıklar • Androjenetik alopesi • Skar bırakan alopesiler • Liken skleroz • Genodermatozlar • Diğerleri	Görünür deri lezyonu var • Liken simpleks • Prurigo nodularis • Kronik pruritus	Görünür deri lezyonu yok • Vulvodini • Yanan ağız sendromu • Kronik pruritus

rı içermektedir. İkinci ana grup, psikolojik stres ve/veya psikiyatrik komorbiditeleri içeren çok faktörlü etiyojolojiye sahip birincil deri bozukluklarını içerecek şekilde 'ruh sağlığıyla bağlantılı birincil deri bozuklukları' olarak adlandırılır.² Her tanının ardındaki psikiyatrik bozuklukların ana yelpazesi özet tabloda belirtilmektedir (Tablo1).

60 yaş üstü kişiler geriatrik popülasyon olarak isimlendirilmiştir.³ Yaşlanma; biyokimyasal, farmakolojik ve toplumsal süreçler gibi çeşitli faktörler yoluyla hem psikiyatrik hem de tıbbi hastalıklara yatkınlığı artırır. Yaşlanmaya bağlı beyinde olan değişiklikler, duygusal ve psikolojik semptomlar ile sosyal faktörler arasındaki etkileşimler, çoklu hastalıklara katkıda bulunur. Bu durum, geleneksel tek hastalık tedavi kılavuzlarında kullanılan ziyade hasta merkezli, bütünsel bir yaklaşım gerektirir.⁴ Bu yaş grubundaki dermatolojik hastalıkların sıklıklarını araştıran çalışmalarda pruritus, ekzematöz dermatit, kserozis, fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar daha sık bildirilmiştir.⁵⁻⁸ Aynı zamanda geriatrik popülasyonda özellikle depresyon ve anksiyete bozuklukları gibi ruhsal hastalıkların prevalansı yüksektir.⁹ Dermatolojide depresyon, anksiyete ve somatoform bozukluklar gibi psikiyatrik hastalıkların görülme sıklığı tüm yaş gruplarında %25 ile %43 arasında değişmektedir.¹⁰ Yaşlar arasında dermatolojik rahatsızlıklara eşlik eden psikiyatrik yakınmaların oranlarını karşılaştıran bir çalışmada geriatrik grubun psikiyatrik yakınmalardan daha çok muzdarip olduğu bildirilmiştir.¹¹ Psikiyatrik ve tıbbi çoklu hastalıkları olan yaşlı yetişkinlerin optimal tedavisi, yaşlı yetişkinlerde fiziksel ve psikiyatrik çoklu hastalıkların altında yatan biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörler (travma ve ırkçılık dahil) arasındaki bağlantıların anlaşılmasını gerektirir.⁴

Geriatrik popülasyonda görülen yaygın psiko-dermatolojik bozukluklar arasında pruritus, nörotik ekskoriyasyonlar, prurigo nodularis (PN) ve delüzyonel parazitöz (DP) yer almaktadır.¹²

Birincil ruh sağlığı bozuklukları

Delüzyonel Parazitöz

DP, Ekbon sendromu olarak da adlandırılabilen monosemptomatik bir psikotik bozukluktur.¹ Hastalar solucan, sinek, bit gibi canlı organizmalar tarafından istila edildiklerine dair güçlü, yanlış bir inanca sahiptirler.¹³ DP birincil veya ikincil bozukluk olarak ikiye ayrılır. Birincil DP gerçek bir psikiyatrik hastalık iken, ikincil DP bir ilaç, tıbbi bir durum (HIV/AIDS,

Diabetes mellitus vb) ya da başka bir psikiyatrik bozukluk, özellikle de madde kullanımı nedeniyle ortaya çıkabilir.¹⁴ Genellikle küçük soyulmuş deri parçaları, kalıntılar ve ilgisiz böcekler veya böcek parçaları (kibrit kutusu işareti) ile başvururlar.¹⁵

DP hastalarının tedavisi zordur. Hastalar çoğu zaman kimsenin bu duruma inanmadığını ve çözemeyeceğini düşündükleri için kendilerini yalnız ve umutsuz hissederler. Bu nedenle klinisyenlerin sunduğu tedavi seçeneklerini reddetmeye eğilimlidirler.¹⁶ Klinisyen öncelikle doğru dili kullanarak hastanın güvenini kazanmalı, daha sonra psikiyatrist ile işbirliği yapmalıdır.

Primer DP tedavisinde antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır. DP diğer psikotik bozukluklara göre daha düşük dozlarda tedaviye yanıt verebildiği için antipsikotik tedavisine düşük dozda başlanmalı ve daha sonra etkili en düşük günlük dozu bulmak için kademeli olarak artırılmalıdır. Pizomid (birinci nesil antipsikotik) tedavi amaçlı kullanılabilirken, yan etki profili kullanımı sınırlamaktadır. Atipik ikinci kuşak antipsikotikler (risperidon, olanzapin, aripiprazol), özellikle de risperidon, antidepresanlarla birlikte veya antidepresansız DP tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır.^{16,17} İkincil DP tedavisi ise tıbbi hastalığın veya psikiyatrik bozukluğun tedavisini ve reçete edilen ilacın ve/veya madde kullanımının kesilmesi içerir.

Psikolojik müdahalenin ve psikiyatrik tedavinin DP tedavisinde yerini anlamak için yapılan çalışmalarda uygulanan tedavi yaklaşımına bakılmaksızın tüm olgularda kısmi iyileşme gözlenmiş, psikotrop ilaç tedavisine psikolojik müdahalenin dahil edilmesi tedavi yanıtına katkı sağlamamıştır. Bu bulgular, DP tedavisinde psikotrop ilaçların temel bir bileşen olarak öneminin altını çizmekten sürekli sanrılar nedeniyle antipsikotik ilaçların DP tedavisinde sınırlı bir rol oynadıklarını vurgulamaktadır.¹⁸

Nörotik ekskoriyasyon

Bir tür dürtü kontrol bozukluğu olan nörotik ekskoriyasyonlar, iyileşmenin farklı aşamalarında ekskoriye papüller olarak ortaya çıkan, başka herhangi bir deri hastalığına uymayan düzensiz deri lezyonlarıdır.¹² Nörotik ekskoriyasyonlar psikoterapötik bir yaklaşımla, özellikle semptomatik tedaviyle birlikte bilişsel davranışçı terapiyle tedavi edilebilir. Atipik antipsikotikler, antidepresanlar, lamotrijin, gabapentin, naltrekson ve topiramet gibi farmakolojik ajanlar tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.¹⁹

Birincil Deri Bozuklukları

Birincil deri bulguları ile giden hastalıklar

Kronik Deri Hastalıkları ve Depresyon: Bu gruptaki hastalıklar stresle kötüleştirdiği gibi varlıkları strese ve sekonder psikiyatrik rahatsızlıklara sebep olabilen hastalıklardır.² Kronik deri hastalıklarının psikolojik etkileri, geriatrik hastalarda daha belirgin hale gelebilir. Psoriasis, büllöz pemfigoid gibi uzun süreli deri hastalıkları olan bireylerde, hastalığın görünürlüğü ve sürekliliği nedeniyle depresyon riski artar. Bu hastaların yönetiminde, dermatolojik tedaviye ek olarak psikolojik danışmanlık ve sosyal destek önemlidir.¹²

İkincil deri bulguları ile giden hastalıklar

Kronik Pruritus (KP): KP geriatrik popülasyonda çok yaygın bir sorundur.²⁰ KP, 6 haftadan uzun süren, geriatrik hastaların yaşam kalitesi ve uyku kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir durumdur. Kronik kaşıntının geriatrik hasta grubunda etyolojisi oldukça karışıktır. Kaşıntı kuru deri, immünitede değişiklik ve nöronal dejenerasyon gibi çeşitli nedenlere bağlı olabileceği gibi seboreik dermatit ve staz dermatiti gibi deri hastalıklarına, son dönem böbrek hastalığı ve diyabet gibi sistemik durumlara ve çoklu ilaç kullanımına da bağlı olabilir.²¹ Aynı zamanda depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk ve psikoz gibi psikiyatrik hastalıklar kaşıntının etyolojisini oluşturabilir ancak çoğu zaman psikopatolojilerin kaşıntıya bağlı olarak birincil mi yoksa ikincil mi olduğunu belirlemek zordur.²²

Tedavi, kaşıntının altta yatan dermatolojik veya sistemik etiyolojisine göre uyarlanmalı ve kaşıntının etyolojisine bakılmaksızın birlikte seyreden psikopatolojiye yönelik olmalıdır.^{21,22} Derinin nemlendirilmesi ve bariyer onarımını sağlayan topikal tedavi, tedavinin temel dayanağı olmakla birlikte sinir sistemini hedef alan ve nöronal aşırı duyarlılığı azaltan gabapentin ve antidepresanlar gibi topikal ve oral ilaçlar, ciddi kronik kaşıntısı olan hastaların tedavisinde kullanılmaktadır.²¹ 2019'da yayınlanan kronik pruritus kılavuzunda paroksetin, mirtazapin, amitriptilin gibi antidepresanlar psikojenik pruritus ve özellikle malign, kolestatik ve kronik böbrek hastalığında dirençli pruritusta önerilmiştir.²³ Kaşıntının psikojenik arka planı varsa lokal veya sistemik doksepin ile de başarılı tedavi sonuçları vardır.¹

Geriatrik bir hastada pruritusun sistemik tedavisi özel dikkat gerektirir. Antikolinergik etkileri nedeniyle doksepin gibi trisiklik antidepresanların

yanı sıra birinci nesil sedatif H1-antihistaminiklerin sistemik kullanımından kaçınılmalıdır. Bilastin, feksofenadin gibi ikinci nesil sedatif olmayan antihistaminikler, mirtazapin gibi trisiklik antidepresanlar ile paroksetin ve fluvoksamin gibi SSRI'lar yaşlılarda etkili ve güvenlidir ancak cinsel işlev bozukluğunu ve uykusuzluğu şiddetlendirebilir.^{21,24} Geriatrik hastada gabapentin ve pregabalın pruritus tedavisinde bir diğer seçenektir genellikle düşük dozlarda pruritusu kontrol etmek için yeterlidir.²⁵

Prurigo Nodularis: Deri kaşıma ve yolma alışkanlığına sekonder olarak gelişen PN genellikle ekstremitelerde eritematöz veya hiperpigmente, dağınık ve ayrıık keratotik nodüllerle, şiddetli olgularda ülserleşme ile görülebilir.¹² PN'li hastalarla yapılan bir çalışmada anksiyete ve depresyon semptomlarını sağlıklı kontrollere göre daha yüksek gösterilmesi ile PN'nin psikojenik yönü vurgulanmıştır. Bu sonuç PN tedavisinde psikolojik yaklaşımın önemini vurgulamaktadır.²⁶ PN tedaviye dirençli ve genellikle tekrar eden bir hastalıktır. Tedavisinde steroidlerin ve nemlendiricilerin yanı sıra doksepin içeren topikal tedavilerin ve davranış terapisinin katkısının olabileceği düşünülmektedir.¹²

Bu yaklaşımların her biri, geriatrik popülasyonda deri sağlığının yanı sıra genel refahı ve yaşam kalitesini de desteklemeyi amaçlar. Tedaviler, bireyin hem fiziksel hem de ruhsal durumunu iyileştirmek üzere bütüncül bir yaklaşım gerektirir. Bu nedenle, multidisipliner bir ekip çalışması ve hastanın bireysel ihtiyaçlarına özel olarak uyarlanmış planlar bu alanda başarı için kritik öneme sahiptir.

Kaynaklar

1. Jafferany M. Psychodermatology: a guide to understanding common psychocutaneous disorders. Prim Care companion J Clin Psychiatry. 2007;9(3):203-13.
2. Ferreira BR, Vulink N, Mostaghimi L, Jafferany M, Balieva F, Gieler U, et al. Classification of psychodermatological disorders: Proposal of a new international classification. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2024;38(4):645-56.
3. [Available from: https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab_1.
4. Carlson DM, Yarns BC. Managing medical and psychiatric multimorbidity in older patients. Ther Adv Psychopharmacol. 2023;13:20451253231195274.
5. Souissi A, Zeglouli F, El Fekih N, Faza'a B, Zouari B, Kamoun M, editors. Skin diseases in the elderly: a multicentre Tunisian study. Ann Dermatol Venereol. 2006;133(3):231-4.
6. Liao Y, Chen K, Tseng M, Sun C-C. Pattern of skin diseases in a geriatric patient group in Taiwan: a 7-year survey from the outpatient clinic of a university medical center.

- Dermatology. 2001;203(4):308-13.
7. Kılıç A, Gül Ü, Aslan E, Soylu S. Dermatological findings in the senior population of nursing homes in Turkey. *Arch of Gerontol Geriatr.* 2008;47(1):93-8.
 8. Yalçın B, Tamer E, Toy GG, Öztaş P, Hayran M, Allı N. The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. *Int J Dermatol.* 2006;45(6):672-6.
 9. Skoog I. Psychiatric disorders in the elderly. *The Can J Psychiatry.* 2011;56(7):387-97.
 10. Picardi A, Abeni D, Renzi C, Braga M, Melchi CF, Pasquini P. Treatment outcome and incidence of psychiatric disorders in dermatological out-patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17(2):155-9.
 11. Geetha AA, Abdul Latheef EN, Sukumarakurup S, Devi K, Jafferany M. Psychiatric morbidity, stress and quality of life among geriatric dermatology patients: Therapeutic considerations from an Indian perspective. *Dermatol Ther.* 2021;34(4):e15018.
 12. Jafferany M, Huynh TV, Silverman MA, Zaidi Z. Geriatric dermatoses: a clinical review of skin diseases in an aging population. *Int J Dermatol.* 2012;51(5):509-22.
 13. Campbell EH, Elston DM, Hawthorne JD, Beckert DR. Diagnosis and management of delusional parasitosis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(5):1428-34.
 14. Kimsey LS. Delusional Infestation and Chronic Pruritus: A Review. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(3):298-302.
 15. Lee W. Matchbox sign. *The Lancet.* 1983;322(8347):457-8.
 16. Katsoulis K, Rutledge KJ, Jafferany M. Delusional infestation: a prototype of psychodermatological disease. *Int J Dermatol.* 2020;59(5):551-60.
 17. Reszke R, Pacan P, Reich A, Szepletowski J. Delusional infestation in clinical practice over a period of two decades. *Postępy Dermatol Alergol.* 2021;38(1):144-50.
 18. Katamanin O, Jafferany M. Psychological interventions in the treatment of delusional parasitosis: a brief review. *Int J Dermatol.* 2024;63(5):580-4.
 19. Grant JE, Odlaug BL. Update on pathological skin picking. *Curr Psychiatry Rep.* 2009;11(4):283-8.
 20. Valdes-Rodriguez R, Mollanazar NK, González-Muro J, Nattkemper L, Torres-Alvarez B, López-Esqueda FJ, et al. Itch prevalence and characteristics in a Hispanic geriatric population: a comprehensive study using a standardized itch questionnaire. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(4):417-21.
 21. Valdes-Rodriguez R, Stull C, Yosipovitch G. Chronic pruritus in the elderly: pathophysiology, diagnosis and management. *Drugs & aging.* 2015;32:201-15.
 22. Krishnan A, Koo J. Psyche, opioids, and itch: therapeutic consequences. *Dermatol Ther.* 2005;18(4):314-22.
 23. Weisshaar E, Szepletowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, et al. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(5):469-506.
 24. Grinnell M, Price KN, Shah A, Butler DC. Antihistamine safety in older adult dermatologic patients. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(2):381-6.
 25. Sreekantaswamy SA, Mollanazar N, Butler DC. Gabapentinoids for pruritus in older adults: a narrative review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11:669-79.
 26. Dazzi C, Erma D, Piccinno R, Veraldi S, Caccialanza M. Psychological factors involved in prurigo nodularis: A pilot study. *J Dermatolog Treat.* 2011;22(4):211-4.

Geriyatrik Periorbital Dermatozlar ve Tedavi

Pınar Dursun, Özer Dursun

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ortalama yaşam süresinin uzaması ile paralel şekilde yaşlı nüfus oranı giderek artmaktadır. Bu nedenle geriyatrik nüfus için koruyucu sağlık hizmetlerinin ön plana alınması, hastalık durumlarında ise erken tanı ve tedavi olanaklarının artırılması hem bu grubun yaşam kalitesini iyileştirmek hem de sağlık harcamalarının daha kontrollü olmasını sağlamak açısından önemlidir.

Yaşlı derisi, derinin hemen her tabakasında yaşla meydana gelen değişikliklere bağlı olarak özellikle periorbital bölge gibi derinin en ince olduğu bölgelerde, dermatolojik problemlerin beklenenden daha şiddetli ve farklı şekilde karşımıza çıkmasına ne-

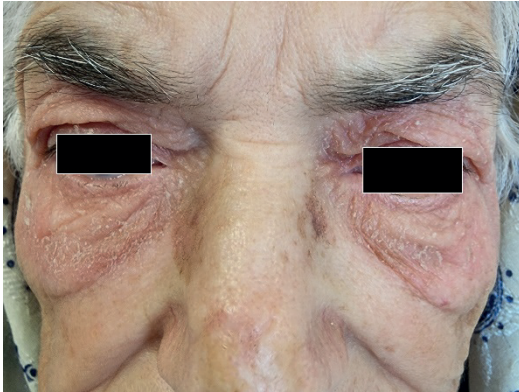
den olabilmektedir. Periorbital/perioküler deri; üst ve alt göz kapakları, göz kapak marjinleri, lakrimal sistemle birlikte medial kantus ve lateral kantustan oluşmaktadır. Geriyatrik yaş grubunda periorbital bölgede ortaya çıkan dermatolojik patolojileri tanımlamak, olası sebeplerini ortaya çıkarmak ve erken dönemde tedaviye başlamak hem oftalmologlar hem de dermatologlar için günümüzde giderek önem kazanmaktadır. Özellikle skatrisyel pemfigoid ve oftalmik herpes zoster gibi periorbital bölgede meydana gelen hastalıklar deride yarattığı problemler dışında gözde kalıcı körlük gibi morbiditelere yol açabileceğinden, dermatologlar rutin pratiklerinde geriyatrik yaş grubunda daha sık görülen periorbital hastalıklara hakim olmalıdır.

Kitabın bu bölümünde daha çok periorbital bölgede karşımıza çıkan dermatozlardan¹, geriyatrik yaş grubunda daha sık görülenlere² ayrıntılı olarak yer verilmiştir.

İnflamatuvar ve İnfeksiyöz Dermatozlar

Kontakt Dermatit

Göz kapağı derisi, allerjen ve iritan maddelere hem çok sık maruz kalır hem de ince yapısı nedeniyle bu maddelere karşı daha duyarlıdır. Bundan dolayı göz kapaklarında allerjik ve iritan kontakt dermatit gelişimine yatkınlık vardır³. Klinik olarak göz kapaklarında eritem, kaşıntı, ödem gibi klasik dermatit bulguları gözlenebilmektedir (Resim 1).



Resim 1. Seksen beş yaşında kadın hastada izole periorbital kontakt dermatit

Periorbital bölgede allerjik kontakt dermatit sıklıkla kişisel bakım ürünleri, kozmetikler ve koku allerjenlerine karşı gelişmektedir⁴. Ancak oftalmologlar tarafından tanı veya tedavi amacıyla rutin olarak kullanılan göz damlaları da periorbital bölgeye kontakt dermatitinin sık görülen nedenlerinden biridir. İzole göz kapağı dermatitlerinde lezyonların karakteristik olarak alt kapak ve yanakta olması 'akma veya damlama paterni' olarak isimlendirilmiş olup, oftalmik solüsyon kullanımı ile ortaya çıktığı konusunda yol gösterici olabilmektedir⁴. Göz kapağı dermatiti tanısı alan hastalarla yapılan bir çalışmada standart yama testinde en sık saptanan allerjenler sırasıyla nikel sülfat, koku karışımı I, metilizotiazolinon, altın sodyum tiosülfat ve peru balsamı olarak bildirilmiştir⁵. Oftalmik ilaçlar kullanılarak yapılan yama testi ile ilgili çalışma sonucuna göre ise aminoglikozidler (tobramisin, neomisin, gentamisin vb), hidrokortizon, fenilefrin ve atropin en sık neden olan allerjenler olarak saptanmıştır⁶. Geriatrik yaş grubunda periorbital kontakt dermatit saptandığında göz damlası kullanımı mutlaka sorgulanmalı ve kullandığı göz damlalarını içerecek şekilde genişletilmiş yama testi yapılmalıdır⁴.

İzole göz çevresi allerjik kontakt dermatitinin tedavisinde ilk olarak saptanabiliyor ise allerjenin uzaklaştırılması önerilmektedir. Medikal tedavide ilk seçenek ise topikal antiinflamatuvar ajanlardır. Bu amaçla kısa süreli, düşük potensli topikal steroidler (hidrokortizon %2,5 gibi) tercih edilmektedir⁴. Retrospektif bir çalışmada oral antihistaminiklerin topikal steroid ile kombine kullanımı, topikal steroidlerin tek başına kullanımından etkili bulunmasına rağmen topikal steroid ve topikal antibiyotik kombine preparatların monoterapiye üstün olmadığı gözlenmiştir⁷. Ancak kısa süreli tedaviler ile çoğunlukla kronik olan dermatit olgularında yeterli remisyon sağlanamamaktadır. Uzun süreli topikal steroid kullanımına bağlı olarak glokom, katarakt, deride atrofi gibi olası lokal yan etkiler, nonsteroid topikal tedavi kullanım ihtiyacını ortaya çıkarmaktadır⁴. Takrolimus, bu amaçla sıklıkla başvuru alan tedaviler arasındadır. Topikal takrolimusun periorbital bölgede güvenli, etkin, kronik steroid kullanımına uygun bir alternatif olduğu, kaşıntı ve yanma gibi yan etkilerinin minimum düzeyde olup, tolere edilebilir olduğu saptanmıştır⁷. Son yıllarda ise janus kinaz inhibitörü olan ruksolitinib %1,5 krem yazarlar tarafından öncelikli olarak önerilmeye başlanmıştır⁴. Ruksolitinib %1,5 krem göz kapaklarında

kalsinörin inhibitörlerinin neden olduğu yanma hissine neden olmaması, takrolimus %0,1 pomada göre daha güçlü antiinflamatuvar özelliğe sahip olması, uygulandığında estetik açıdan daha hoş görünüm sağlaması ve hızlı bir etki başlangıcına sahip olması gibi nedenlerle tekrarlayan dermatit olgularında ilk tercih edilen ilaçlar arasındadır⁴. Ruksolitinib %1,5 krem 2 hafta süreyle günde 2 kez kullanımı ile hastalık geriler ve rekürrens önlenmesi için sıklıkla tedaviye 2 günde 1 devam edilmesi önerilir⁴.

Seboreik Dermatit

Saçlı deri, kaş, yüz ve gövde üst kısmında eritemli zeminde yağlı skuamli plaklarla karakterize, kronik relapslarla seyreden ve yaşam kalitesini bozan bir hastalık olan seboreik dermatit sıklığı, yaşla birlikte artmaktadır ve 65 yaş üstü hastalarda insidansı %7-67 olarak bildirilmiştir⁸. Periorbital bölgede seboreik dermatit genellikle kaş ve göz kapak marjini tutulumu ile seyretmektedir. Kaş ve göz kapakları tutulumunda ilk basamak tedavi diğer deri tutulumları ile benzer şekilde ketokonazol, sikloproks, selenyum sülfid ve çinko priton gibi topikal antifungallerdir⁹. Dirençli olgularda düşük potensli topikal steroidler ve topikal kalsinörin inhibitörleri ise alternatif tedavi yöntemleridir. Göz kapak marjini tutulumunun tedavisi ise bir grup inflamatuvar hastalık olan blefaritler bölümünde ele alınmıştır.

Blefaritler

Blefarit terim anlamı olarak göz kapaklarının inflamasyonu olsa da çoğunlukla göz kapak marjinlerinde ortaya çıkan inflamatuvar durumları tanımlamak için kullanılır¹⁰. Blefaritler sık görülen göz hastalıklarından biri olmasına rağmen yaşla ilgili prevalans çalışmaları sınırlıdır. Oftalmoloji kliniğine başvuran 60 yaş üstü 3284 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %33,5'inde blefarit saptandığı bildirilmiştir¹¹. Klinik olarak gözlerde yanma, batma, kaşıntı, kızarıklık, sulanma, kirpik diplerinde kabuklanma ile seyrederek ve hastaların yaşam kalitesini bozar¹¹. Blefaritler anatomik olarak anterior ve posterior olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Anterior blefaritte inflamasyon; kirpik, kıl follikülleri, Zeis sebese bezleri ve Moll ter bezlerindeyken posterior blefaritte; Meibomian bezleri etkilenmiştir¹⁰. Anterior blefaritler genellikle infeksiyöz (en sık stafilokoksik) veya seboreik nedenlerle ortaya çıkarken posterior blefaritler en sık Meibomian bez disfonksiyonu ve rozasea ile

ilişkilidir¹². Geriyatrik hastalarda anterior blefaritlerin 2/3'ünü oluşturan seboreik blefaritte kirpik diplerinde pullanma şeklinde yumuşak kıvamlı seboreik debris görülür¹⁰. Olguların 1/3'ünü oluşturan stafilokoksik blefaritte ise kirpik diplerinde daha sert krutlar görülür ve bunlara kolaret ismi verilir ki stafilokoksik blefaritler için patognomiktir¹³. Posterior blefaritte ise eritem, göz kapağının arka yüzünün marjinde kalınlaşma ve ara sıra ülserasyon ve tenjenyektazi görülür¹⁰. Bazı yazarlar hem anterior hem de posterior tutulum varlığında ise marjinal blefarit terimini kullanmaktadır¹². Bu durumda etiolojide özellikle kıl follikülleri ve sebese bezlerin paraziti olan demodeks akarları üzerinde durulmaktadır¹².

Blefaritlerde şu anda standart tedavi, semptomları ve inflamasyonu kontrol altına almaya yöneliktir ve hastalara tam tedavinin mümkün olmadığı söylenmelidir¹⁴. Temel tedavi düzenli ve uzun süreli olarak gözkapağı hijyeninin sağlanmasıdır. Bu amaçla bebek şampuanları ve blefarit hastalarına özel olarak geliştirilmiş şampuanlar önerilmektedir¹³. Semptomların başladığı dönemde sıcak kompresler rahatlama sağlamaktadır. Topikal basitrasin ve eritromisin gibi antibiyotikler anterior blefaritte bakteri eradikasyonunda etkilidir¹⁴. Ancak son yıllarda metisilin dirençli stafilokoksik suşların artması nedeniyle florokinolon kullanım sıklığı artmaya başlamıştır ve levofloksasinin topikal kullanımı ile yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar alınmıştır¹⁴. Dirençli olgularda oral tetrasiklin ve doksisisiklin hem antibakteriyel hem de antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle ilk tercih edilen ilaçlardır¹². Topikal steroidler mümkünse düşük potente olmak kaydıyla ve akut alevlenmelerde kısa süreli kullanılmalıdır¹². Kalsinörin inhibitörleri steroid kullanımına bağlı yan etkilerden korunmak için dirençli hastalarda tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Topikal siklosporin tedavisi özellikle kuru göz gibi ikincil problemlere karşı da etkili olması nedeniyle blefaritlerde hekimin elini güçlendirmektedir. Pimekrolimus ve takrolimusun topikal olarak kullanımı da etkili bulunmasına rağmen hastalarda herpes simpleks virüs reaktivasyonuna neden olabildiği için öncelikli olarak tercih edilmemektedir¹².

Blefaritler akut başlangıçlı hastalık grubudur, ancak sık görülen tiplerinde kronik inflamasyon vardır ve kronisite arttıkça kuru göz, hordeolum, şalazyon ve korneal hasar gibi morbiditeler ortaya çıkabilmektedir¹¹. Ek olarak tedavisiz bırakılan olgularda madarozis, poliyozis ve trikiyazis riski vardır¹¹. De-

modeks, rozasea ve seboreik dermatit gibi etiyolojik faktörler göz önüne alındığında blefaritler dermatolog ve oftalmologların tanı, takip ve tedavi konusunda birlikte hareket etmeleri gereken hastalık grubudur. Maalesef rutin pratikte bu konuda yetersizlikler mevcuttur.

Oftalmik Herpes Zoster

Herpes zoster, human herpesvirus 3 (varisella zoster virüs-VZV) infeksiyonu ile oluşan sık görülen bir viral hastalıktır. Primer enfeksiyon olan varisella sonrası nörosensöryel ganglionda latent kalan virüs; yaşlanma, kötü beslenme, immünsüpresyon durumlarında, fiziksel veya emosyonel bazı faktörlerle reaktif olarak sekonder enfeksiyon olan herpes zosterin ortaya çıkmasına neden olur¹⁵. Oftalmik herpes zoster (OHZ) ise trigeminal ganglionda latent kalan virüsün reaktivasyonu ile ortaya çıkarak göz ve çevresinde enfeksiyona neden olur. Herpes zoster olgularının %10-25'i oftalmik tutulumla seyredir¹⁶. Hemen her yaşta görülebilen OHZ olgularının çoğunluğunu 50 yaş üstündeki hastalar oluştururken, hastalık en sık 60-69 yaş aralığında karşımıza çıkmaktadır¹⁷. OHZ'nin deri belirtileri trigeminal sinirin oftalmik dallarından (supraorbital, lakrimal ve nazosilyer dallar) bir veya birkaçının etkilenmesi nedeniyle orta hattı geçmeyen lezyonlar şeklinde kendini gösterir¹⁶. OHZ sadece ağrı ve deri belirtileri ile ortaya çıkabilmekle birlikte hastaların %50-72'sinde oküler tutulum eşlik etmektedir¹⁵. Trigeminal sinirin nazosilyer dalı, globu innerve ettiği için en ciddi oküler tutulumun bu dalın etkilenmesi durumunda geliştiği ve burun ucundaki tutulumun (Hutchinson belirtisi) oküler tutulumun klinik belirleyicisi olduğu düşünülmektedir¹⁶. Hutchinson belirtisi pozitif olan hastalarda oküler tutulum görülme sıklığı iki kat daha fazla olmasına rağmen, bulgusu olmayan hastaların üçte birinde oküler tutulum gelişir¹⁶.

OHZ'de göz kapakları oldukça sık etkilenir ve erken hastalıkta ödeme bağlı ptozis gelişebilir. Akut dönemde blefarit ve konjunktivit sık görülür ve genellikle ilk hafta içinde sekelsiz gerileme eğilimindedir¹⁶. Görme kaybıyla sonuçlanabilen korneal komplikasyonlar¹⁶ ise OHZ hastalarının %65'inde gözlenmektedir¹⁵. Hastalarda görmede bozulma, ışığa duyarlılık ve ağrı gibi belirtiler görülebilir. En erken ve en sık görülen korneal bulgu punktatepitelial keratittir¹⁵. Canlı virüs içerdığı düşünülen bu lezyonlar gerileyebilir ya da günler içinde dendritik keratite ilerleyebilir¹⁶. Her iki durum da anterior stromal ke-

ratit olarak sonlanabilmektedir ve en erken belirtileri hastalığın 2. haftasında gözlenir. Anterior stromal keratit, OHZ vakalarının %25-30'unda vardır. Derin stromal keratit ise daha nadir görülür ve tipik olarak 3-4 ay sonra, bazen de yıllar sonra ortaya çıkar. Nörotrofik keratopati ise virüsün korneada neden olduğu korneal hassasiyetteki azalmanın nihai sonucudur ve mekanik travmaya yatkınlık, gözyaşında azalma, epitelyal iyileşmede gecikme gibi durumlara neden olur¹⁶. Korneal perforasyona neden olabilen korneal incelme ise ciddi bir komplikasyondur. OHZ'de glokom veya katarakt gibi durumlarla sonuçlanabilen üveit, sklerit, akut veya ilerleyici dış retinal nekroz gibi daha derin ve komplike seyrebilen glob bulguları da görülebilmektedir.

Herpes zoster sonrasında en sık görülen komplikasyon postherpetik nevralji (PHN) olup, hastaların %10-18'inde görülmektedir¹⁵. Özellikle şiddetli ağrı olan hastalarda depresyon ve intihar eğilimi gözlenmiştir¹⁶. İleri yaş ve prodromal semptomları olanlarda PHN prevalansı daha yüksektir. Genellikle aylar, bazen yıllar içinde iyileşme eğilimindedir. Göz tutulumu ile ilgili komplikasyonlar ise zosterli hastalarda en sık görülen ikinci komplikasyondur ve herpes zosterli hastaların %10-25'inde görülür¹⁵. Bu yüzden hastaların deri lezyonları gerilese bile oftalmik hastalıklar açısından düzenli takipleri önemlidir. OHZ'de nadiren de olsa 3, 4 ve 6. kranial sinir paralizileri, optik nörit gibi diğer nörolojik komplikasyonlar da bildirilmiştir¹⁶.

OHZ tedavisinde amaç en kısa sürede hastayı iyileştirmenin yanı sıra analjezi sağlamak ve olası komplikasyonların önüne geçmektir. Özellikle cilt lezyonları ortaya çıktıktan itibaren ilk 72 saatte başlanan oral asiklovir tedavisinin (5x800 mg/gün) hastalık süresini kısalttığı, hastalık belirtilerini ve komplikasyon riskini azalttığı gösterilmiştir¹⁵. Famsiklovir (3x500 mg/gün) ve valasiklovir (3x1000 mg/gün) tedavileri de asiklovir ile benzer şekilde komplikasyonları azaltmada etkilidir. Bu iki ilacın asiklovire göre doz rejimleri daha basit olduğu için hasta uyumu daha iyidir. Famsiklovir günlük tek doz 750 mg olarak alınmasının cilt lezyonları ve ağrı üzerinde etkili olduğu düşünülmekle birlikte oküler hastalık ve PHN üzerine belirgin etkisi yoktur¹⁵. Tedaviye ilk 72 saatte başlanamasa bile teorik olarak, özellikle yeni lezyon çıkışının, devam eden viral replikasyona işaret edebileceği düşünülerek tedavinin herhangi bir zamanda başlanması da kabul edilen bir görüştür¹⁵. Antivirallerin standart tedavi süresi 7-10 gündür. Bununla birlikte VZV'nin yaşlı hastaların korneasının

da 30 güne kadar kaldığı gösterilmiştir. Bu yüzden özellikle yaşlı ve immünsüpresif hastalarda tedavi süresinin uzatılabileceği konusunda farklı görüşler olmakla birlikte bu konuyla ilgili klinik bir çalışma yoktur. Retina tutulumu gibi ciddi komplikasyonlar varlığında günlerce intravenöz, aylarca oral antiviral tedavileri gerekebilmektedir¹⁵. Daha hafif şiddette hastalık ve komplike olmayan vakalarda oral tedavi yeterli iken, yaygın ve şiddetli lezyonu olan, özellikle oküler tutulumla seyreden komplike hastalarda başlangıçta intravenöz tedavi verilmelidir. Akut dönemde başlanan oral kortikosteroidlerin ağrının süresini ve kutanöz iyileşmeyi kısalttığı gösterilse de PHN üzerine etkisi gösterilememiştir¹⁵. Yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olsa da maalesef her hasta sistemik kortikosteroid kullanımına uygun değildir. Diyabetes mellitus ve gastrit gibi komorbiditesi olan hastalarda kullanılmamalı, diğer hastalarda ise mutlaka antivirallerle kombine verilmelidir.

OHZ'nin spesifik oftalmik komplikasyonları için mutlaka oftalmoloji konsültasyonu istenmelidir. Destek tedavisi amacıyla blefarit ve konjunktivit varlığında soğuk kompres, topikal lubrikanlar, sekonder enfeksiyonlar için topikal antibiyotikler faydalıdır. Stromal keratit, üveit, sklerit, retinal komplikasyonlar için ise topikal steroid, sistemik steroid, sikloplejikler, oral veya asiklovir gibi tedavilerin başlanması önerilir. Tek başına topikal steroid kullanımı virüsü reaktif edemez ama spontan rekürrensleri tetikleyebilmektedir¹⁵. Steroid içeren göz damlaları faydalı olabilese de özellikle epitelyal keratitte hastalık alevlenmesine neden olabileceği için topikal steroidler kontrendikedir. Topikal anestezipler ise korneal toksisite nedeniyle asla kullanılmamalıdır¹⁶. PHN tedavisi kompleks bir durumdur. Opioidler, trisiklik antidepressanlar ve antikonvülzanların (karbamazepin, gabapentin gibi) tek ya da kombine kullanımı hastalarda fayda sağlamaktadır. Lidokain içerikli yamalar ve kapsaisin kremler semptomları azaltmada kullanılabilmektedir¹⁵. OHZ hastalarında oftalmolojiye ek olarak dirençli ağrı için anestezi, gerekli durumlarda debridman için cerrahi, dayanılmaz ağrıya bağlı depresyon için psikiyatri, yaygın hastalık veya iç organ tutulumu ile seyreden vakalarda ise enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu gerekebilmektedir. Cilt lezyonları için steril salin solüsyonu veya Burrow solüsyonu ile ıslak pansuman, sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişimini engellemek için antiseptik losyonlar, enfeksiyonlar için topikal antibiyotikler, topikal antipruritikler destek tedavi amacıyla önerilmektedir.

Herpes zosterin 50 yaşından sonra görülme sıklığının artması, özellikle ileri yaşta PHN ve diğer komplikasyonlara daha sık rastlanması, hastaneye yatış veya günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanması gibi durumlar son yıllarda hastalıktan korunmada aşı uygulamalarına olan eğilimi arttırmıştır¹⁵. Variselladan korunmak amacıyla, VZV'ye karşı canlı zayıflatılmış aşı uygulamaları 2013 yılından beri ulusal çocukluk çağı aşı programımıza eklenmiştir. Herpes zoster için ise şu anda iki aşı mevcuttur. Bunlardan biri canlı aşıdır ve sadece immünkompetan erişkinlere uygulanabilmesi kullanımını kısıtlarken tek doz uygulamanın yeterli olması avantajıdır¹⁸. İkincisi ise rekombinant aşıdır. Ülkelere göre uygulama prosedürleri değişmekle birlikte¹⁸, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 50 yaş üstü bireylere iki doz uygulama şeklinde şiddetle tavsiye edilmektedir¹⁹. Suçiçeği aşısının evrensel olarak uygulanmaya başlamasıyla birlikte VZV'ye çevresel temasın azalması neticesinde ilerleyen yıllarda zona aşılarının daha genç yaş grubuna kaydırılabileceği düşünülmektedir²⁰. Genel olarak zona aşılarının hastalık yükünü %61.1, hastalık görülme sıklığını %51.3 oranında azalttığı, ek olarak hastalarda ağrı ve rahatsızlık süresini anlamlı derecede kısalttığı ve PHN görülme sıklığında ise %66.5 oranında azalma olduğu bildirilmiştir²⁰. Ancak zona aşıları ile ilgili henüz net bir konsensus oluşmamıştır. Özellikle aşı uygulamalarından sonra bağışıklığın ne kadar sürdüğü ve rapel doz uygulama gerekliliği ile ilgili veriler şu an için yetersizdir.

Otoimmün Büllöz Dermatozlar

Yaşlılar otoimmün büllöz hastalıklara karşı daha duyarlıdır ve bu konuyla ilgili farklı teoriler öne sürülmüştür²¹. Bunlar arasında yaşla birlikte adezyon moleküllerinin yapı ve fonksiyon kaybına uğraması, dermoepidermal bileşkede meydana gelen yapısal değişiklikler ve bunun sonucunda dermal-epidermal adezyon kuvvetinin azalarak bül oluşumunun kolaylaşması, yaşlılarda immün disregülasyonun artması ve otoantikor üretim sıklığının artması sayılabilir²¹. Özellikle pemfigoid grubu, akkiz epidermolizis büllöza ve paraneoplastik pemfigus, geriyatrik yaş grubunda daha sık görülmektedir²¹. Bunlardan ise oküler tutulumu özellikle skatrisyel (mukozal) pemfigoid ve paraneoplastik pemfigusta daha yüksek oranda görürüz²².

Skatrisyel Pemfigoid

Subepidermal otoimmün büllöz bir hastalık olan

skatrisyel pemfigoid (SP), kronik inflamasyonla seyreder. Klinik olarak mukoz membran tutulumu baskındır ve kalıcı hasar bırakarak gerileme eğilimindedir. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 60-65 yaş arasındadır²². Hastaların hemen tamamında oral mukoza tutulumu gözlenirken, %61-80'inde oküler tutulum mevcuttur. Bu hastalarda deri ise %10-43 oranında tutulmaktadır²¹. Çeşitli otoantikorlar tanımlanmış olmasına rağmen hedef antijenler en sık 180 kDa büllöz pemfigoid antijeni (BP180, BPAG2) ve laminin 332 (laminin 5) olarak saptanmıştır²³. Oküler tutulumda remisyon ve ataklarla seyreden, sıklıkla bilateral olan kronik skatrisyan konjunktivit görülür. Progresif hastalıkta konjunktival fornikslerin progresif kısılması, semblefaron, skatrisyel entropiyon ve trikiyazis gözlenir. Meibomian bez fonksiyon bozukluğu ve lakrimal kanal tıkanıklığı ile ilişkili aktif hastalık, şiddetli kuru göze, ardından korneal ülser, skar ve neovaskularizasyon gibi komplikasyonlara neden olabilir²². Şiddetli ve tedavi edilmiş oküler inflamasyon, görme kaybı ve körlüğe neden olabilmektedir. Diğer mukoza tutulumu olsun olmasın, büllöz, eroziv, skarlı konjunktivitlerde SP akla gelmelidir ve morbid seyredediği için erken tanı ve agresif tedavi önemlidir.

Multidisipliner takip gerektiren SP tedavisi zorlayıcı olabilmektedir. Uluslararası konsensus raporuna göre hastaların 2 gruba ayrılması önerilmiştir; oral mukozaya sınırlı olan hafif hastalık ve oküler, laringeal veya genital mukoza tutulumlarının da eşlik ettiği şiddetli hastalık²². Hafif oküler hastalıkta ya da biyopsi sonucu negatif gelse de klinik olarak şüpheli hastalarda sıklıkla dapson tedavisi ile yeterli yanıt alınmaktadır²³. Hemolitik anemiye neden olabileceği için tedavi öncesinde mutlaka glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) düzeyi bakılmalıdır. Dapson; sulfa allerjisi ve G6PD eksikliği olanlarda kontrendikedir. Dapsonun 25-50 mg/gün olarak başlanması, dozu yavaşça artırılarak kullanılması önerilmektedir²¹. Dapson kullanımının kontrendike olduğu ya da tedaviye yanıtız hastalarda, konjunktival inflamasyonun baskılanması ve ilerleyici skatrisyanın önlenmesi için azatiyopurin, mikofenolat mofetil, sulfasalazin veya metotreksat gibi sitotoksik ajanlar kullanılabilir^{22,23}. Orta-şiddetli oküler SP tedavisinde remisyon elde etmek için etkili bulunan kortikosteroid ve siklofosfamid kombinasyonu en sık kullanılan tedavi rejimidir. Sistemik steroidler hem diğer immünsüpresifler kadar etkili değildir hem de tedavi için gereken dozları ciddi sistemik yan etkilerle sahiptir. Aynı zamanda steroid tedavisinin azaltıl-

masıyla hastalık tekrar alevlenebilir. Bundan dolayı sistemik steroid monoterapisinden kaçınılmalıdır²³. Skatrisyel pemfigoid tedavisinde prednizonun 1 mg/kg/gün dozunda 6 ay süreyle, siklofosamidin 1-2 mg/kg/gün dozunda ise 18-24 ay süreyle kullanımı önerilmektedir²¹. Son olarak yüksek doz intravenöz immunglobolin (IVIG) tedavisi ile otoantikör titrelerinde hızlı azalma sağlanabildiği için²¹, dirençli olgularda başlanan IVIG ve rituximab kombinasyonu ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir²².

Sistemik ajanlara ek olarak, hastalığı tek başına tedavi etmede yeterli olmasa da ilerlemesini durdurmak için bazı öneri ve tedaviler etkili olabilmektedir. Kronik blefarit ve meibomian bezi disfonksiyonunda sıcak kompres, suni gözyaşları ve eritromisin oftalmik pomad, daha şiddetli olgularda oral doksisisiklin 100-200 mg/gün tedaviye eklenebilir. Akut ve erken evre göz bulgularında ise triamsinolon asetonid gibi topikal steroidler kullanılabilir. Posterior kapak margininin konjunktival keratinizasyonu, topikal retinoid tedavisine yanıt verebilmektedir²³. İlerleyici konjunktival skatrizasyonda subkonjunktival mitomisin c veya steroid enjeksiyonu hastalığı yavaşlatmak için geçici bir önlem olarak uygulanabilir. Trikiyazisde; aberran kirpiklerin çıkarılması neovaskülerizasyon ve görme kaybına neden olan korneal erozyon ve ülserlerin önlenmesi için önemlidir. Bu amaçla mekanik epilasyon, bipolar elektroliz, radyofrekans ablasyon, lazer ablasyon veya kriyoterapi yapılabilir. Seçilmiş olgularda cerrahi olarak entropiyonun düzeltilmesi ve konjunktival fornikslerin yeniden yapılandırılması için mukoz membran greftleri yapılabilir. Burada önemli olan hastalığın şiddetli bir atak yapmasına neden olabileceği için, inflamasyonun kontrol altına alınana kadar oküler prosedürlere başvurulmaması gerektiğinin bilinmesidir²².

Paraneoplastik Pemfigus

Paraneoplastik pemfigus (PNP), lenfoproliferatif bozukluklarla ilişkili, pemfigusun klasik formlarından farklı bir antite olarak kabul edilen otoimmün büllöz hastalıktır. Özellikle non-Hodgkin lenfoma (NHL), kronik lenfositik lösemi (KLL), Castleman hastalığı ve timomalarla birliktelik gösterilmiştir²². Mukoza tutulumu hemen hemen tüm hastalarda vardır ve klasik formlara göre daha ağırlıdır. Şiddetli inatçı stomatit en çarpıcı klinik özelliklerindedir²³. Oküler tutulum oranı ise %70'tir²². SP benzeri bilateral skatrizan konjunktivit, semblefaron, fornikslerde kısalma gibi belirtiler verebilir. Tıpkı SP'de olduğu gibi

erken tanı ve tedavi, görme kaybı ve kalıcı körlüğün önlenmesi açısından önemlidir. Deri lezyonları ise polimorfik olma eğilimindedir; gergin ya da gevşek büller, erozyonlar, likenoid erüpsiyon, eritema multiforme benzeri lezyonlar ve eritemli maküller şeklinde seyredebilir. Malign hastalık ile ilişkili PNP'de mortalite %93'e kadar yükselebilmektedir ve genellikle malignitenin progresyonu ya da immünsüpresif tedavinin komplikasyonlarına bağlı ölümler görülmektedir²³.

PNP tedavisinde önerilen klasik bir tedavi algoritması mevcut değildir. Genel olarak deri lezyonları mukozal lezyonlara göre tedavilere daha iyi yanıt vermektedir²³. Castleman hastalığı ve timoma gibi benign tümörlerin cerrahi olarak eksizyonu eşlik eden PNP'nin serolojik ve klinik olarak gerilemesini sağlamaktadır²³. Altta yatan malign hastalıkta ise immünsüpresif tedavi gereksinimi vardır. KLL'ye eşlik eden vakalarda prednizon 1-2 mg/kg/gün ve siklosporin 5 mg/kg/gün kombinasyonu semptomları kontrol altına alabilmektedir²³. Aynı zamanda lösemi tipine bağlı olarak aralıklı pulse siklofosamid tedavisi önerilmektedir. Olgu sunumları şeklinde prednizon, azatiyopurin ve mikofenolat mofetil kombinasyonları başarılı olarak bildirilmiş ve monoterapiye göre üstün oldukları raporlanmıştır²¹. Rituximab tedavisi, CD20 (+) folliküler lenfoma ve folliküler NHL'ye eşlik eden PNP'de B lenfosit destrüksiyonu ve dolayısıyla antikör sentezi üretiminde azalma olması nedeniyle etkili olarak bildirilmiştir^{21,23}. Sistemik immünsüpresif ve altta yatan malignite tedavisine ek olarak oküler tedavide; topikal steroid damlalar, %10 n-asetilsistein, sodyum hyaluronat ve koruyucu içermeyen suni gözyaşlarının sık sık kullanımı önemlidir²². Geniş konjunktival skarlarda ve forniks kayıplarında amniyotik membran greftlemesini içeren cerrahi müdahaleler gerekebilmektedir.

Benign Periorbital Lezyonlar

Periorbital bölgenin benign lezyonları rutin muayene sırasında oldukça sık karşımıza çıkmaktadır. Klinisyen açısından benign lezyonları premalign ve malign lezyonlardan ayırtetmek son derece önemlidir. Göz kapakları anatomik olarak üst veya alt göz kapağına göre değişmekle birlikte dört ile yedi katmandan oluşur. Bunlar; deri, subkutan doku ve adneksler, kas yapıları, yağ pedleri, fasya, Meibomian bezleri ve palpebral konjunktivadır. Bu tabakaların herhangi birinden gelişebilen benign lezyonlar infamatuar (şalazyon, piyojenik granülom vb), in-



Resim 2. Altmış sekiz yaşında kadın hastada periorbital yerleşimli çok sayıda benign lezyon (makrokomedonlar, akrokordon ve kiraz anjiyom)

feksiyöz (verruka, hordeolum vb), travmatik veya neoplastik (akrokordon, seboreik keratoz, ksantelazma vb) orijinli olabilir²⁴. En sık görülen benign periorbital lezyon şalazyon olarak bildirilmiştir²⁵. Bu bölümde özellikle geriyatrik yaş grubunda karşımıza çıkmasını beklediğimiz benign lezyonlardan en sık görülenlere değinilmiştir (Resim 2).

Seboreik keratoz (SK)

Geriyatrik yaş grubunda en sık görülen benign göz kapağı lezyonlarından biridir. Özellikle 50 yaş ve üzerinde görülme sıklığı artar. FGFR3 mutasyonu, ultraviyole maruziyeti ve aile öyküsü, gelişiminde rol oynamaktadır²⁴. Klinik ve dermatoskopi (milia benzeri kistler, komedo-benzeri açıklıklar vb) tanıda çoğunlukla yeterlidir. SK benign bir lezyon olmasına rağmen maligniteye yatkınlık ile ilişkili olabilir. Klinik olarak SK tanısı almış 9204 lezyonla yapılan bir çalışmada lezyonların %0.7'sinde histolojik olarak melanom tespit edilmiştir²⁴. SK'ya yakın bölgede en sık ortaya çıkan malignite ise bazal hücreli kanser olarak bildirilmiştir²⁶. En uygun tedavi yöntemi dermis ve epidermis bileşke yerinden yapılan shave eksizyondur²⁴. Bunun dışında cerrahi eksizyon, kriyoterapi ve lazerlerle de başarılı şekilde tedavi edilebilmektedir²⁶.

Akrokordon (Fibroepitelyal polip, skin tag)

Epitelyal orjinli en sık görülen göz kapağı benign lezyonudur²⁴. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Genellikle multipl, saplı ve polipoid yapıda lezyonlar olarak gözlenir. Obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir²⁶. Asemptomatik olanlar tedavi edilmeyebilir. Kozmetik açıdan rahatsız olgularda ve göz kapağı

işlevselliğini etkileyen lezyonlarda kriyoterapi, elektrodosikasyon ve cerrahi eksizyon yapılabilir²⁶.

Kornu kutaneum (Kutanöz horn)

Özellikle 60-80 yaş arasında görülen, tabanından en az 2 kat yüksekliğe sahip hiperkeratotik iyi sınırlı lezyonlardır²⁴. Lezyon tabanındaki primer patoloji benign, premalign veya malign olabilir. Benign olanlar, premalign lezyonlara göre ortalama 9 yıl daha önce oluşur²⁴. Göz kapağındaki kornu kutaneumlarda tabanda en sık saptanan benign lezyon seboreik keratozken, malignite olarak skuamöz hücreli kanser, premalign lezyon olarak aktinik keratoz karşımıza çıkmaktadır²⁴. Bu yüzden tabanı da içerecek şekilde cerrahi eksizyon veya shave eksizyon ile alınan örneğin histopatolojik incelemesi önerilir.

Solar lentigo

Hastaların %90'ı 60 yaş üstüdür²⁷. Lentigolar, değişen boyutlarda, açıktan koyu kahverengine kadar değişen renklere olabilir. Ciltte malignite oranını arttırdığı düşünülmektedir²⁴. Sisteamin %5 krem gibi cilt rengini açan ajanların yanı sıra kriyoterapi ve lazer gibi yöntemler kullanılabilir ama bu yöntemlerin skar bırakabileceği hastaya belirtilmelidir²⁴.

Adneksiyal lezyonlar

Periorbital bölgedeki kıl follikülleri, ektrin ve apokrin (Moll) ter bezleri, sebace bezler (Meibomian ve Zeis) ve aksesuar lakrimal bezlerden kaynaklanan benign lezyonlar geriyatrik yaş grubunda sık görülür ve tıbbi zorluklara neden olabilir.

Hordeolum: Kirpik kılı folliküllerinde stafilokoklara bağlı gelişen akut bakteriyel enfeksiyondur²⁸. Geriyatrik yaş grubunda en sık eksternal hordeolum olarak adlandırılan Zeis ve Moll bezlerinin blokajı sonucu ortaya çıkan ağrılı eritemli lezyonlar görülür²⁴. İnternal hordeolum ise Meibomian bezlerinin tıkanıklığı sonucu ortaya çıkar. Hordeolum genellikle spontan gerileme eğiliminde olup, çoğunlukla sıcak kompres ve topikal antibiyotikler yeterli gelmektedir²⁸. Görülen bir püstül noktasının olması, ciddi ağrı, göz kapağı ödemi ve belirgin eritem eşlik eden preseptal selülitin göstergesi olabileceği için bu belirtiler görüldüğünde sistemik antibiyotik (sefalosporinler, azitromisin, doksisisiklin vb) başlanmalıdır²⁴. Püstül varlığında insizyon ve drenaj yapılabilir ama doku tahrişi en az seviyede tutulmalıdır.

Şalazyon: Göz kapaklarındaki sebace bezlerin inflamasyon ve obstrüksiyonuna bağlı ortaya çıkan kronik steril lipogranülomdir²⁹. Derin şalazyon Meibomian bezi, yüzeysel form ise Zeis bezi kaynaklıdır. Şalazyon sık görülür ve aylarca devam edebilen ağrısız, yavaş büyüyen nodüller şeklindedir. Klinisyenler şalazyon nedeniyle takip ettikleri hastayı mutlaka diğer benign ve malign lezyonlar ile ayırıcı tanıya almalıdır. Tedavisinde sıcak kompres, çay ağacı yağı özlü temizleme mendilleri ve topikal ya da sistemik antibiyotikler kullanılır. Hastaların %15'inde cerrahi eksizyona başvurulurken, %0,55'i ise intralezyonel steroid ile tedavi edilebilmektedir²⁴.

Apokrin hidrokistoma (Moll kistleri): Sıklıkla erişkinlerde ortaya çıkan, çoğunlukla iç kantusta yerleşen 1-3 mm çaplı şeffaf papülonodüler lezyonlardır. İnsizyon ve drenaj hastayı rahatlatmaya yardımcı olsa da kist duvarının total eksizyonu ile nüksler engellenebilir. Multipl lezyon varlığında karbondioksit (CO₂) lazer kullanılabilir²⁴.

Siringom: Puberte sonrası ortaya çıkmasına rağmen yaşla birlikte sayıca artma eğiliminde olan ekrin ter bezi tümörüdür. Genellikle alt göz kapağında yerleşen 1-3 mm boyutlarında sarımsı papüller ile karakterizedir²⁴. Tedavisinde CO₂ lazer, eksizyon, triklorasetik asit uygulamaları ve kriyoterapi gibi yöntemler kullanılsa da lezyon derin dermis yerleşimli olduğu için nüks sık görülür²⁴.

Sebace hiperpilazi - Sebace adenom: Her iki tablo da 60 yaş ve üzeri insanlarda oldukça sık görülmektedir. Klinikleri birbirine benzeyen bu lezyonlarda sarı, yumuşak kıvamlı genellikle umblike olan papül ve nodüller gözlenir. Ayırıcı tanıları ve sebace karsinom gibi maligniteleri ekarte etmek için en iyi tedavi seçeneği eksizyon ve histopatolojik inceleme için materyalin gönderilmesidir²⁴.

Ksantelazma: Orta ve ileri yaşlarda sık görülen, sıklıkla üst veya alt medial kantusta yerleşen sarımsı papül ve plaklardır. Dislipidemi, tiroid fonksiyon bozukluğu ve diyabetes mellitus ile ilişkili olabilmektedir²⁶. Primer cerrahi eksizyon yapılabileceği gibi, triklorasetik asit ve CO₂ lazer ile de tedavi edilebilmektedir. Primer eksizyonda rekürrens oranı %40 iken, diğer yöntemlerde %60 olarak bildirilmiştir²⁴.

Periorbital benign lezyonların tanısında inspeksiyon, 10x-40x büyütme biyomikroskoplar ve 10x

büyütmeli dermatoskoplar genellikle yeterli gelmekle birlikte şüphede kalınan durumlarda mutlaka histopatolojik incelemeye başvurulmalıdır. Bu bölgedeki lezyonlarda kozmetik kaygılar, fonksiyonel hasar ve olası skar riski nedeniyle tedavi seçimi dikkatli yapılmalıdır.

Malign Periorbital Lezyonlar

Tüm kanserlerde erken tanı önemlidir ama periorbital malignitelerde orbita, sinüsler ve beyin gibi dokulara anatomik yakınlık ve tümörlerin invazyon potansiyeli nedeniyle klinisyenler bu bölgedeki lezyonlarda en kısa sürede ayırıcı tanı yapmalıdır. Kutanoz malignitelerin %5-10'u periorbital bölgede ortaya çıkar. Bu bölgedeki maligniteler herhangi bir yaşta ortaya çıkabilse de özellikle geriatrik yaş grubunda ve yoğun güneş maruziyeti olan deri tipi açık hastalarda risk daha yüksektir. Perioküler bölgede en sık bazal hücreli kanser (%80-92,2), takiben skuamöz hücreli kanser (%5-10) ve sebace karsinom (%1-5,5) görülür³⁰. Malign melanom ve Merkel hücreli tümör de geriatrik yaş grubunda ortaya çıkmasına rağmen tüm periorbital kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturan nadir tümörlerdir. Periorbital bölgede maligniteler en sık alt göz kapağında (%32-49) ve medial kantusta (%28-47) yerleşir³¹.

Bazal hücreli kanser (BHK)

En sık görülen perioküler malignitedir. Özellikle alt göz kapağı ve medial kantusta yerleşmeye eğilimlidir. Klinik olarak en sık pembe incimsi renkte, ortası ülseri papülonodüler lezyonlar şeklinde karşımıza çıkar. Dermoskopide klasik olarak arborizan ya da lineer vasküler yapılar, mavi ovoid cisimler, yoğun pembe ya da sarı renkler gözlenir³¹. Periorbital BHK'lerin çoğunluğu nodüler (%54-64) iken en nadir görüleni sklerozan (%1,8) tiptir³¹. BHK genel olarak yavaş seyirli bir tümör olmasına rağmen periorbital bölge de dahil olmak üzere yüzün orta hatında ve kulaklarda daha agresif seyretme ve yüksek rekürrens oranına sahip olma eğilimindedir³⁰.

Periorbital BHK için en iyi tedavi seçeneği Mohs mikroskopik cerrahisi (MMC)^{30,31} ya da 3-4 mm sınırla lokal eksizyondur³². MMC ile cerrahi sınırı negatif olan perioküler BHK'de tümörün lokalizasyonuna bağlı olarak %1,5-5,6 arasında değişen rekürrens oranı vardır³¹. En sık rekürrens medial kantus lezyonlarında gözlenir³¹. Nüks oranı rekürren tümörlerde (%6,5) primer tümörlere (%0,3) göre daha yüksektir³³. MMC maliyetli bulunmasına

rağmen bu sonuçlar ile özellikle riskli bölgelerde lezyonu olan hastalarda %99'a varan kür oranları nedeniyle en iyi tedavi seçeneğidir³¹. Kriyocerrahi, BHK gibi melanom dışı deri kanserlerinde en eski tedavi yöntemlerinden biridir ve %90'ın üzerinde kür oranları bildirilmiştir. Hızlı ve ucuz bir tedavi olmasına rağmen uygulayıcı bağımlıdır ve MMC gibi lezyon sınır kontrolü sağlanamaması gibi dezavantajları vardır. Standart tedavi prosedürü olmayıp cerrahiye uygun olmayan ya da cerrahiye kabul etmeyen, küçük ve yüzeysel lezyonlar ve seçilmiş medial kantus lezyonlarında uygulanabilir³⁰. Elektrodosikasyon ve küretaj ise kriyocerrahiden daha yüksek rekürrens oranlarına sahiptir ve diğer vücut bölgelerinde tercih edilmesine rağmen hem kozmetik hem de anatomik olarak periorbital BHK'de uygun bir seçenek değildir³⁰. Periokül BHK'de cerrahi dışı yöntemlerle ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Fotodinamik tedavi, topikal imiquimod, topikal 5-florourasil-salisilik asit kombinasyonu kullanılan olgu sunumlarına göre tedavi yanıtlarının iyi olduğu, rekürrens oranlarının düşük olduğu ve güvenli tedaviler oldukları bildirilmesine rağmen periokül bölgedeki melanom dışı deri kanserleri için ilk basamak tedavi seçenekleri arasında topikal tedaviler bulunmamaktadır^{30,31}. Periokül BHK'de yer alan tedavilerden radyoterapi sonrasında özellikle medial kantus lezyonlarındaki agresif seyrebilen nüksler nedeniyle radyoterapi; orbita invazyonu olan, cerrahiye kabul etmeyen ya da cerrahiye uygun olmayan hastalarda adjuvan tedavi olarak saklanmalıdır³⁰. Son yıllarda, lokal olarak ilerlemiş veya orbital metastaz yapmış hastalarda sonik hedgehog inhibitörü olan vismodegib tedavisinin neoadjuvan olarak eksizyon öncesi kullanımının orbital ekzenterasyon oranlarını azalttığı bildirilmiştir^{31,32}. Lokal olarak ilerlemiş ve metastatik periorbital ve orbital BHK'si olan ve vismodegib ile tedavi edilmiş 21 hastayla yapılan retrospektif bir çalışmada hastaların 10'unda (%47,6) tam yanıt, 10'unda (%47,6) kısmi yanıt elde edildiği ve 1'inde (%4,7) hastalığın stabil kaldığı bildirilmiş ve tedavinin kesilmesine de neden olabilecek şiddette, en sık görülen yan etkilerin alopesi, tat almada bozukluk, kas krampları ve anoreksi olduğu gözlenmiştir³⁴.

Uzun süredir olan, ihmal edilmiş, büyük boyutlara ulaşmış lezyonlar, morfeiform gibi agresif histolojik alt tipler, perinöral veya perivasküler invazyon yapan tümörler agresif seyretme eğilimindedir³⁰. Buna rağmen periorbital BHK'nin orbital invazyonu sık görülmez. Orbital kitle, şaşılık, oküler hareket kısıtlılığı, globun yer değiştirmesi ya da destrüksiyonu durumlarında orbital invazyondan şüphelenilmelidir.

Skumöz hücreli kanser (SHK)

Periorbital malign tümörlerden ikinci sıklıkta görülen SHK'de hastaların çoğunluğu 60 yaş ve üzerindedir³⁰. Tıpkı BHK gibi SHK de en sık alt göz kapağı ve medial kantusta ortaya çıkar ama BHK'den farklı olarak daha lokal invazif, destrüktif ve metastatik seyrebilmektedir. SHK periokül alan dışında konjunktiva ve korneayı da etkileyerek yaygın oküler malignite ile ortaya çıkabilir³¹. Klinik olarak en sık hiperkeratotik, skuamli, eritemli makül, papül veya plaklar şeklinde belirti verir³¹. SHK histolojik olarak şu şekilde sınıflandırılmaktadır³⁵; in situ hastalık (aktinik keratoz ve Bowen hastalığı), iyi diferansiye invazif hastalık (klasik tip, verrüköz vb) ve kötü diferansiye invazif hastalık (iğsi hücreli, adenoskuamöz vb). Muayene esnasında şüphe duyulan her lezyonda mutlaka histopatolojik incelemeye başvurulmalıdır. Tedavi seçimi ve prognozda önemli olduğu için patoloji raporunda histolojik varyanta ek olarak perinöral ve lenfovasküler invazyon mutlaka belirtilmelidir. Periorbital SHK'de perinöral invazyon %4-14 oranında, lenf nodu metastazı ise %1-2,4 sıklığında bildirilmiştir³⁰. Perinöral invazyon sonucu en sık etkilenen sinirler trigeminal sinir ve dalları iken, lenf nodu olarak en sık parotid ve preauriküler bölge etkilenmektedir³⁰. Bu yüzden rutin muayene sırasında özellikle lenf nodu muayenesi ihmal edilmemelidir.

Periokül SHK tedavisinde en ideal yöntem MMS'dir ve %98'e varan kür oranları bildirilmiştir³¹. Hastaların 5 yıllık takiplerinde ise nüks oranı %3,64 olarak saptanmıştır³¹. Sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi her hastaya rutin olarak önerilen bir prosedür değildir. Tümör invazyonu >4 mm, tümör boyutu >2 cm, rekürrent tümör ve perinöral invazyon varlığında SLN biyopsisi alınması önerilmektedir^{31,32}. Cerrahi istemeyen ya da cerrahi uygulanamayan hastalarda radyoterapi uygun bir tedavi seçeneğidir³². Özellikle histolojik olarak perinöral invazyon saptanan hastalarda cerrahi sonrası rekürrens oranları %50'den fazla olabildiği için postoperatif dönemde hastalara radyoterapi önerilmelidir³⁰. Kriyocerrahi ve topikal tedavilerin periorbital SHK'de kullanımları ile ilgili çalışmalar olgu sunumlarıyla sınırlı olup etkinlik ve nüks oranı konusunda net veriler mevcut değildir³⁰. SHK lezyonlarında epidermal büyüme faktör reseptör (epidermal growth factor receptors, EGFRs) düzeylerinin arttığı gösterilmiştir³². Bu yüzden setuksimab, erlotinib, gefitinib gibi EGFRs'yi hedef olarak inhibe eden ajanlar SHK tedavisinde özellikle cerrahi uygulanamayan hastalar için umut vadetmektedir^{30,31}.

Sebese bez karsinomu (SBK)

Perioküler malignitelerin %1-5,5'ini oluşturan SBK, çoğunlukla 6-8. dekatlarda ortaya çıkma eğiliminde olup kadınlarda biraz daha sık görülmektedir³⁰. Genellikle Meibomian bezlerinden, daha az sıklıkta ise Zeis bezlerinden kaynaklanmaktadır³⁰. SBK diğer melanom dışı kanserlerden farklı olarak, en sık Meibomian bezlerinin yoğun olduğu üst kapakta (%59-62,6) karşımıza çıkar³². Klinikte; göz kapaklarında tipik olarak ağrısız sarı renkli papülonodüler lezyonlar şeklinde karşımıza çıkar ve yıllarca tanısız olarak gözden kaçabilir ya da şalazyon gibi benign durumlardan ayırtedilemeyebilir. 60 yaş üzerinde, atipik şalazyon ya da kronik tek taraflı blefariti olan ve tedaviye dirençli hastalarda mutlaka biyopsi alınmalıdır³². Histolojik olarak birçok tümörle karışabildiği için (SHK, BHK, prostat kanseri, apendiks tümörleri vb) sıklıkla ilk biyopside yanlış tanı alma eğilimindedir ve bu yüzden multipl biyopsi ve özel boya (Sudan IV, epitelyal membran antijeni gibi) gereksinimi olabilmektedir³⁰. Etiyolojik korelasyon tam olarak saptanamasa da azımsanmayacak sayıda vakada Muir-Torre sendromu (MTS) ile ilişki gösterilmiştir. MTS; benign ve malign kutanöz sebese neoplazmlar, viseral ve hematolojik maligniteler ve multipl keratoakantom ile karakterize bir tablodur. Perioküler SBK lokal rekürrens (%11-30), uzak metastaz (%3-25) ve mortalite (%9-50) gibi durumlar nedeniyle agresif maligniteler arasındadır. En sık lokal lenf nodu, takiben karaciğer, akciğer, beyin ve kemik gibi organlara uzak metastaz yapar.

SBK için iyi tanımlanmış standart tedavi ve takip modalitesi mevcut değildir³². Diğer melanom dışı deri kanserleri gibi MMC ilk tedavi tercihidir. Belirgin orbital ve konjunktival tutulum olan hastalarda glob ekzenterasyonu gereklidir³⁰. Bazı olgu sunumlarında radyoterapi ile iyi yanıt alındığı bildirilse de SBK'nin radyoterapi dirençli olduğu kabul edilir³⁰.

Sonuç olarak, geriatrik yaş grubundaki çoğu periorbital dermatoz yaşam kalitesini ciddi anlamda bozmaktadır ve morbiditelere neden olmaktadır. Bu bölge güneş ve diğer çevresel faktörlere yoğun bir şekilde maruz kalmaktadır. Aynı zamanda anatomik olarak deri yapısı dar bir alandadır ve lakrimal sistem, orbita gibi dokulara yakın komşuluktur. Bu yüzden erken tanı ve tedavinin yanı sıra gerekli önlemlerin alınması konusunda oftalmologlar ve dermatologlar gereken adımları birlikte atmalıdır.

Kaynaklar

1. Rebora A. Periorbital lesions. *Clin Dermatol.* 2011 Mar-Apr;29(2):151-6.
2. Yalçın B, Tamer E, Toy GG, Oztas P, Hayran M, Alli N. The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. *Int J Dermatol.* 2006 Jun;45(6):672-6.
3. Grzybowski A, Grant-Kels JM. Skin and eye diseases: Part 1. *Clin Dermatol.* 2023 Jul-Aug;41:467-468.
4. Hine AM, Waldman RA, Grzybowski A, Grant-Kels JM. Allergic disorders of the eyelid. *Clin Dermatol.* 2023 Jul-Aug;41(4):476-480.
5. Warshaw EM, Voller LM, Maibach HI, Zug KA, et al. Eyelid dermatitis in patients referred for patch testing: Retrospective analysis of North American Contact Dermatitis Group data, 1994-2016. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Apr;84(4):953-964.
6. Gilissen L, De Decker L, Hulshagen T, Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by topical ophthalmic medications: Keep an eye on it! *Contact Dermatitis.* 2019 May;80(5):291-297.
7. Turkiewicz M, Shah A, Yang YW, Mangold A, Shen J. Allergic contact dermatitis of the eyelids: An interdisciplinary review. *Ocul Surf.* 2023 Apr;28:124-130.
8. Sowell J, Pena SM, Elewski BE. Seborrheic Dermatitis in Older Adults: Pathogenesis and Treatment Options. *Drugs Aging.* 2022 May;39(5):315-321.
9. Hessler-Waning M, Heinecke G. Diagnosis and Management of Common Inflammatory Skin Diseases in Older Adults. *Clin Geriatr Med.* 2024 Feb;40(1):11-23.
10. Wolf R, Orion E, Tüzün Y. Periorbital (eyelid) dermatides. *Clin Dermatol.* 2014 Jan-Feb;32(1):131-40.
11. Hashemi H, Pakzad R, Heydarian S, Aghamirsalim M, Asadollahi M, Yekta A, Khabazkhoob M. The prevalence of anterior blepharitis in an elderly population of Iran; The Tehran geriatric eye study. *Cont Lens Anterior Eye.* 2021 Dec;44(6):101429.
12. Duncan K, Jeng BH. Medical management of blepharitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015 Jul;26(4):289-94.
13. Bernardes TF, Bonfioli AA. Blepharitis. *Semin Ophthalmol.* 2010 May;25(3):79-83.
14. Pflugfelder SC, Karpecki PM, Perez VL. Treatment of blepharitis: recent clinical trials. *Ocul Surf.* 2014 Oct;12(4):273-84.
15. Johnson JL, Amzat R, Martin N. Herpes Zoster Ophthalmicus. *Prim Care.* 2015 Sep;42(3):285-303.
16. Shaikh S, Ta CN. Evaluation and management of herpes zoster ophthalmicus. *Am Fam Physician.* 2002 Nov 1;66(9):1723-30.
17. Marsh RJ, Cooper M. Ophthalmic herpes zoster. *Eye (Lond).* 1993;7 (Pt 3):350-70. doi: 10.1038/eye.1993.74.
18. Anastassopoulou C, Feros S, Medić S, Sifakas N, Boufidou F, Gioula G, Tsakris A. Vaccines for the Elderly and Vaccination Programs in Europe and the United States. *Vaccines (Basel).* 2024 May 22;12(6):566.
19. Di Pietro A, Facciola A, Visalli G. Herpes zoster vaccine: a protection for the elderly. *Ann Ig.* 2018 Jul-Aug;30(4 Suppl 1):23-27.
20. Liesegang TJ. Varicella zoster virus vaccines: effective, but concerns linger. *Can J Ophthalmol.* 2009 Aug;44(4):379-84.

21. Mutasim DF. Autoimmune bullous dermatoses in the elderly: diagnosis and management. *Drugs Aging*. 2003;20(9):663-81.
22. Broussard KC, Leung TG, Moradi A, Thorne JE, Fine JD. Autoimmune bullous diseases with skin and eye involvement: Cicatricial pemphigoid, pemphigus vulgaris, and pemphigus paraneoplastica. *Clin Dermatol*. 2016 Mar-Apr;34(2):205-13.
23. Feizi S, Roshandel D. Ocular Manifestations and Management of Autoimmune Bullous Diseases. *J Ophthalmic Vis Res*. 2019 Apr-Jun;14(2):195-210.
24. Stokkermans TJ, Preades M. Benign Eyelid Lesions. 2023 May 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
25. Banerjee P, Koka K, Alam MS, Subramanian N, Biswas J, Krishnakumar S, Mukherjee B. The spectrum and clinicopathological correlation of eyelid lesions: Twenty years' experience at a tertiary eye care center in South India. *Indian J Ophthalmol*. 2022 Jan;70(1):43-50.
26. Brown R, Fard S, Feng P, Kerr PE. Evaluation and management of benign tumors of the eye and eyelid. *Clin Dermatol*. 2024 Jul-Aug;42(4):343-350.
27. Yates B, Que SK, D'Souza L, Suchecki J, Finch JJ. Laser treatment of periocular skin conditions. *Clin Dermatol*. 2015 Mar-Apr;33(2):197-206.
28. Bragg KJ, Le PH, Le JK. Hordeolum (Archived). 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
29. Jordan GA, Beier K. Chalazion. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
30. Slutsky JB, Jones EC. Periocular cutaneous malignancies: a review of the literature. *Dermatol Surg*. 2012 Apr;38(4):552-69.
31. Hooper J, Shao K, Feng PW, Falcone M, Feng H. Periocular and ocular surface nonmelanoma skin cancer. *Clin Dermatol*. 2024 Jan-Feb;42(1):71-77.
32. Rana H, Stokkermans TJ, Purt B, Chou E. Malignant Eyelid Lesions. 2023 Aug 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
33. Sin CW, Barua A, Cook A. Recurrence rates of periocular basal cell carcinoma following Mohs micrographic surgery: a retrospective study. *Int J Dermatol*. 2016 Sep;55(9):1044-7.
34. Eiger-Moscovich M, Reich E, Tauber G, Berliner O, Priel A, Ben Simon G, Elkader AA, Yassur I. Efficacy of Vismodegib for the Treatment of Orbital and Advanced Periocular Basal Cell Carcinoma. *Am J Ophthalmol*. 2019 Nov;207:62-70.
35. Schmitz L, Kanitakis J. Histological classification of cutaneous squamous cell carcinomas with different severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Dec;33 Suppl 8:11-15.

Geriatrik Dermatolojinin Geleceği

Kaan Mert Özel, Serkan Yazıcı

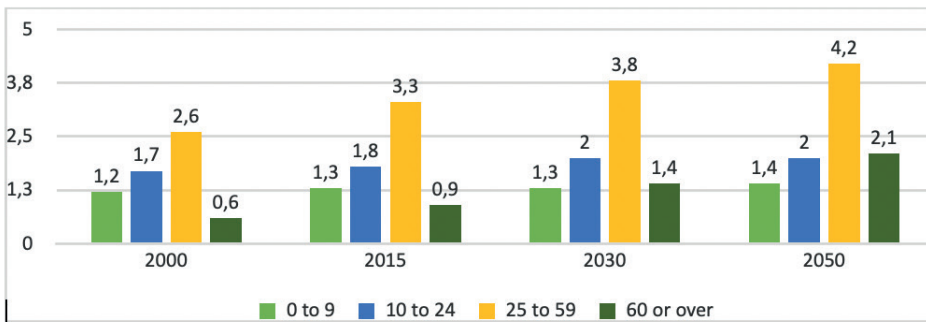
ÖZET

Tıbbi ve ekonomik ölçeklerdeki hızlı değişimlerle birlikte, mevcut nüfusun yaşlanması ve doğum oranlarındaki düşüş, birçok hizmet sektöründe derin değişimlere yol açmıştır. Bunlardan belki de en önemlisi, yaşlanan nüfusun ihtiyaçlarına göre uyarlanmış tıbbi bakım ve tedavi hizmetlerinin sağlanmasıdır. Tedavi yöntemlerinin evrimi, ilaçların giderek daha kişiselleştirilmiş ve titizlikle kullanılması ve genetik tedavilerin ortaya çıkması, geriatrik hastaların sağlık sonuçlarında kayda değer değişiklikler getirmiştir. Bu eğilimin devam ettiğini varsayarsak, tedavilerin kullanımının daha kolay olduğu, daha az etkileşime sahip olduğu ve şu anda reçete ettiklerimizden daha etkili olduğu bir gelecek öngörebiliriz. Sağlık sistemindeki her bir paydaşın bu tıbbi, ekonomik ve

psikososyal değişikliklere hızla uyum sağlama becerisi, bugün kullandığımız birçok tedaviyi temelden değiştirecek ve tamamen yeni bir gerçekliğe kapı açacaktır.

Yaşlanan Nüfus

Dünya nüfusunun özellikle 2.Dünya Savaşı sonrası hızla artması ve tıptaki gelişmelerin doğal bir sonucu olarak geriatrik nüfusun hızla artması önümüzdeki yıllar için mutlak gerçekliktir. Öyle ki 2030 yılında 1,4 milyar ve 2050 yılında 2,1 milyar kişinin 60 yaş ve üzerinde olması beklenmektedir. Bu sayının 2000 yılında sayısı 1,2 milyarı bulan 0-9 yaş grubunun 2050'de dahi 1,4 milyar kişiye yükseleceği düşünüldüğünde aslında geleceğimizin çocuklardan çok yaşlı nüfusta olduğu söylenebilir (Şekil 1).¹



Şekil 1. Yaş gruplarına göre dünya nüfusu, 2000, 2015, 2030 ve 2050.

Tablo 1. 1980, 2017 ve 2050 yılı projeksiyonlarında 60 yaş üstü yetişkinlerin oranının en yüksek olduğu ilk on ülke veya bölge.

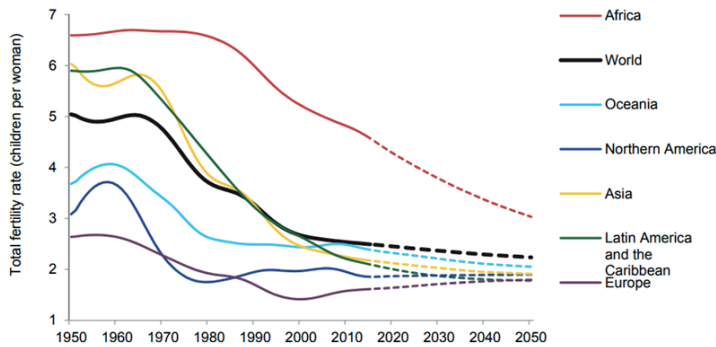
1980		2017		2050	
Ülke/Bölge	>60 yaş Nüfus (%)	Ülke/Bölge	>60 yaş Nüfus (%)	Ülke/Bölge	>60 yaş Nüfus (%)
İsveç	22.0	Japonya	33.4	Japonya	42.4
Norveç	20.2	İtalya	29.4	İspanya	41.9
Kanal Adaları	20.1	Almanya	28.0	Portekiz	41.7
Birleşik Krallık	20.0	Portekiz	27.9	Yunanistan	41.6
Danimarka	19.5	Finlandiya	27.8	Kore Cumhuriyeti	41.6
Almanya	19.3	Bulgaristan	27.7	Tayvan	41.3
Avusturya	19.0	Hırvatistan	26.8	Hong Kong	40.6
Belçika	18.4	Yunanistan	26.5	İtalya	40.3
İsviçre	18.2	Slovenya	26.3	Singapur	40.1
Lüksemburg	17.8	Letonya	26.2	Polonya	39.5

Özellikle de gelişmiş ülkelerde hızla azalan doğum ve ölüm oranları sebebiyle bu ülkelerdeki yaşlı nüfus şimdikiye göre çok daha belirgin olarak hissedilecektir (Tablo 1). Bu durumun yalnızca tıp doktorlarının sağlayacağı hizmetler açısından değil; bu kişilere sağlanması gereken servislerin ve bakımların da artacağı yönünden bu alanda çalışan birçok sektörün iş yükünü arttıracak ve çok daha fazla detaya hakim olunmasını gerektirecektir.²

Bu hızlı geriatrik nüfus artışı, hali hazırda bildiğimiz veya kabul ettiğimiz tıbbi veya tıbbi olmayan bazı doğruları da değiştirecektir. Bugüne kadar çocuk hasta bakımıyla ilgili biriktirdiğimiz bilgileri gelecekte daha az kullanacağımız; henüz çok da bilgi sahibi olmadığımız yaşlı hasta bakımına ait bilgileri daha çok kullanacağımız gerçektir. Yalnızca bilgi veya bakım yükünün yanında bir de bu durumun maddi çık-

ları da olacaktır. Hali hazırda 1.45 trilyon dolar olan market büyüklüğü 2032 yılında 2.88 trilyon dolara çıkacaktır. Tüm bunların yanında belki de en önemlisi geriatrik popülasyonun bakımı için gereken iş kolları birçok ülkede gelişmemiş durumdadır. Bu iş kollarının gelişmiş olduğu ülkelereyse sürekliliği sağlayabilecek genç nüfus oranı hızla azalmaktadır (Şekil-2).³ Tüm bu durumun sürdürülebilirliği açısından genç nüfus artışının da en az yaşlı nüfus artışı kadar olması gerektiği varsayılabilir olsa da hali hazırda dünyanın sürdürülebilir insan nüfusu sayısını çoktan aşmış olması bir diğer dilemdir. Yani kapsamlı bir bakışta birçok açıdan dünya nüfusunun yaşlanıyor oluşuna hazır olarak görülmemekteyiz.

Öte yandan nüfusun yalnızca 60 yaş üstünü aşması bir sorun değildir. 60 yaşından sonra kişilerin yaşaması beklenen süre de 2050 yılında 30 yılları



Data source: United Nations (2015). *World Population Prospects: The 2015 Revision*.

Şekil 2. Dünyanın değişen fertilitate oranları, 1950-2050.

bulacaktır.¹ Bu da demektir ki bu kişilere emekliliklerinden itibaren ortalama 20 yıl kadar bakım gerekebilecek bir süre olacak anlamına gelebilir. Tüm dünya için 28 yaşlarındaki uzman hekimin belli bir jenerasyon hasta grubuna 50'li yaşlarının sonlarına kadar bakabileceği anlamını taşır. Genç nüfusun azalacağı veya yerinde sayacağı düşünüldüğünde hekim nüfusu için de benzer çıkarım yapılabilir. Bu durumda hekim başına düşen geriatrik hasta sayısı sürekli artacaktır. Yalnızca hekimlik mesleği için değil; tüm meslek grupları için bu durum geçerlidir.

Deri Yaşlanması

Dermatolojik açıdan bakıldığında da durum farklı olmayacaktır. Fonksiyon olarak iç ve dış çevreleri birbirinden ayıran ve adeta bir zırh görevi gören deri de yaşlılıkta birçok açıdan farklılıklar gösterir. Deri yaşlanması bilinen haliyle iki şekilde meydana gelir; intrinsek ve ekstrinsek yaşlanma. İntrinsek yaşlanma spotan veya doğal yollarla olan kronolojik olarak yaşlanmadır. Ekstrinsek yaşlanma ise başta güneş ışığının meydana getirdiği değişikliklerle beraber diyet ve diğer çevresel faktörleri kapsar. Derideki yaşlanma sürecinin çok büyük bir bölümünün güneş ışınlarına bağlı olduğu da bilinmektedir.⁴

Yaşlanmayla beraber derinin bariyer fonksiyonu azalır, deri kalınlığı azalır; ki bu durum epidermal turnover'ın azalmasıyla ilişkilidir. Aynı zamanda deri mikro dolaşımındaki azalma bu epidermal atrofının gelişmesi sürecini hızlandırırken derinin immün sisteminin bölgeyi beslemesini de geriletir. Hidrasyonun ve lipidlerin azalması da cildin daha kuru ve saldırılara daha açık hale gelmesi sebep olur. Ayrıca D vitamini üretiminin de cilt üzerinden yapıldığı bilindiğinden düşme, osteoporoz ve kırık döngüleri açısından da risk artışı kaçınılmazdır.^{5,6}

Daha önceki bölümlerde de bahsedildiği gibi geriatrik popülasyonun deri hastalıklarıyla diğer hasta gruplarının deri hastalıkları arasında belirli farklılıklar bulunur. Çoğunlukla fungal enfeksiyonlar, kserosis, dermatitler ve malign deri tümörleri yaşlılıkta karşımıza çıkan dermatolojik hastalıklardır ve her birinin tedavisi kendi içinde ayrı bilgi birikimi gerektirir.⁷ Yaşlıların oral veya parenteral tedavilere dahi uyumunun zor olduğu düşünüldüğünde topikal tedavilerin uygulanabilirliği açısından ne denli problemler oluşacağı tahmin edilebilir. Özellikle de çoklu ilaç kullanımı olan yaşlılarda topikal tedavinin kendi yükü dışında oral tedaviler açısından dahi çok sayıda ilaç etkileşimine açık hale geldikleri görülür.

Dermatologların, yaşlı popülasyondaki cilt hastalıklarını erken tespit edip uygulanabilir veya sürdürülebilir tedavi yöntemlerini tercih etmeleri çok önemli olacaktır. Sağlıklı bir cildin ve yaşlanmanın sağlanabilmesi için tek yük dermatologlarda olmayıp hastanın kendisinin de bu durumda çokça sorumluluğu bulunur. Öyle ki güneş maruziyetinden kaçınılması, cildin düzenli olarak nemlendirilmesi, irritan ajanlardan uzak kalınması bu sorumluluklardan yalnızca bazılarıdır.⁸

Yeni Ufuklar

Geriatrik hastalarda birçok kez bahsedildiği üzere ilaç etkileşimleri ciddi problemleri beraberinde getirdiğinden yeni çıkan ajanlar dahil birçok ajanın kullanımı açısından çok daha dikkatli olunması gerekir. Örneğin daha önceleri psöriazis tedavisinde kullanımı öncelenen metotreksat, asitretin, siklosporin gibi ajanların yerini artık interlökin inhibitörleri almıştır. Bu ilaçların yan etkileri veya uzun vade güvenlilikleri açısından çıkarımda bulunmak için henüz çok erken olsa da kullanım kolaylıkları ve görece yan etkilerinin daha az olması sebepleriyle geriatrik hastalarda daha çok tercih edilir duruma gelmişlerdir. Yine de hem etkililik, hem advers etkiler hem de ilaç etkileşimleri açısından yeterli bilgi birikimimiz yoktur ve dikkatle kullanılmaları gerekir.⁹ Yakın gelecekte itibaren biyolojik ajanların kullanımı hızla artacağından bu ajanların birçoğunun immün sistem üzerinden etkilerini gösterdikleri bilindiğinden geriatrik hastalar üzerindeki etkilerinin çalışılması gerekir. Mevcut durumdaki bu gelişmeler yalnızca psöriazis alanıyla sınırlı olmayıp atopik dermatit gibi daha önceleri yalnızca topikal tedavilerin kullanımının öncelendiği veya ağır immünsüpresyon yoluyla semptomların baskılandığı hastalarda artık barisitinin, upadasitinin, abrositinin gibi JAK-inhibitörleriyle de semptomlar kolaylıkla kontrol altına alınmaktadır.^{10,11,12} Daha önceleri bu kontrolün sağlanabilmesi için günde 3-4 kez topikal tedavi kullanımı veya oral medikasyon kullanımı gerekirken artık bu kontrol için günde tek bir medikasyonun dahi yeterli olması özellikle tedavi uyumu açısından majör sorunlar yaşanan geriatrik hasta grubu açısından büyük bir kolaylık sağlamıştır. Dermatolojik gelişmelerin bu denli hızlı geliştiği ve değiştiği tıp dünyasında da bu tedavi kullanımlarının gelecekte çok daha kolay ve yan etkisiz olabileceği düşünülebilir.

Dermatolojik açıdan gelişmeler yalnızca tedavi alanında sınırlı değildir. Tamı koyma açısından da

artık yapay zekadan yardım alabilecek konuma gelmekteyiz. Özellikle 2020'li yılların başlarından itibaren hızlanan ve gündelik kullanıma giren yapay zeka gelişmeleri klinisyenlerin elini kolaylaştıran bir diğer gelişme olmuştur. Van Molle P. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yapay zeka ve dermatologların belli dermatolojik sorulara verdikleri cevaplara duydukları güveni ortalama olarak benzer bulmuşlardır.¹³ Bir diğer çalışma Rosello Jimenez D. ve ark. tarafından yapılmış olup bu çalışmada da yapay zekanın özellikle teorik/genel sorulara isabetli cevaplar verdiği ancak karmaşık hayat senaryolarına ait cevapları toparlamakta zorluk çektiğini gösterilmiştir.¹⁴

Yapay zekanın özellikle melanom ve nonmelanom deri kanerlerini tespit etmekte kullanımı giderek sıklıklaştırmıştır. Nasr-Esfahani ve ark. tarafından yapılan çalışmada tespit için kullanılan metodlarıyla 0,81 ve 0,80'lik sensitivite ve spesifisite oranları yakalanmıştır.¹⁵ Ayrıca Fujisawa ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada yapay zekanın deri kanserlerine tanı koymada en az dermatoloji uzmanları ve asistanları kadar başarılı olduklarını göstermiştir.¹⁶ Yapay zekanın dermatoloji alanında kullanımı yalnızca deri kanserinin tanısıyla sınırlı olmayıp atopik dermatit, psöriazis veya onikomikoz gibi birçok hastalığın tanısında kullanılabilir duruma gelmiştir.^{16,17,18}

Yapay zekanın bu başarısı ileride mobilizasyonu kısıtlı, sağlık kurumuna gidemeyen yaşlı bireylerin tanı tedavi süreçlerine yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Bu amaçla gerekli entegrasyonlar üzerine çalışmalar/düzenlemeler planlanmalıdır. Yeni tedaviler ve yapay zekanın yanında en az bu iki gelişme kadar önemli bir diğer gelişme de genetik tedavilerin hızla gelişiyor ve yaygınlaşıyor oluşudur. Gelecekte bu tedavilerin çok daha yaygın ve kişiye özel tasarlanacağı tahmin edilmektedir.

Geriatrik hastaların hekime fiziksek olarak ulaşmada zorluk çekmeleri, topikal tedavilere uyumlarının birçok sebebe bağlı olarak azalması, polifarmasi sebebiyle ilaç etkileşimine açık hale gelmeleri, hafıza sorunları veya depresyon sebebiyle tedavilerini aksatma eğilimlerinin her biri birlikte değerlendirildiğinde biyolojik ajanlar gibi haftalık veya aylık dozlarda enjektabl olarak uygulanabilen, genetik tedavilerle uzun süreli ilaç kullanımından kaçınılabilen veya 2-3 günde bir yara bakımı açısından değişmesi uygun olan topikal tedavilere uyumlarının geçmişte kullandığımız tedavilerden daha üstün olduğu görülebilir. Bu trendin gelecekte de devam edeceği tahmin edildiğinden muhtemelen geriatrik

dermatoloji açısından dermatologların elini güçlendirecek yeni aktörlerin sisteme dahil olacağını kestirebiliriz. Hem hastalar hem de hekimler açısından daha uyumlu, daha az yan etkili, daha kolay kullanılır tedavilerin gelecekte bizleri beklediğini tahmin etmekteyiz. Gelecekte biz dermatologların geriatrik hasta bakımında da önemli bir role sahip olacağı kesin olduğundan daha şimdiden bu alana yönelik çalışmalarımızı arttırmak ve bilgi birikimine sahip olmanın önemi açıktır.

Sonuç

Sonuç olarak, yaşlanan nüfus, özellikle dermatoloji alanında sağlık sistemi için hem zorluklar hem de fırsatlar sunmaktadır. Yaşlı hastaların sayısı artmaya devam ettikçe, uzmanlaşmış bakım ve yenilikçi tedavilere olan talep artacaktır. Tıp ve teknolojiye son gelişmelerden haberdar olarak ve bütünsel, hasta merkezli bir yaklaşım benimseyerek, sağlık hizmeti sağlayıcıları yaşlı nüfusun onur ve zarafetle yaşlanmak için ihtiyaç duyduğu bakımı almasını sağlamaya yardımcı olabilir.

Aslında bu bölümün son paragrafı bile yapay zeka tarafından oluşturuldu...

Kaynaklar

1. United Nations. World Population Ageing. URL www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf
2. United Nations. World population ageing report 2017. URL www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Report.pdf (last accessed 1 May 2018).
3. United Nations (2015). World Population Prospects: The 2015 Revision temel derma
5. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Characteristics of the aging skin. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2013....cr
6. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Structural characteristics of the aging skin: a review. *Cutan Ocul Toxicol* 2007.....cr
7. Katoh N, Tennstedt D, Abellan van Kan G, Saint-Aroman M, Loir A, Bacqueville D, Duprat L, Guiraud B, Bessou-Touya S, Duplan H. Gerontodermatology: the fragility of the epidermis in older adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Nov;32 Suppl 4:1-20. doi: 10.1111/jdv.15253. PMID: 30365203.
8. Tanei R, Hasegawa Y. Atopic dermatitis in older adults: a viewpoint from geriatric dermatology. *Geriatr Gerontol Int* 2016; 16: 75-86.....cr
9. Armanious M, Vender R. A Review of Drug-Drug Interactions for Biologic Drugs Used in the Treatment of Psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2021 Jan-Feb;25(1):38-44. doi: 10.1177/1203475420952423. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32870031.

10. Hoy SM. Baricitinib: A Review in Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2022 May;23(3):409-420. doi: 10.1007/s40257-022-00684-1. Epub 2022 May 3. Erratum in: *Am J Clin Dermatol*. 2022 Sep;23(5):747. doi: 10.1007/s40257-022-00717-9. PMID: 35503162; PMCID: PMC9061224.
11. Silverberg JI, Gooderham MJ, Paller AS, Deleuran M, Bunick CG, Gold LFS, Hijnen D, Calimlim BM, Lee WJ, Teixeira HD, Hu X, Zhang S, Yang Y, Grada A, Platt AM, Thaçi D. Early and Sustained Improvements in Symptoms and Quality of Life with Upadacitinib in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: 52-Week Results from Two Phase III Randomized Clinical Trials (Measure Up 1 and Measure Up 2). *Am J Clin Dermatol*. 2024 May;25(3):485-496. doi: 10.1007/s40257-024-00853-4. Epub 2024 Mar 25. PMID: 38528257; PMCID: PMC11070400.
12. Iznardo H, Roé E, Serra-Baldrich E, Puig L. Efficacy and Safety of JAK1 Inhibitor Abrocitinib in Atopic Dermatitis. *Pharmaceutics*. 2023 Jan 23;15(2):385. doi: 10.3390/pharmaceutics15020385. PMID: 36839707; PMCID: PMC9960033.
13. Van Molle P, Mylle S, Verbelen T, De Boom C, Vankeirsbilck B, Verhaeghe E, Dhoedt B, Brochez L. Dermatologist versus artificial intelligence confidence in dermoscopy diagnosis: Complementary information that may affect decision-making. *Exp Dermatol*. 2023 Oct;32(10):1744-1751. doi: 10.1111/exd.14892. Epub 2023 Aug 3. PMID: 37534916.
14. Rosselló-Jiménez D, Docampo S, Collado Y, Cuadra-Llopart L, Riba F, Llonch-Masriera M. Geriatrics and artificial intelligence in Spain (Ger-IA project): talking to ChatGPT, a nationwide survey. *Eur Geriatr Med*. 2024 Apr 14. doi: 10.1007/s41999-024-00970-7. Epub ahead of print. PMID: 38615289.
15. Nasr-Esfahani E, Samavi S, Karimi N, Sorousmehr SMR, Jafari MH, Ward K, et al. Melanoma detection by analysis of clinical images using convolutional neural network. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2016;2016:1373-6.
16. Huang K, Wu X, Li Y, Lv C, Yan Y, Wu Z, Zhang M, Huang W, Jiang Z, Hu K, Li M, Su J, Zhu W, Li F, Chen M, Chen J, Li Y, Zeng M, Zhu J, Cao D, Huang X, Huang L, Hu X, Chen Z, Kang J, Yuan L, Huang C, Guo R, Navarini A, Kuang Y, Chen X, Zhao S. Artificial Intelligence-Based Psoriasis Severity Assessment: Real-world Study and Application. *J Med Internet Res*. 2023 Mar 16;25:e44932. doi: 10.2196/44932. PMID: 36927843; PMCID: PMC10131673.
17. Gustafson E, Pacheco J, Wehbe F, Silverberg J, Thompson W. *A Machine learning algorithm for identifying atopic dermatitis in adults from electronic health records 2017 IEEE International Conference on Healthcare Informatics (ICHI) 2017:83-90*
18. Han SS, Park GH, Lim W, Kim MS, Na JI, Park I, et al. Deep neural networks show an equivalent and often superior performance to dermatologists in onychomycosis diagnosis: Automatic construction of onychomycosis datasets by region-based convolutional deep neural network. *PLoS One*. 2018;13:e0191493.

Geriatrik Dermatolojide Yapay Zekanın Yeri

Mustafa Tümtürk

Geriatrik dermatoloji, yaşlıların cilt sağlığıyla ilgilenen ve yaşlanma sürecinin cilt üzerindeki etkilerini inceleyen bir tıp dalıdır. Yaşlanan nüfus artmaya devam ettikçe geriatrik dermatoloji alanı giderek önem kazanmaktadır. Yaşlıların cilt sağlığı, yaşa bağlı değişikliklerin, kronik hastalıkların ve yaşam tarzı faktörlerinin etkisi nedeniyle sıklıkla karmaşıktır. Bu nedenle geriatri ile ilgilenen dermatologların yaşlılardaki cilt problemlerini doğru tespit edebilmeleri ve etkili tedavi planları geliştirebilmeleri çok önemlidir. Cilt kanseri, cilt hücrelerinin kontrolsüz büyümesi ve çoğalması sonucu ortaya çıkan ve ileri yaş gruplarında daha sık görülebilen bir kanser türüdür. Yapay zekanın bu iki alandaki uygulamaları, teşhis ve tedavi süreçlerini iyileştirme konusunda önemli bir potansiyele sahiptir¹.

Yapay zeka teknolojisinin geriatrik dermatoloji alanında kullanılması bu karmaşık cilt sorunlarının daha etkin yönetilmesini sağlayabilir. Yapay zeka, derin öğrenme ve makine öğrenimi gibi teknolojileri kullanarak büyük veri kümelerini analiz etme ve karmaşık kalıpları belirleme yeteneğine sahiptir. Bu özellikler sayesinde yapay zeka algoritmaları cilt lezyonlarını doktorlardan daha iyi tespit edebiliyor, sınıflandırabiliyor ve takip edebiliyor². Cilt kanserinin teşhisinde genellikle görsel muayene ve biyopsi gibi geleneksel yöntemler kullanılır. Ancak AI uygulamaları, cilt lezyonlarının görüntülerini analiz ederek cilt kanserinin erken teşhisi için büyük bir potansiyele sahiptir. Derin öğrenme

teknikleri ve görüntü tanıma algoritmaları, cilt kanserinin türünü ve evresini doğru bir şekilde belirleyerek tedavi sürecini daha verimli hale getirebilir¹. Özellikle cilt kanseri gibi ciddi hastalıkların erken teşhisinde gelecekte yapay zeka teknolojisinin rolü çok önemli olacağı düşünülmektedir. Yapay zeka ile desteklenen cilt tarama sistemleri, cilt lezyonlarını hızlı ve doğru bir şekilde değerlendirebilir ve potansiyel olarak tehlikeli olanları tespit edebilir. Böylece erken teşhis ve tedavi artırılarak cilt kanseri gibi hastalıklar önleniyor veya erken aşamada tedavi edilebiliyor. Yaşlılarda cilt sorunları sık görülür ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle yapay zeka teknolojisinin geriatrik dermatoloji alanında da kullanılması oldukça önemlidir². Yapay zeka, derin öğrenme ve makine öğrenimi gibi



teknolojileri kullanarak büyük veri kümelerini analiz edebilir ve karmaşık modelleri tanımlayabilir. Yapay zeka bu özellikleriyle geriatrik dermatoloji alanında birçok avantaj sunabilmektedir. Örneğin yapay zeka algoritmaları cilt lezyonlarını doktorlardan daha iyi tespit edip sınıflandırabiliyor. Böylece erken teşhis ve artan tedavi sayesinde cilt kanseri gibi ciddi hastalıkların önlenmesi veya erken dönemde tedavi edilmesi mümkün olabiliyor³.

Ayrıca yapay zeka teknolojileri yaşlılarda cilt sağlığına yönelik kişiselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasına yardımcı olabilir. Bireyin genetik yapısına, yaşam tarzına ve cilt tipine göre kişiye özel tedavi planları geliştirilerek daha etkili sonuçlar alınabilir. Ayrıca yapay zeka destekli teledermatoloji uygulamaları yaşlıların cilt sağlığına erişimini kolaylaştırabilir ve hızlı bir şekilde uzman görüşü almalarına olanak sağlayabilir⁴. Geriatrik dermatolojide yapay zeka teknolojisinin kullanılması sağlık hizmetlerini iyileştirebilir ve hasta memnuniyetini artırabilir. Ancak bu teknolojiler etik ve gizlilik hususları göz önünde bulundurularak kullanılmalıdır. Geriatrik dermatolojiye yönelik yapay zeka tabanlı uygulamaların geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması için hem sağlık profesyonellerinin hem de teknoloji uzmanlarının birlikte çalışması önemlidir⁴. Dolayısıyla geriatrik dermatoloji alanında yapay zeka teknolojisinin kullanılması yaşlıların cilt sağ-



lığının korunması ve iyileştirilmesi açısından büyük bir potansiyele sahiptir. Bu teknolojilerin etkin kullanımı yaşlılarda cilt sorunlarının erken teşhis ve tedavisini kolaylaştırabilir, sağlık bakım kalitesini iyileştirebilir ve yaşam kalitesini iyileştirebilir⁵. Ayrıca yapay zeka teknolojileri yaşlılarda cilt sağlığına yönelik kişiselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasına yardımcı olabilir. Kişinin genetik yapısı, yaşam tarzı, cilt tipi ve diğer kişisel faktörler dikkate alınarak kişiye özel tedavi planları oluşturulabilmektedir. Bu sayede tedavinin etkinliği artırılabilir ve yan etkiler azaltılabilir¹.

Yapay zeka ile uzaktan dermatoloji uygulamaları, yaşlıların cilt sağlığına erişimini de kolaylaştırabilir ve hızlı bir şekilde uzman görüşü alabilmelerine olanak sağlayabilir. Bu sayede yaşlılar cilt sorunlarına yönelik hızlı ve etkili destek alırlar¹.



Ancak yapay zeka teknolojisinin geriatrik dermatoloji alanında kullanılması zorlukları da beraberinde getirebiliyor. Özellikle bu teknolojilerin bilgi güvenliği, etik konular ve hasta mahremiyeti gibi konular dikkate alınarak geliştirilmesi ve uygulanması gerekmektedir. Yapay zeka destekli geriatrik dermatoloji uygulamalarının geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması için sağlık profesyonelleri, teknoloji uzmanları ve etik uzmanları birlikte çalışmalıdır⁵. Dolayısıyla geriatrik dermatoloji alanında yapay zeka teknolojisinin kullanılması, yaşlıların cilt sağlığının korunması ve iyileştirilmesi açısından büyük bir potansiyele sahiptir. Bu teknolojilerin etkin kullanımı yaşlılarda cilt sorunlarının erken teşhis ve tedavisini kolaylaştırabilir, sağlık hizmetlerini geliştirebilir ve yaşam kalitesini artırabilir. Bu nedenle yapay zeka teknolojisinin geriatrik dermatoloji alanında daha fazla araştırılması ve uygulanması gerekmektedir. Bu nedenle geriatrik dermatoloji ve cilt kanserleri alanında yapay zeka uygulamaları, örneğin hastalıkların erken teşhisinde, tedavi planlarının kişiselleştirilmesinde ve hasta bakımının iyileştirilmesinde

önemli bir rol oynayabilir. Bu alandaki araştırmaların teşvik edilmesi, yaşlıların sağlık durumunun iyileştirilmesi ve cilt kanserinin etkin tedavisinin sağlanması açısından büyük bir potansiyele sahiptir^{3,6}.

Kaynaklar

1. MERT, Ö., & ÖZGEN, F. P. (2022). Nonmelanom Deri Kanserlerinde Yapay Zekâ. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji-Special Topics*, 15(2), 32-33.
2. DEMİR, F. (2021). Derin öğrenme tabanlı yaklaşımla kötü huylu deri kanserinin dermatoskopik görüntülerden saptanması. *Fırat Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 33(2), 617-624.
3. DEMİRBAŞ, A., EKER, H., & ELMAS, Ö. F. (2022). Dermatolojide Yapay Zekânın Geleceği. *Türkiye Klinikleri Dermatology-Special Topics*, 15(2), 91-94.
4. Bilgiç, B. (2021, June). Comparison of breast cancer and skin cancer diagnoses using deep learning method. In *2021 29th signal processing and communications applications conference (SIU)* (pp. 1-4). IEEE.
5. Ertekin, S. S. Teledermatoloji.
6. Yalcin, H. (2015). Çeşitli Özelliklerle Kötü Huylu Melanom Karakterizasyonu Characterization of Melanomas Using a Variety of Features.



Türk Dermatoloji Derneği Yayınları No:11

Sedat Simavi Sokak No: 42-3, Çankaya Ankara
Tel: 0312 441 30 63 Faks: 0312 441 30 44
e-posta: sekreteryay@turkdermatoloji.org.tr
www.turkdermatoloji.org.tr