



Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

- Erişkin Dermatoloji Hastalarının Aşılması
Vaccinations in Adult Dermatology Patients
Sevtap Velipaşaoğlu ve Özlem Dicle
- El Egzamasında Deri Testleri
Skin Tests in Hand Eczema
Bilge Fettahlıoğlu Karaman ve ark.
- Malign Melanoma Moleküler Yaklaşım
Molecular Approach to Malignant Melanoma
Irem Doğan Turaçlı
- Granüloma Annülaré
Granuloma Annulare
Ayşegül Polat ve Gülbahar Saraç
- Skabies ve Dermoskopi: Tanı Artık Daha Kolay!
Scabies and Dermoscopy: Diagnosis is Easier Now!
Mehmet Ali Koyuncu ve ark.



Cilt - Vol.: 11 Sayı - Issue: 4 Aralık-December 2017

Türk Dermatoloji Derneği'nin yayın organıdır
Official journal of the Turkish Society of Dermatology



www.turkdermatolojidergisi.com

4



Değerli Meslektaşlarım,

Türk Dermatoloji Dergisi, Emerging Sources Citation Index’te yayınlanmaya başlamıştır.

Derneğimizin Bilimsel Yayın Organı olan Türk Dermatoloji Dergisi, Thomson Reuters® Web of Science® bünyesinde yeni oluşturulan Emerging Sources Citation Index’ine girmiştir. SCI, AHCI, SSCI ve SCI-Expanded gibi sistemlerden farklı bir indeks sistemine sahip olan “Emerging Sources Citation Index”, bu kapsam içerisinde indekslenen dergilerdeki makalelerin taranabilmesi ve bu makalelere WoS kapsamı içerisinde alınan atıfların takip edilebilmesi imkanını sunmaktadır. ESCI kapsamına yüksek kalitede, peer-review yayın yapan, bölgesel veya uluslararası güncel ve yeni bilimsel katkılar sağlayan dergiler alınmaktadır. Dergimiz böylece WoS taramalarında ESCI kapsamında görünür hale gelmiştir.

Bilgilerinize sunarız.

Editör
Soner Uzun



Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

Sahibi ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Ertan Yılmaz

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Editör

Soner Uzun

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye *ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-7059-5474*

Editör Yardımcıları

Tamer İrfan Kaya

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye *ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-6821-7199*

Murat Durdu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Adana, Türkiye *ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-1247-3932*

Editörler Kurulu

Adem Köşlü

İstanbul, Türkiye

Afet Akdağ Köse

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

Ahmet Akar

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ahmet Metin

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Ali Haydar Parlak

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Ali Karakuzu

Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Alparslan Acar

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Asena Çiğdem Doğramacı

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Aylin Türel Ermertcan

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Ayşe Anıl Karabulut

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Ayşe Kavak

Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ayşe Şebnem Özkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Ayşe Tülin Güleç

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ayşen Karaduman

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ayten Ferahbaş

Özel Medipol Koşuyolu Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Berna Şanlı

Denizli, Türkiye

Bilal Doğan

Haydarpaşa Sultan Abdülhamid Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye

Can Baykal

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

Cengizhan Erdem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Deniz Seçkin

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Deniz Yücelten

Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ekin Bozkurt Şavk

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Emel Bülbül Başkan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Emel Fetil

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Emine Derviş

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Erkan Alpsoy

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji ve Veneroloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Fezal Özdemir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Gonca Elçin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Göksun Karaman

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Gülüz İkizoğlu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Güneş Aksoy

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye

Hamdi Özcan

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Hatice Erdi Şanlı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Hilmi Cevdet Altınayaz

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Konya, Türkiye



Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

Işıl İnanır

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

İdil Ünal

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

İkbal Esen Aydıngöz

Acıbadem Kozyatağı Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İlgen Ertam

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

İlknur Kıvanç Altunay

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye

Kıymet Baz

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

M. Cem Mat

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

M. Teoman Erdem

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

Mehmet Harman

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Mehmet Salih Gürel

Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Melih Akyol

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Nahide Onsun

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Necmettin Akdeniz

Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Nihal Kundakçı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Nilgün Bilen

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Nilgün Şentürk

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Nilsel İlter

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Oktay Taşkapın

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

Osman Köse

Ankara, Türkiye

Özgür Emek Kocatürk Göncü

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özlem Dicle

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Perihan Öztürk

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Rafet Koca

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Rebiay Apaydın Kıran

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Refika Ferda Artüz

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Rıfkiye Küçükkoğlu

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

Sedef Şahin

Acıbadem Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Seher Bostancı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Selda Pelin Kartal

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

Serap Utaş

Acıbadem Fulya Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Sevgi Bahadır

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Şebnem Aktan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Şevki Özdemir

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Şükrü Balevi

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Konya, Türkiye

Tülin Ergun

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

Vahide Baysal Akkaya

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Isparta, Türkiye

Varol Aksungur

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Yalçın Tüzün

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

Zerrin Öğretmen

Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye



Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

📍 Danışma Kurulu

Esra Özsoy Adışen

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Fatma Şule Afşar

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Afet Akdağ Köse

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

Necmettin Akdeniz

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Sedat Akdeniz

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Şebnem Aktan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Akın Aktaş

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Melih Akyol

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Erkan Alpsoy

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Ercan Arca

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özer Arıcan

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Refika Ferda Artüz

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye

Mustafa Atasoy

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

Didem Didar Altınır Balcı

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Can Baykal

İstanbul, Türkiye

Dilek Bayramgürler

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Vahide Baysal Akkaya

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Kıymet Baz

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Cemal Bilaç

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Nilgün Bilen

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Murat Borlu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Seher Bostancı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Emel Bülbül Başkan

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Filiz Canpolat

Dişkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Can Ceylan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Ömer Çalka

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Emine Derviş

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özlem Dicle

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Bilal Doğan

Haydarpaşa Sultan Abdülhamid Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye

Asena Çiğdem Doğramacı

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Murat Durdu

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Adana, Türkiye

Recep Dursun

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Konya, Türkiye

Gonca Elçin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Burhan Engin

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

Zülal Erbağcı

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Gönül Ergenekon

Florence Nightingale Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Şeniz Ergin

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Gül Erkin

Güven Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

İlgen Ertam

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Sibel Ersoy Evans

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye



Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

Ayten Ferahbaş

Özel Medipol Koşuyolu Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Gülsüm Gençoğlan

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Nadir Göksüğü

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Canan Görpelioğlu

Ankara, Türkiye

Ülker Gül

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye

A. Tülin Güleç

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Müge Güler Özden

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Sühan Günüşti

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Ali Tahsin Güneş

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Emel Güngör

Liv Hospital, Dermatoloji ve Veronoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mehmet Salih Gürel

Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mehmet Harman

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Güliz İkizoğlu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Turna İlknur

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Nida Kaçar Gelincik

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Göknur Kalkan

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yelda Kapıcıoğlu

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Ayşe Anıl Karabulut

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Şemsettin Karaca

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Ayşe Serap Karadağ

Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ayşen Karaduman

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Göksun Karaman

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Selda Pelin Kartal

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

Ayşe Kavak

Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tamer İrfan Kaya

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Yeşim Kaymak

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Rebiay Apaydın Kıran

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

İlknur Kıvanç Altunay

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özgür Emek Kocatürk Göncü

Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Pelin Koçyiğit

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ayşın Köktürk

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Rıfkiye Küçükkoğlu

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

Ayşe Tülin Mansur

Ahu Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Marmaris, Türkiye

Evren Odyakmaz Demirsoy

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Yasemin Oram

Amerikan Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Hamdi Özcan

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Fezal Özdemir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Mustafa Özdemir

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

Esen Özkaya

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

Günseli Öztürk

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye



Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

Perihan Öztürk

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Serap Öztürkcan

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Pınar Özüğuz

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Afyon, Türkiye

Ali Haydar Parlak

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Deniz Seçkin

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dilek Seçkin

Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özlem Su

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Mustafa Turhan Şahin

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Sedef Şahin

Acıbadem Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Berna Şanlı

Denizli, Türkiye

Sezai Şaşmaz

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ekin Bozkurt Şavk

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Neslihan Şendur

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Nilgün Şentürk

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Emine Tamer

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Oktay Taşkapan

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

Aylin Türel Ermertcan

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Ümit Türsen

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Yalçın Tüzün

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

Meltem Uslu

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Serap Utaş

Acıbadem Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Soner Uzun

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Mualla Uzun Polat

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

İdil Ünal

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Başak Yalçın

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye

Şahin Yazar

Şelale Tıp Merkezi, Antalya, Türkiye

Ayça Cordan Yazıcı

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Ertan Yılmaz

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Biyoistatistik Danışmanı

Mehmet Orman

İzmir, Türkiye



Yayıncı/Publisher

Erkan Mor

Yayın Yönetmeni/Publication Director

Nesrin Çolak

Web Koordinatörleri/Web Coordinators

Soner Yıldırım

Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department

Ayda Alaca

Çiğdem Birinci

Araştırma&Geliştirme/Research&Development

Denis Slepstov

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators

Eda Kolkuska

Hatice Balta

Lütfiye Ayhan İrtem

Melis Kuru

Zeynep Altındağ

Proje Asistanları/Project Assistants

Esra Semerci

Günay Selimoğlu

Sedanur Sert

Mali İşler Koordinatörü/Finance Coordinator

Sevinç Çakmak

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1

34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25 Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

Basım Yeri/Printing at: Creative Basım Limited Şirketi

Litros Yolu 2. Matbaacılar Sitesi ZD1 Topkapı, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 709 75 25

Basım Tarihi/Printing Date: Aralık 2017/December 2017

ISSN: 1307-7635 E-ISSN: 1308-5255

Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.

International scientific journal published quarterly.



Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

HAKKIMIZDA

Türk Dermatoloji Dergisi, Türk Dermatoloji Derneği'nin bilimsel içerikli resmi yayın organıdır; Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 4 sayı yayınlanmaktadır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce olan, bağımsız ve önyargısız hakemlik (peer-review) ilkelerine dayanan açık erişimli bir dergidir.

Türk Dermatoloji Dergisi'nin hedef kitlesi dermatologlardır. Türk Dermatoloji Dergisi'nde, bilimsel açıdan yüksek nitelikli araştırma makalelerinin yanı sıra, derleme, editör görüşü, editöre mektup ve olgu sunumlarını da kabul edilmektedir.

Yayın politikaları "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2016, <http://www.icmje.org/>) temel alınarak hazırlanmıştır.

Türk Dermatoloji Dergisi; Web of Science-Emerging Sources Citation Index (ESCI), EMBASE, Scopus, CINAHL, Gale/Cengage Learning, EBSCO, Directory of Open Access Journals (DOAJ), ProQuest, Index Copernicus, British Library, Tübitak/ULakbim TR Dizin, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenmektedir.

Açık Erişim Politikası

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

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

Türk Dermatoloji Dergisi, dernek üyelerimize ücretsiz olarak dağıtılmaktadır. Tüm makalelerin içerik, özet ve tam metinlerine www.turkdermatolojidergisi.com adresinden ulaşılabilir.

Baskı İzinleri

CC BY-NC-ND lisansı altında yayınlanan materyalin ticari amaçlı kullanımı (satış vb.) için, telif hakkı sahibi ve yazar haklarının korunması için izin gereklidir. Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.

Editör: Prof. Dr. Soner Uzun

Adres: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

E-posta: sonuzun@hotmail.com

Yazarlara Bilgi

Yazarlara bilgi kısmına, dergi sayfalarından ve www.turkdermatolojidergisi.com adresinden ulaşılabilir.

Materyal Sorumluluk Reddi

Türk Dermatoloji Dergisi'nde yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazar(lar)ın görüşüdür ve editör, editöryel kurul ya da yayıncının görüşü değildir; Türk Dermatoloji Derneği, editör, editöryel kurul ve yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1, 34093 İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25 **Faks:** +90 212 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr

Dergimizde acid-free kağıt kullanılmaktadır.



Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

ABOUT US

Turkish Journal of Dermatology, is the official scientific publishing of the Turkish Society of Dermatology; it is published every three months, in March, June, September and December. It is a periodical open access journal published in Turkish and English and follows the rules of independent and unprejudiced peer review.

The target audience of the Turkish Journal of Dermatology, is dermatologists. In addition to high quality research articles, Turkish Journal of Dermatology, includes reviews, editor view, letter to the editor and case reports.

The editorial policies are based on the "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" by the International Committee of Medical Journal Editors (2016, archived at <http://www.icmje.org/>) rules.

Turkish Journal of Dermatology is indexed in Web of Science-Emerging Sources Citation Index (ESCI), EMBASE, Scopus, CINAHL, Gale/Cengage Learning, EBSCO, Directory of Open Access Journals (DOAJ), ProQuest, Index Copernicus, British Library, Tübitak/Ulakbim TR Index, Turk Medline and Türkiye Citation Index.

Open Access Policy

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

Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>

By "open access" to [peer-reviewed research literature], we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

Turkish Journal of Dermatology, is distributed free of charge to the members of the society. All content, summary and complete texts of the articles can be reached at: www.turkdermatolojidergisi.com

Reprinting Permissions

Permission, required for use any published under CC BY-NC-ND license with commercial purposes (selling, etc.) to protect copyright owner and author rights, may be obtained from the Editorial Office:

Editor: Prof. Dr. Soner Uzun

Address: Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Antalya, Turkey

E-mail: sonuzun@hotmail.com

Instructions for Authors

You can access the information for authors section from the pages of the journal and from www.turkdermatolojidergisi.com

Rejection of Material Liability

All views and reports presented in the Turkish Journal of Dermatology, are the views of their respective authors and are not the views of neither the Editor nor the publisher; The Turkish Society of Dermatology, Editor, editorial board and the publisher assume no responsibility for these articles.

Publisher Corresponding Address

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1, 34093 İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 621 99 25 **Fax:** +90 212 621 99 27

E-mail: info@galenos.com.tr

Acid-free paper is utilized for the production of our periodical.



Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

YAZARLARA BİLGİ

Türk Dermatoloji Dergisi, Türk Dermatoloji Derneği'nin süreli yayın organıdır ve yılda 4 sayı olarak yayınlanır. Tüm meslektaşlarımıza açık olan Türk Dermatoloji Dergisi, kendi alanındaki bilimsel gelişmeleri aktarmak amacıyla, deri ve zührevi hastalıklar ile ilgili klinik, epidemiyolojik ve deneysel araştırmaları, derleme yazıları, ilginç olgu sunumlarını, "tanınız nedir?" şeklindeki olgu sunumlarını, klinik ve pratik uygulamalara ilişkin yazıları, editöre mektupları ve editör yorumlarını yayınlar. Yazıların dergide yayınlanmak üzere kabul edilmesi için; orijinal, "kaynak" olarak kullanılma şansının yüksek ve bilimsel olarak üst düzeyde olması ön koşuldur.

Türk Dermatoloji Derneği tarafından düzenlenen bilimsel toplantılarda sunulan bildiriler veya toplantı konuşmaları ek sayılar şeklinde yayınlanabilir. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Türkçe yazıların Türk Dil Kurumu Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir.

Türk Dermatoloji Dergisi'nin kısa adı "Turk J Dermatol"dur. Uluslararası indekslerde ve veritabanında, derginin adı Turkish Journal of Dermatology, İngilizce kısaltmasıyla; Turk J Dermatol olarak kaydedilmiştir, kaynaklarda kullanılırken bu şekilde belirtilmelidir. Deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için ilgili uluslararası anlaşmalara uygun (Helsinki Declaration of 1964, revised 2013 -<http://www.vma.net/e/policy/b3.htm>, "Guide for the care and use of laboratory animals - www.nap.edu/catalog/5140.html) etik komisyon raporu gerekmektedir. Araştırma makalelerinde etik onay belgesi (etik onay numarası ile birlikte), olgu sunumlarında bilgilendirilmiş onam formu istenir. Etik kurul onayı ve "bilgilendirilmiş gönüllü onam formu" alındığı araştırmanın "Gereç ve Yöntem" bölümünde belirtilmelidir.

Tüm otörler bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-gereç firmalarının yapıldığı makalenin tam metin dosyasının sonunda kaynaklardan önce dipnot olarak bildirilmelidir.

Makalelerin formatı "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (<http://www.icmje.org/>)" kurallarına göre düzenlenmelidir.

Türk Dermatoloji Dergisi makale başvuru ücreti ve ya makale işlem ücreti uygulamamaktadır.

Yayınlanmak üzere gönderilen yazılar başka yerde yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olmalıdır. Makaledeki tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır. Daha önce bilimsel toplantılarda sunulmuş ve kongre kitaplarında 200 kelimeyi geçmeyen özet bildirileri basılmış çalışmalar, sunulduğu bilimsel toplantı belirtilmek koşulu ile değerlendirmeye alınır. Dergiyeye gönderilen yazılara telif hakkı ödenmez ve yazar yazının tüm yayın haklarının, Türk Dermatoloji Derneği'ne ait olduğunu kabul eder. Yayınlanan yazıların bilimsel ve hukuksal sorumluluğu yazarlara aittir. Yayına kabul edilen

yazılar için yazarlar, Türkçe ve İngilizce açısından olduğu gibi, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile düzeltmelerin editörlerce yapılmasını kabul etmiş sayılır.

Türk Dermatoloji Dergisi çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli yayın bir organıdır. Hakemler, yazının konusuyla ilgili uluslararası literatürde yayınları ve atıfları olan bağımsız uzmanlar arasından seçilmektedir. Editör, yayın kurallarına uymayan yazıları yayınlamamak veya düzeltmek üzere yazarına geri göndermek ya da biçim olarak yeniden düzenlemek yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, en az 2 danışman tarafından değerlendirildikten sonra yayın kurulu kararı ile yayınlanır. Gerektiğinde üçüncü bir danışmana gönderilebilir.

Dergiyeye yayımlanmak üzere gönderilen tüm yazılar 'iThenticate' programı ile taranarak intihal kontrolünden geçmektedir. İntihal taraması sonucuna göre yazılar red ya da iade edilebilir.

Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla ilgili durumları açıklamalıdır.

İncelemeye sunulan araştırmada olası bir bilimsel hata, etik ihlal şüphesi veya iddiasıyla karşılaşırsa, bu dergi verilen yazıyı destek kuruluşların veya diğer yetkililerin soruşturmasına sunma hakkını saklı tutar. Bu dergi sorunun düzgün biçimde takip edilmesi sorumluluğunu kabul eder ancak gerçek soruşturmayı veya hatalar hakkında karar verme yetkisini üstlenmez.

Yazım Kuralları

Yazılar sadece çevrim-içi olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderebilmesi için Journal Agent web sayfasına (<http://www.journalagent.com/jpr/?plng=eng>) kayıt olup, şifre alması gerekmektedir. Bu sistem çevrim-içi yazı gönderilmesine ve değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

Makale gönderimi yapılırken sorumlu yazarın ORCID (Open Researcher ve Contributor ID) numarası belirtilmelidir. <http://orcid.org> adresinden ücretsiz olarak kayıt oluşturabilir.

Yayın Politikası ve Makale Yazım Kuralları aşağıda belirtilen maddeler "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2016, <http://www.icmje.org/>) temel alınarak hazırlanmıştır.

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

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

Sistematik derleme ve meta-analizlerin raporlamaları için; PRISMA (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting

Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

YAZARLARA BİLGİ

Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097 (<http://www.prisma-statement.org/>).

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

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

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

Gönderilen yazıların hemen işleme konabilmesi için, mutlaka aşağıda belirtilen yazım kurallarına uygun olması gereklidir:

a. Yazılar çift aralıklı ve 12 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 3 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Sayfa numaraları her sayfanın sağ alt köşesinde yer almalıdır.

b. Kullanılan kısaltmalar yazı içerisinde ilk geçtikleri yerde, parantez içinde, açık olarak yazılmalı, özel kısaltmalar yapılmamalıdır. Yazı içindeki 1-10 arası sayısal veriler yazıyla, 10 ve üstü rakamla belirtilmelidir. Ancak, yanında tanımlayıcı bir takısı olan 1-10 arası sayılarla, cümle başındaki rakamlar yazıyla yazılmalıdır. Şekil ve tablolar metin içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Tabloların yazıları üste, şekillerinki alta yazılmalıdır. Araştırma makaleleri ve derlemeler metin, şekil, tablo, kaynaklar dahil 10, kısa bildiriler ve olgu sunumları 5 sayfayı geçmemelidir.

c. Yazılar aşağıda belirtilen düzene uygun şekilde hazırlanmalıdır:

Orijinal Araştırmalar

Şu şekilde düzenlenmelidir:

Kapak sayfası: Birinci sayfadır ve ayrı düzenlenir. Yazarların tam ve açık isimleri, son aldıkları akademik unvanlar ile 50 karakteri geçmeyecek şekilde yazının başlığı yazılır. Yazarların ilgili oldukları kurum, bölüm ve şehir sıra ile bildirilir. Birden fazla yerde yapılan çalışmalar sembollerle açıklanır. Bu sayfanın altına yazıya yetkili, düzeltmeleri yapacak yazarın açık adı, posta ve e-posta adresleri, telefon ve faks numaraları yazılır. Ayrıca çalışma bilimsel toplantıda önceden bildirilen koşullarda tebliğ edildi ya da özeti yayınlandı ise açıklama yapılır.

Bölümlü özet (Türkçe): Kelime sayısı 200'ü geçmemelidir. Bu özet Amaç, Yöntem, Bulgular ve Sonuç şeklinde alt başlıklarla düzenlenir. NLM MeSH terimleri ile uyumlu 6 tane anahtar kelime bölümlü özeti altında verilmelidir.

Bölümlü özet (İngilizce): Yukarıdaki sayfelerin kurallarına uymak koşulu ile hazırlanan İngilizce özetdir. İngilizce anahtar kelimeler Tıp Konuları Başlıkları'na (Medical Subject Headings: MeSH) uygun olarak verilmelidir.

Tıp Konuları Başlıkları'nı (MeSH) aramak için şu internet adresine başvurulabilir: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Metin: Giriş, Yöntemler, Bulgular, Tartışma, Çalışmanın kısıtlılıkları ile Sonuçlar kısımlarını içermelidir. Bu son kısımda üretilen bilgiden hekimin ve hastasının nasıl yararlanacağı, çıkarılan olumlu ya da olumsuz sonucun mevcut bilgilere etkisi kısaca yazılmalıdır. Metnin özellikle tartışma kısmının alt başlıklara bölünmesi yararlı olabilir. Farmasötik ürünler jenerik veya ticari isimleriyle belirtilmelidir (jenerik isimler yeğlenir). Ticari isimler büyük harfle yazılmalı, firma ve firma şehri ürün adından hemen sonra parantezde belirtilmelidir. Teşekkür yazılacak ise, bilimsel katkı dışında araştırmacının yürütülmesine önemli katkıda bulunanlarla, yazının son şeklinin verilmesine yardım edenlerden bahsedilir. Bunu, kaynaklar, tablo ve şekiller izlemelidir. Tablo ve şekiller metin sonunda yer almalıdır. Her tablo ayrı bir sayfada çift aralıklı olarak yazılmalı ve metin içerisindeki dizine göre Arabik rakamlarla numaralandırılır. Tablo içeriğinin kısa tanımı başlık olarak tablonun üstüne yazılmalıdır.

Şekiller: Her yazı için en çok 6 adet kabul edilir. Metinde geçtiği sıraya göre Arabik rakamlarla numaralanmalıdır. Mikroskopik fotoğraflarda kullanılan boya, büyütme ölçütleri, şekil içerisinde uzunluk birimi (internal scale bar) belirtilmeli ve patolojik piyeslerde santimetrik şablon eklenmelidir. Hasta fotoğraflarında etik değerler korunmalıdır. Gerek histolojik gerek klinik fotoğraflar dijital ortamda yollanmalı ve basım için uygun netlikte olmalıdır. Şekiller, metin içerisinde kullanılacakları yerlere parantez içerisinde şekil numarasıyla belirtilmeli, kaynaklar ve tablolardan sonra ayrı bir sayfada da liste halinde tüm şekillerin alt yazıları sunulmalıdır. Reprodüksiyon olan şekiller için izin mektubu gereklidir.

Kaynaklar: Ayrı sayfada çift aralıklı düzenlenir. Kaynaklar metin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılır. Metinde parantez içinde ve cümle sonunda belirtilmelidir. Dergi isimleri Index Medicus'a uygun kısaltılmalı, eğer Index Medicus'ta yer almıyorsa dergi adı tam olarak yazılmalıdır. Ardışık ikiden fazla kaynak kullanımında sadece ilk ve son kaynak numaraları belirtilmelidir (4-8 gibi). Kaynak gösterilen makalenin künyesinde 4 veya daha fazla yazar olduğunda ilk 3 yazarın ismi yazılmalı, sonrasında Türkçe kaynaklarda ve ark., yabancı dildeki kaynaklarda et al. ifadesi kullanılmalıdır. 3 veya daha az yazarlı makalelerde tüm yazarların isimleri yazılmalıdır. Kaynak sayısının araştırmalarda 50 ve derlemelerde 100, olgu sunumlarında da 15 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir.

Kişisel bilgi, yayınlanmamış veriler, baskıda gibi ulaşılamayan kaynaklar burada değil, metin içinde parantez ile sunulur. İki yıldan eski "abstract"lar kaynakçaya alınmamalıdır. Kaynakların gerçekliğinden yazarları sorumludur.

Kaynaklar Index Medicus'a uygun şekilde aşağıda örneklendiği gibi yazılmalıdır:

Dergi Makaleleri

Standart makale

Stinco G, Bragadin G, Trotter D, et al. Relationship between sebostatic activity, tolerability and efficacy of three topical drugs to treat mild to moderate acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:320-5.



Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

YAZARLARA BİLGİ

Ek

Nanney LB, Caldwell RL, Pollins AC, et al. Novel approaches for understanding the mechanisms of wound repair. J Invest Dermatol 2006;126 Suppl: 132-9.

Mektup, Özet ve Editöryel

Verma SB. Subcutaneous emphysema: a rarity in dermatology. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21: 248-9.

Kitaplar

Tek Yazarlı

Cohen BA. Pediatric dermatology. 2nd ed. London: Mosby;1999.

Yazar Olarak Editörler

Rietschel RL, Fowler JF, editors. Fisher's contact dermatitis. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001.

Kitapta Bölüm

Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Dermatology. 1st ed. St Louis: Mosby;2003. p.531-44.

İnternet Makalesi

Hunzeker CM, Fangman W, Latkowski JM. Folliculotropic mycosis fungoides. Dermatology Online Journal. Available at:<http://dermatology.cdlib.org/131/>.

Derleme

Derleme yazılarında ana metin yer almalıdır. Yazıda, konunun daha iyi anlaşılmasını sağlayacak alt başlıklar kullanılmalıdır. Bir derleme yazısında; problemin içeriği, tarihi bilgiler, temel bilgiler, yöntem, hayvan ve insan deneyleri, tartışma, sonuç, öneriler ve gelecekte yapılacak çalışmalar gibi bölümlerin bulunması yararlı olacaktır. Yazarının o konuda deneyim sahibi ve atıfta bulunulmuş uluslararası yazılarının olması tercih edilir.

Olgu Sunumları

Olgu sunularında toplam sayfa sayısı 5'i geçmemelidir. Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özet, anahtar kelimeler, giriş, olgu ve tartışma bölümlerini içermelidir. Çok nadir görülen, yeni bir bulgunun ya da yeni bir birlikteliğin tanımlandığı, tanıda ve tedavide güçlük gösteren veya yeni bir tedavi yönteminin uygulandığı ilgi çekici ve öğretici sunular yayınlanabilir.

"Tanınız nedir?" sunularında kısa bir girişi, problemin tanımlanması, ipucu niteliğindeki fotoğraf ve şekillerin sunulması, kesin tanı ve bu tanının tartışılarak eğitime yönelik mesajların vurgulandığı tartışma bölümü izlemelidir.

Karşıt / yandaş görüş yazıları üç sayfayı; klinik pratik yazıları şekil, resim ve kaynaklarla birlikte üç sayfayı aşmamalıdır.

Editöre Mektup

Editöre mektup bölümünde, daha önce yayınlanmış yazılara eleştiri ve katkı sağlamak amacıyla yazılar yazılabilir. Yazarlar, yayınlanan makaleler hakkında yorum içeren mektuplar dışında da okurlarımızın ilgi alanlarına giren konular veya özellikle eğitici olgular hakkında da Editöre mektup formatında yorumlarını sunabilirler. Bu yazılar özet içermemeli, kaynakları sınırlı olmalı, kısa ve öz olarak biçimlendirilmelidir. Mektubun sonunda yazarın adı ve tam adresi bulunmalıdır.

Editöryel Yorum

Dergide çıkan bir araştırmanın o konunun otörü kabul edilen bir uzman veya değerlendirme yapan hakemi tarafından kısaca değerlendirilmesi amacını güder. Sonunda klinik anlam ve kısa özet bulunur.

İletişim

Editör: Prof. Dr. Soner Uzun

Adres: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

E-posta: sonuzun@hotmail.com



Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Turkish Journal of Dermatology, is a periodical published by the Turkish Society of Dermatology every three months. With the aim of communicating the scientific developments in its field, Turkish Journal of Dermatology, which is available for all our colleagues; features clinical, epidemiological and research studies about dermatological and venereal diseases, reviews, interesting case reports, presentations like "what is your diagnosis?", articles related to clinical and practical applications, letters to the editor, and editorial reviews. It is a prerequisite for any prospective article to have a potential to be used as an original "source" and to be scientifically upper level, in order to be accepted.

The presentations presented during the scientific meetings organized by the Turkish Society of Dermatology can be published as a supplement. This journal is published in Turkish and English. The articles written in Turkish should be in accordance with the Turkish Dictionary of Turkish Language Institute and the New Writing Guide.

This journal is published in Turkish. The articles should be in accordance with the Turkish Dictionary of Turkish Language Institute and the New Writing Guide.

The abbreviation of the Turkish Journal of Dermatology is "Turk J Dermatol". In the international index and databases, the name of the journal has been registered as it is and abbreviated as Turk J Dermatol, it should be denoted as when referenced.

An approval of research protocols by ethic committee in accordance with international agreements (Helsinki Declaration of 1964, revised 2013 - available at <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" - www.nap.edu/catalog/5140.html) is required for experimental, clinical and drug studies. Studies performed on human require ethics committee certificate including approval number. For the manuscripts involving cases, a written informed consent should be obtained from the parents or the responsible persons and it should be indicated in the Materials and Methods section.

The authors should acknowledge and provide information at the end of full-text article before references on grants, contracts or other financial support of the study provided by any foundations and institutions or firms.

Manuscripts format should be in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (available at <http://www.icmje.org/>)

Turkish Journal of Dermatology does not charge any article submission or processing charges.

The articles sent to be published in the journal shouldn't have been published anywhere else previously. All the authors indicated in the article should take part in the article with collective signatures that show their scientific contributions and responsibilities. The works which had previously been presented during scientific meetings and which have

abstracts that are not longer than 200 words in the conference books, are reviewed for eligibility with the condition that the names of the scientific meetings they have been presented in are indicated. No royalty is paid for the articles sent to the journal and the author accepts that all copyrights of the article belong to the Turkish Society of Dermatology.

Turkish Journal of Dermatology is a journal based on double-blind peer-review principles. The scientific board guiding the selection of the papers to be published in the Journal consists of elected experts of the Journal and if necessary, selected from national and international authorities. Editor has the authority not to publish or to return to its author for correction, or to re-arrange and edit those articles which do not meet the requirements of editorial rules. Articles which are sent, are published after the decision of the publishing board, after being reviewed by at least two advisors. They can be sent to a third advisor when necessary.

All manuscripts submitted to this journal are screened for plagiarism using the by Crossref Similarity Check powered by iThenticate software. Results indicating plagiarism may result in manuscripts being returned or rejected.

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

In case of any suspicion or claim regarding scientific shortcomings or ethical infringement, the Journal reserves the right to submit the manuscript to the supporting institutions or other authorities for investigation. The Journal accepts the responsibility of initiating action but does not undertake any responsibility for an actual investigation or any power of decision.

Preparation of Manuscripts

Manuscripts can only be submitted electronically through the Journal Agent website (<http://tdd-online.org/>) after creating an account. This system allows online submission and review.

The ORCID (Open Researcher and Contributor ID) number of the correspondence author should be provided while sending the manuscript. A free registration can be done at <http://orcid.org>.

The Editorial Policies and General Guidelines for manuscript preparation specified below are based on "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" by the International Committee of Medical Journal Editors (2016, archived at <http://www.icmje.org/>).

Preparation of research articles, systematic reviews and meta-analyses must comply with study design guidelines:

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



Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

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

STROBE statement, a checklist of items that should be included in reports of observational studies (<http://www.strobe-statement.org/>);

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

In order for the article to be reviewed immediately, it must meet the requirements of the below mentioned writing rules:

a. Articles should be written with double space in 12 font size and right, left, upper and lower margins should all be 3 cm. Page numbers should be placed on the bottom right corner of every page.

b. The abbreviations used, should be followed by their original words written clearly in brackets right where they are used, and no special abbreviations should be used. Numerical data between 1 and 10 should be indicated by words while those above 10 should be indicated by numbers. However, numbers between 1-10 that have a descriptive word near them and the numbers at the beginning of the sentences should be indicated by words. Figures and tables should be enumerated in the order of appearance in the text. The caption of the tables should be written above them while those of the figures should be written below. Research articles and article collections should not exceed 10 pages including the text, figures, tables and references, while short announcements and phenomenon presentations should not be longer than 5 pages.

c. The articles should have the below mentioned order:

Original Research

It should be organized as follows:

Cover Page: It is the first page and is organized separately. The Heading is written and should not be longer than 50 characters including the complete and unabbreviated names of the authors, and their academic titles. Their related institutions, department and the city is written in this order. Studies conducted at multiple locations should be explained using symbols. At the bottom of this page, the name, address, e-mail address, mail address, telephone and fax numbers of the authors chosen for correspondence and who will make the

corrections will be written. Also, if the study had previously been announced during a scientific meeting in line with the previously mentioned conditions or its abstract was released, this should be indicated as well.

Abstract (Turkish): It should not exceed 200 words. This summary should include sub-titles of Objective, Methods, Results and Conclusions. A section that includes six key words that are compatible with NLM MeSH terms, should be presented under the summary.

Abstract (English): With the condition that it meets the requirements of the above mentioned pages, this abstract is in English. English Key Words should be compatible with Headings of Medical Subjects (Medical Subject Headings: MeSH). You can access Medical Subject Headings (MeSH) from this web. site: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

Text: It should include Introduction, Methods, Results, Discussion, Study Limitations and Conclusion sections. In this last section, it should be noted how the patient and the physician can benefit from the information produced and the effect of the negative or positive result on the existing knowledge. It could be particularly beneficial to divide especially the discussion section into sub-titles. Pharmaceutical products should be indicated with their generic or commercial names (generic names are preferred). Commercial names should be written in capital letters and the producer company and the city should be indicated in brackets right after the commercial product name. If there will be any acknowledgements, in addition to scientific contributors, those who made a significant contribution to the flow of the study, and those who helped form the final form of the text should be mentioned.

This should be followed by references, tables and figures. Tables and figures should be at the end of the text. Every table should be in a separate page, and should be written in double space and should be enumerated by Arabic numbers according to their order in the text. A short description of the table content should be indicated above the table.

Figures: There can be a maximum of 6 figures for every text. They should be enumerated by Arabic numbers according to their order in the text. Any dyes, marks, scales, unit of distance used in the figure (internal scale bar) used in the microscopic pictures should be indicated and a centimetrical template should be added for pathological pieces. Ethical rules should be followed, regarding patient pictures. Both histological and clinical photographs should be sent in digital format and should be suitable for printing. The figure numbers should be indicated in brackets in the text, and as a separate list after the references and the tables, captions of all figures should be provided. A permission letter is required for figures which are reproductions.

References: Shown in a separate page with double space. References are enumerated according to their order of appearance in the text. They should be shown in brackets in the text, and should be at the end of the sentences. Periodical names should be abbreviated according to Index



Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Medicus, and if they are not found in Index Medicus, complete name of the periodical should be given. When more than two consecutive references are indicated, only the first and last reference numbers should be indicated (e.g. 4-8). When there are four or more authors in the tag of the article which is shown as a reference, the first three names should be written and then "ark." and "et. al." terms should be used in Turkish and English references respectively. When there are less than three authors, names of all authors should be indicated. It is preferred that number of references do not exceed 50 for research articles, 100 for reviews and 15 for case reports.

Inaccessible references such as personal information, unpublished data, or data at the stage of publishing, should not be indicated here, but should be indicated in brackets in the text. "Abstracts" more than two years old should not be included in the references. Authors are responsible for the originality of their references.

References should be written in accordance with Index Medicus, as shown below:

For Journal Articles

Standard Article

Stinco G, Bragadin G, Trotter D, et al. Relationship between sebostatic activity, tolerability and efficacy of three topical drugs to treat mild to moderate acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:320-5.

Supplement

Nanney LB, Caldwell RL, Pollins AC, et al. Novel approaches for understanding the mechanisms of wound repair. *J Invest Dermatol* 2006;126 Suppl:132-9.

Letter, Abstract and Editorial

Verma SB. Subcutaneous emphysema: a rarity in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:248-9.

For Books

Single Author

Cohen BA. *Pediatric dermatology*. 2nd ed. London: Mosby;1999.

Editors

Rietschel RL, Fowler JF, editors. *Fisher's contact dermatitis*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001.

For Chapters in Books

Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 1st ed. St Louis: Mosby;2003. p.531-44.

For Electronic Media

Hunzeker CM, Fangman W, Latkowski JM. Folliculotropic mycosis fungoides *Dermatology Online Journal*. Available at:<http://dermatology.cdlb.org/131/>.

Review

In review, there should be the main text. Sub-titles that makes the subject easier to understand should be used. It would be helpful if the following are included in a review; content of the problem, historical information, basic information, method, animal and human studies, discussion, conclusion, suggestions and prospective studies. It is preferred when the author is experienced and has articles which have been referred to on an international scale.

Case Reports

Case reports should not exceed 5 pages. It should include headings in English and Turkish, an abstract in English and Turkish, keywords, introduction, case and discussion sections. Interesting reports where rare, or new case or a new partnership is defined and presentations where a new treatment method is used or where diagnosis and treatment is challenging, may be published.

In the, "what is your diagnosis?" type reports, there should be a short introduction, followed by a definition of the problem, reports of pictures and figures that constitute hints, definite diagnosis and the discussion part where this diagnosis is discussed and messages related to education are emphasized.

Articles of opposite / supporting views should not exceed three pages and the clinical practice articles should not exceed three pages including figures, pictures and references.

Letters to the Editor

In this section, there can be articles written with the aim of criticizing and contributing to previously published articles. In addition to the letters including comments about the articles, the authors can present letters to the editor also about the issues of interest to the readers as well as cases which have educational value. Such letters should not include any abstracts, references should be limited and should have a very basic format. The name and complete address of the author should be indicated at the bottom of the letter.

Editorial Comment

It aims to provide a short review of a research covered in the periodical, by an expert considered as the author of that subject or by an arbiter making a comment on the issue. There will be a clinical meaning and short summary in the end.

Correspondence

Editor: Prof. Dr. Soner Uzun

Address: Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Antalya, Turkey

E-mail: sonuzun@hotmail.com



Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Sürekli Eğitim / Continuing Medical Education

- 149 Erişkin Dermatoloji Hastalarının Aşılınması
Vaccinations in Adult Dermatology Patients
Sevtap Velipaşaoğlu, Özlem Dicle; Antalya, Türkiye

Özgün Araştırmalar / Original Investigations

- 158 El Egzamasında Yama ve İğne Testleri: Altmış Yedi Olguluk Seri Sonuçları
Patch and Prick Tests in Hand Eczema: Results of A Sixty Seven Patient Series
Bilge Fettahloğlu Karaman, Suhan Günaştı Topal, Varol Lütfü Aksungur; Adana, Türkiye
- 162 Evaluations of Audiovestibular Manifestations in Patients with Psoriasis
Psoriasisli Hastalarda Odyovestibüler Bulguların Değerlendirilmesi
İsmail Cem Temel, Aslı Bilgiç Temel, Erkan Alpsoy, Ertan Yılmaz, Ayşe Akman Karakaş, Selen Bozkurt, Bülent Veli Ağırır; Konya, Antalya, Turkey
- 168 Evaluating the Role of Neurotrophins in the Psoriasis and Metabolic Syndrome Relationship
Psoriasis ve Metabolik Sendrom İlişkisinde Nörotrofinlerin Rolünün Değerlendirilmesi
İşıl Bulur, Hilal Kaya Erdoğan, Evrim Çiftçi, Funda Canaz, Semra Yiğitaslan, Pınar Yıldız, Zeynep Nurhan Saraçoğlu, Muzaffer Bilgin; İstanbul, Eskişehir, Turkey
- 174 Comparison of Efficacy and Safety of Topical 1% Butenafine and Topical 1% Ciclopirox Olamine in the Treatment of Tinea Pedis and Evaluation of the Effects on the Quality of Life of These Treatments: A Randomized Single-Blind Trial
Tinea Pedis Tedavisinde Topikal %1 Butenafin ve Topikal %1 Siklopiroks Olaminin Etkinlik, Güvenilirliğinin Karşılaştırılması ve Bu Tedavilerin Yaşam Kalitesi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi: Randomize Tek Kör Bir Çalışma
Asude Kara Polat, Aslı Akın Belli, Emine Tuğba Alataş, Gürsoy Doğan; İstanbul, Muğla, Turkey
- 179 Reliability and Validity of the Turkish Version of Patient and Observer Scar Assessment Scale in Patients with Burns
Hasta ve Gözlemci Skar Değerlendirme Ölçeği'nin Türk Toplumuna İçin Yanık Hastalarında Geçerlik ve Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi
Ayşe Kabuk, Ebru Erek Kazan, Cem Aydoğan; İstanbul, Ankara, Turkey

Derleme / Review

- 184 Malign Melanom Oluşum ve İlerleme Sürecinde Gözlenen Bazı Moleküler Değişimler
Molecular Mechanisms in Formation and Progression of Malignant Melanoma
İrem Doğan Turaçlı; Ankara, Türkiye

Olgu Sunumu / Case Report

- 189 Foto Dağılım Gösteren Yaygın Granüloma Annülaire Olgusu
Widespread Granuloma Annulare in Photo Distribution
Ayşegül Polat, Gülbahar Saraç; Malatya, Türkiye
- 192 Brezilya Gezisi Sonrası *Dermatobia hominis*'in Neden Olduğu Subkutanöz Miyaz Olgusu
A Case Report: Subcutaneous Myiasis Caused by Dermatobia Homnis After a Trip to Brazil
Fatma Kamer Varıcı Balcı, Saniye Ataman, Erkan Güler, Mehmet Karakuş, Ayşegül Ünver Yolasiğmaz, Seray Töz, Nevin Turgay, Yusuf Özbel; İzmir, Türkiye; New Haven, ABD



Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Çeşitli / Miscellaneous

- 196 Dermatolojik İnciler
Pearls in Dermatology
Hazırlayan: Murat Mehmet Ali Koyuncu, Adem Özdemir, Soner Uzun; Antalya, Türkiye
- 198 Yeni Yayınlar (Otoimmün Büllöz Hastalıklar)
New Books
Hazırlayan: Tamer İrfan Kaya; Mersin, Türkiye
- 199 Yeni Yayınlar (Acne and Acneiform Eruptions)
New Books
Hazırlayan: Tamer İrfan Kaya; Mersin, Türkiye

2017 İndeks / 2017 Index

- 2017 Hakem Dizini - 2017 Referee Index
2017 Yazar Dizini - 2017 Author Index
2017 Konu Dizini - 2017 Subject Index



Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

EDİTÖRDEN / EDITORIAL

Sayın Okurlarımız, Değerli Meslektaşlarımız,

2017 yılının son sayısı ile karşınızdayız.

Dergimizin bu sayısındaki **Sürekli Eğitim** bölümümüz **“Erişkin Dermatoloji Hastalarının Aşılınması”** başlıklı derlemeye ayrılmıştır. Deri hastalıklarında, hastalığa ve kullanılan immünosupresif ve immünomodülatuar tedavilere bağlı enfeksiyonlara eğilimin arttığı bilinmektedir. Bu derlemede erişkin dermatoloji hastalarının, özellikle de bağışıklığı baskılayıcı ilaç kullananların bağışıklanmasına değinilmiştir. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Sosyal Pediatri Bilim Dalı öğretim üyesi **Sevtap Velipaşaoğlu** ve Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı öğretim üyesi **Özlem Dicle** hocalarımız tarafından hazırlanan bu derlemenin, sıkça ihtiyaç duyduğumuz bağışıklamaya yönelik klinik uygulamalarımıza ışık tutacağına inanıyoruz. Bir diğer derlememiz ise **İrem Doğan Turaçlı** tarafından hazırlanan ve son yıllarda melanomun hedefe yönelik tedavilerinde ön plana çıkan moleküler değişikliklerin irdelendiği **“Malign Melanom Oluşum ve İlerleme Sürecinde Gözlenen Bazı Moleküler Değişimler”** başlıklı makaledir.

Bu sayıda; El Egzamasında Yama ve İğne Testleri: Altmış Yedi Olguluk Seri Sonuçları, Psoriasisli Hastalarda Odyovestibüler Bulguların Değerlendirilmesi, Psoriasis ve Metabolik Sendrom İlişkisinde Nörotrofinlerin Rolünün Değerlendirilmesi, Tinea Pedis Tedavisinde Topikal %1 Butenafin ve Topikal %1 Siklopiroks Olaminin Etkinlik, Güvenilirliğinin Karşılaştırılması ve Bu Tedavilerin Yaşam Kalitesi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi: Randomize Tek Kör Bir Çalışma, Hasta ve Gözlemci Skar Değerlendirme Ölçeği'nin Türk Toplumuna İçin Yanık Hastalarında Geçerlik ve Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi başlıklı beş değerli araştırma makalesine yer veriyoruz.

Bu sayımızın Tanı ve Tedavi Rehberi **“Vulvar Hastalıkların Yönetiminde 2016 Avrupa Rehberi”**ne ayrılmıştır. **Ayşe Kavak, Bilgen Erdoğan** ve **Zeynep Topkarcı** tarafından dilimize çevrilen rehberin klinik uygulamalarınızda çok yararlı bir kaynak olacağını düşünüyoruz.

Olgu Sunumu, Dermatolojik İnciler makaleleri ve yeni yayınların tanıtıldığı bölümleriyle dergimizin bu sayısının da siz okurlarımızın beğenisini kazanacağı umuduyla 2018 yılının ilk sayısında görüşmek üzere sağlık ve esenlikler dileriz.

Editör
Soner Uzun



Sevtap Velipaşaoğlu,
Özlem Dicle*

Erişkin Dermatoloji Hastalarının Aşılınması

Vaccinations in Adult Dermatology Patients

Öz

Dermatolojik hastalıklarda enfeksiyonlara eğilimin hastalığa ve kullanılan immüno-supresif ve immüno-modülatuar tedavilere bağlı arttığı bilinmektedir. Klinik uygulamalarda, eskiden beri var olan, iyi bilinen immüno-supresan tedavilerden son yıllarda kullanım alanına giren çok sayıda biyolojik ajana kadar birçok tedavi seçeneği kronik hastalıklarda kullanılmaktadır. Dermatolojide bu grup tedavilerin sık kullanımına en iyi örnekler psoriasis ve pemfigus ve büllöz pemfigoid gibi otoimmün büllöz hastalıklardır. Her ne kadar birçok enfeksiyon aşısı ile önlenilebilir olsa da dermatolojide bu tedavilerin kullanıldığı hasta gruplarında immünizasyonun yeri yeterince bilinmemektedir. Hastayla her karşılaşma, gereksinim duyduğu aşıları önermek için bir fırsat olduğundan bu gözden geçirme yazısında erişkin dermatoloji hastalarının, özellikle de bağışıklığı baskılayıcı ilaç kullananların bağışıklanmasına değinilecektir.

Anahtar kelimeler: Dermatoloji, bağışıklama, psoriasis, pemfigus, büllöz pemfigoid, immüno-supresyon

Abstract

It is known that, susceptibility to infections may increase in dermatologic diseases due to the disease itself or the immunosuppressive/immunomodulatory treatments used. In clinical practice, many treatment options are used in chronic diseases, ranging from the long-standing, well-known immunosuppressive therapies to the numerous biological agents that have come into use in recent years. In dermatology, these kinds of drugs are frequently incorporated into the treatments of patients with psoriasis, pemphigus, bullous pemphigoid and other autoimmune bullous diseases. Although many infections are vaccine preventable, the importance of vaccines in adult dermatology patients undergoing such treatments is not sufficiently known. As every encounter with a patient is an opportunity to advise appropriate immunizations, this review focuses on immunizing adult dermatology patients with special emphasis on the patients using immunosuppressive treatments.

Keywords: Dermatology, immunization, psoriasis, pemphigus, bullous pemphigoid, immunosuppression

Giriş

Bağışıklama, temiz su ve sanitasyondan sonra en çok yaşam kurtaran ikinci halk sağlığı uygulamasıdır. Türkiye’de 13 hastalığa karşı olan çocukluk çağı aşıları %95’in üzerinde kapsayıcılık oranıyla uygulanmaktadır. Ne yazık ki erişkinlerde ve alta yatan hastalıkları nedeniyle bulaşıcı hastalıklara daha yatkın olan bireylerde bağışıklama oranları hala düşüktür (1-4). Dermatolojik hastalığı olan bireyler hem hastalıklarına hem de kullanılan bağışıklığı baskılayıcı tedavilere bağlı olarak artmış enfeksiyon riskine sahiptir. Bariyer işlevi gören deri bütünlüğünün bozulması, birçok hastalıkta çoklu organ tutulumu olması, sık

poliklinik başvurusu, hastane yatışları ve kullanılan bağışıklığı baskılayıcı tedavilerle aşıyla önlenilebilir hastalıklara yakalanma ve bunlar nedeniyle ölümün temel nedenleri arasındadır. Aşıyla önlenilebilir hastalık risklerinde artışa karşın kronik hastaların bağışıklanma oranları oldukça düşüktür. Bu hastaların bağışıklanmasının önündeki temel engeller ise; eklenebilecek hastalıkları önleyecek bütüncül yaklaşım yerine var olan hastalığın tedavisinin öncelenmesi, aşıların endikasyon ve kontrendikasyonları ile ilgili bilgi eksikliği ve sağlık çalışanları arasında aşılama ile ilgili konularda işbirliğinin sınırlı olmasıdır (örneğin; hastayı kim, hangi aşı ve şema ile nerede aşılayacaktır?) (Tablo 1).

Akdeniz Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Sosyal Pediatri Bilim Dalı,
Antalya, Türkiye

*Akdeniz Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Sevtap Velipaşaoğlu,
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim
Dalı, Antalya, Türkiye
Tel.: +90 242 249 65 29
E-posta: sevtapv@akdeniz.edu.tr
ORCID-ID:
orcid.org/0000-0002-0200-8079
Geliş Tarihi/Submitted: 21.11.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 21.11.2017

©Telif Hakkı 2017 Türk Dermatoloji Derneği

Türk Dermatoloji Dergisi, Galenos
Yayınevi tarafından basılmıştır.

Bu yazının amacı Türkiye'nin bağışıklama programını kısaca tanıtmak ve erişkin dermatoloji hastalarında kullanılması gereken aşılara ilgili bilgi vermektir. Klinik uygulamada bağışıklığı baskılayıcı tedaviler sıklıkla psoriasis ve otoimmün büllü hastalıklarda kullanıldığı için bu tür hastalığı olan bireylerin bağışıklanmasına da değinilecektir.

Türkiye'nin Bağışıklama Programı

Her ülke hastalık ve aşının özelliklerini göz önünde bulundurarak kendi bağışıklama şemasına karar verir. Bu kararı verirken göz önünde bulunduran hastalığa ait etmenler; hastalığın bir halk sağlığı sorunu olarak önemi (örneğin; hastalığın o ülkedeki epidemiyolojisi, hassas yaş grupları, hastalığın komplikasyonları, ölüm hızı, vb.) ve hem sağlık sistemine hem de topluma (örneğin; işe, okula devamsızlık gibi) getirdiği ekonomik yüküdür. Aşıyla ilgili etmenlerse güvenilirliği, etkinliği, fiyatı, lojistik gereksinimi, zaten çok sayıda aşı içeren bir şemaya yeni bir aşı eklenmesinin zorluğu, aşının toplum ve sağlık çalışanları tarafından benimsenebilirliğidir.

Türkiye'de çocukluk çağı aşılama programı iyi yerleşmiş bir sistemle ve yüksek bağışıklama oranıyla 13 aşıyla önlenebilir hastalığa karşı yürütülmektedir. Çocukluk çağında kullanılan aşılardan hedeflediği hastalıklar ve aşının bağışıklama programına eklenme yılları (parantez içinde) şu şekildedir: Boğmaca (1968), difteri (1937), *haemophilus influenzae* tip B (2006), hepatit A (2012), hepatit B (1998), kızamık (1970), kızamıkçık (2006), kabakulak (2006), pnömokok (2008), poliomyelit

(1963), suçiçeği (2012), tetanos (1968) ve verem (1952). Bu bilgi erişkin hastaya geçmişte hangi aşılardan yararlanmış olabileceğini anlamak açısından önemlidir. Bazı aşılardan yararlanma zamanı 1930'lar olsa da ancak 80'li yıllarda yürütülen aşılama kampanyalarından sonra bağışıklama oranları %20'lerden %80'lere; son 5 yılda ise %95'in üzerine çıkabilmiştir. Yani dermatoloji kliniklerinde görülen pek çok erişkin hasta bu hastalıklara karşı hiç aşılanmamıştır. Seroepidemiolojik çalışmalar ülkemizde 40 yaşın üzerindeki bireylerin %90'ından fazlasının hepatit A, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği için seropozitif olduklarını göstermiştir (5-7). Diğer taraftan ortanca yaşı 57,1 olan erişkin grubunda yapılan çalışmada; grubun %65'inin difteriye, %69'unun tetanosa ve %90'ının boğmacaya karşı korunmadığı saptanmıştır (8). Bu rakamlar pek çok erişkinin yaşam boyu koruyuculuk bırakan viral hastalıkları önceden geçirerek şu an bağışık olduklarını, fakat aşıyla önlenebilir diğer hastalıklara halen açık olduklarını göstermektedir.

Türkiye'de ne yazık ki Sağlık Bakanlığı'nca yürütülmekte olan erişkin bağışıklama programı çok kapsamlı değildir. Buna karşın uzmanlık dernekleri Sağlık Bakanlığı ile iş birliği yaparak daha kapsamlı erişkin bağışıklama şemaları önermiş ve sonuncusunu 2016 yılında güncellemişlerdir. Bu önerilerden bazıları Tablo 2'de sunulmuştur (9). Şu an için Sağlık Bakanlığı'nın erişkin bağışıklama programı tetanos ve difteri aşılarının pekiştirme dozları ile 65 yaş üzeri bireyler için influenza ve pnömokok aşılarını içermektedir. Belli risk gruplarındaki erişkinler içinse çocukluk çağı aşı takvimindeki

Tablo 1. Niçin bazı dermatolojik hastalıklarda, hastalar aşıyla önlenebilir enfeksiyonlara daha yatkındır? Tam ve zamanında bağışıklamanın önündeki engeller nelerdir?

Niçin bazı dermatolojik hastalıklarda, hastalar aşıyla önlenebilir enfeksiyonlara daha yatkındır?	Bazı dermatolojik hastalıklarda, hastaların tam ve zamanında bağışıklanmasının önündeki temel engeller
- Bozulmuş deri bariyeri - Çoklu sistem tutulumu - Sık poliklinik başvuruları ve hastane yatışları - İmmünespresif ve immünomodülatuar tedavi kullanımı	- İlave morbiditeleri önlemeye yönelik bütüncül yaklaşım yerine hastalığın tedavisine öncelik verilmesi - Aşıların endikasyon ve kontrendikasyonlarının bilinmemesi - Aşılamada sağlık çalışanları arasında sınırlı iletişim

Tablo 2. Türkiye için tavsiye edilen erişkin bağışıklama şeması

Aşı	Yaş grupları				
	19-26 yaş	27-36 yaş	37-59 yaş	60-64 yaş	≥65 yaş
Td/Tdap ¹	Her 10 yılda bir, dozlardan birinin Td yerine mümkünse Tdap aşısı olması				
İnfluenza					Her yıl 1 doz
KPA13					Bir doz
PPA23					Bir doz
Hepatit B	Seronegatiflerde 0., 1., 6. ay şemasıyla 3 doz				
Hepatit A	Seronegatiflerde 0., 6. ay şemasıyla 2 doz				
KKK	Seronegatiflerde en az 1 ay arayla 2 doz		Sıklıkla doğal kazanılmış bağışıklık vardır		
Suçiçeği	Seronegatiflerde en az 1 ay arayla 2 doz		Sıklıkla doğal kazanılmış bağışıklık vardır		
HPV	0., 2., 6. ay şemasıyla 3 doz				
Zoster					Bir doz

¹Td: Tetanos-difteri, Tdap: Erişkin tip tetanos-difteri-aselüler boğmaca, KPA: Konjuge pnömokok aşısı, PPA: Polisakkarid pnömokok aşısı, KKK: Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı, HPV: Human papilloma virus aşısı

aşılar erişkinlere ücretsiz olarak uygulanabilmektedir. Benzer şekilde erişkin risk gruplarında influenza ve konjuge pnömokok aşıları da devlet tarafından karşılanmaktadır. Ancak human papilloma virus aşıları, konjuge meningokok aşıları, herpes zoster aşısı ve polisakkarid pnömokok aşısı risk gruplarında bile karşılanmamaktadır. Bu aşılar, ücreti hasta tarafından ödenerek reçete ile alınabilir.

Aşılar Genel Bakış

Aşılar, canlı ve ölü aşılar olmak üzere temel olarak iki gruba ayrılır (Tablo 3). Bacillus Calmette-Guerin (BCG), kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK), oral polio aşısı (OPA), suçiçeği ve herpes zoster aşıları canlı aşılardır. Bunlara ek olarak rotavirüs aşıları (yalnızca küçük çocuklarda kullanılır) ve iki seyahat aşısı (sarı humma ve oral tifo aşısı) canlı aşılardır. Canlı intranasal influenza aşısı Türkiye’de bulunmamaktadır. Diğer bütün aşılar ölü aşılardır. Ölü aşılar canlı mikroorganizma içermez. Ölü aşıların içinde ya bütün mikroorganizma ölü halde ya da mikroorganizmanın belli kısımları veya ürünleri bulunur (örneğin; saflaştırılmış proteinler, polisakkaridler, oligosakkaridler, toksoidler, virüse benzer parçacıklar ya da proteinle konjuge edilmiş oligo/polisakkaridler gibi) (10).

Bir aşıya ya da aşının içindeki bir maddeye karşı bilinen anafilaksisi olan kişiye o aşının uygulanması kontrendikedir. Atopik dermatit bu bağlamda herhangi bir kontrendikasyon oluşturmaz.

- Canlı aşıların etkin olabilmeleri için vücutta çoğalmaları gerekir. Bağışıklığı baskılı bireylerin vücutlarının, bu replikasyonu kontrol altında tutma becerisi belirgin olarak azalmıştır. Bu nedenle bağışıklığı orta ya da ağır düzey baskılı bireylerde ve gebelerde aşının güvenilirliğinde oluşabilecek sorunlar nedeniyle canlı aşılar kontrendikedir. Bağışıklığı baskılı bireylere ölü aşıların uygulanmasının hasta güvenliği açısından bir sakıncası yoktur. Ancak bağışıklık baskılanmasının düzeyine göre değişen oranlarda aşı yanıtları azalabilir (10-12).

- Aşılama zamanında orta şiddetli ya da şiddetli hastalık olması, önlem alınarak aşı uygulanması (precaution) ya da dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Önlem alınarak aşı uygulanması gereken durum; aşı uygulanan kişide ciddi yan etki riskini artıran ya da tanısız karmaşaya neden olabilen veya aşı yanıtını azaltabilen durum şeklinde tanımlanır. Orta şiddette ya da şiddetli hastalık atakları sırasında aşığı ertelemek tercih edilir. Ancak klinisyen hastalık şiddetinde azalmanın çok uzun zaman alacağını öngörüyorsa hastanın aşılmasına devam etme ya da etmeme konusunda karar vermek zorundadır. Eğer hekim aşının getireceği korumanın olası yan etki riskinden daha önemli olduğunu düşünüyorsa aşılama devam edebilir (10,11).

- Kan/kan ürünü transfüzyonunun suçiçeği aşısına ve kızamık içeren (örneğin; KKK) aşılar yanıtı azalttığı bilinmektedir. Bunun nedeni, kan ürünü aracılığıyla bireye aktarılan kızamık ve suçiçeğine karşı pasif antikorların aşı virüsünü nötralize

Tablo 3. Canlı ve ölü aşılar arasındaki farklar

	Canlı aşılar	Ölü aşılar
Aşılar	<ul style="list-style-type: none"> - BCG - KKK - OPA - Suçiçeği - Herpes zoster - Rotavirüs (sadece çocuklarda endike) - Sarı humma ve oral tifo aşısı (bazı ülkelere seyahat aşıları) - Canlı influenza aşısı (Türkiye’de lisanslı değildir) 	<ul style="list-style-type: none"> - DaBT (çocuklar için) - HAV - HBV - Hib - HPV - IPA (bu aşı Türkiye’de tek başına bulunmamaktadır) - MCV4 - KPA - PPA - Mevsimsel influenza - Td - Tdap (erişkinler için)
Genel kontrendikasyonlar	<ul style="list-style-type: none"> - Aşı veya bileşenlerine karşı bilinen anafilaksi öyküsü - Gebelik - İmmünosupresyon 	<ul style="list-style-type: none"> - Aşı veya bileşenlerine karşı bilinen anafilaksi öyküsü
Dikkatli olunması, önlem alınarak aşı uygulanması gereken durumlar	<ul style="list-style-type: none"> - Bağışıklama sırasında orta şiddette ya da şiddetli hastalık varlığı - Pasif kazanılmış antikor varlığında KKK ve suçiçeği aşı yanıtında azalma - Herpes virüslere etkili antiviral ajanların suçiçeği ve herpes zoster aşı yanıtlarını baskılaması - Bağışıklığı baskılanmış bireylerle aynı evde yaşayan kişilere OPA, suçiçeği, herpes zoster ve rotavirüs aşıları uygulanırken özel önlem alınması (lütfen immünosuprese bireyle yakın temaslarının aşılama ile ilgili bölüme bakınız) 	<ul style="list-style-type: none"> - Bağışıklama sırasında orta şiddette ya da şiddetli hastalık varlığı

BCG: Bacillus Calmette-Guérin aşısı, KKK: Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı, OPA: Oral polio aşısı, DaBT: Difteri-aselüler boğmaca-tetanos aşısı, HAV: Hepatit A, HBV: Hepatit B, Hib: Haemophilus influenzae tip B, HPV: Human papilloma virus aşısı, IPA: İnaktif polio aşısı, MCV4: A, C, W, Y bileşenlerini içeren konjuge meningokok aşısı, KPA: Konjuge pnömokok aşısı, PPA: Polisakkarid pnömokok aşısı, Td: Tetanos-difteri toksoid aşısı, Tdap: Tetanos, difteri, aselüler boğmaca aşısı

etmesidir. Böyle bir durumun varlığında alınan kan/kan ürününün dozuna göre suçiçeği ve KKK aşısını uygulamadan belli süreler boyunca beklemek gerekir (Tablo 4). Benzer şekilde bu aşılarda uygulandıktan sonra 14 gün içinde kan/kan ürünü verilmemeli, eğer verilmek zorunda kalınırsa bekleme süresinin sonunda birey yeniden aşılanmalıdır. Herpes zoster aşısı, suçiçeği aşısına göre çok daha fazla miktarda virüs içerdiği için kan ürününün içindeki antikolarla etkinliğinin azalması beklenmez. Bu nedenle herpes zoster aşılama sırasında herhangi bir erteleme yapılmasına gerek yoktur (10-12).

- Herpes virüslere karşı etkili antiviraller (örneğin; asiklovir, valasiklovir) suçiçeği ve herpes zoster aşısının etkinliğini azaltır. Bu tür antiviralleri alan bireylerde suçiçeği ve herpes zoster aşılama ilaç kesildikten en erken bir gün sonra yapılabilir. Bu aşılarda uygulandıktan sonra hastalara mümkünse 14 gün süreyle herpes virüslere etkili antiviraller başlanmamalıdır. Eğer mecbur kalınarak aşılanma üzerinden 14 gün geçmeden bu ilaçlara başlandıysa; aşı yanıtı, aşılanmadan 4-6 hafta sonra serolojik testlerle değerlendirilmelidir (12).

Dermatolojik Hastalığı Olan Bireylerin Bağışıklanması

Rutin erişkin bağışıklaması sıklıkla birinci basamak hekimleri tarafından yürütülmektedir. Ancak kronik hastalığı olan erişkinlerin ek aşılamaya gereksinimi olabilir. Hastayla her karşılaşma, özellikle de kronik hastalık varlığında hastanın gereksinim duyduğu aşıları konuşmak için dermatologlar açısından da bir fırsattır. Ayrıca dermatolog tarafından önerilen tedaviler de hastaya ek aşı uygulanması gereksinimini doğurabilir. Aşıların dermatolojik hastalıkların alevlenmesine neden olduğu gösterilmemiştir. Aşının hastalık alevlenmesine neden olduğunu söyleyen olgu sunumları bulunsa da bir neden-sonuç ilişkisi kurabilmek için hastalık alevlenmelerinin olağan hızlarını göz önüne almak, rastlantısal alevlenmeleri dışlamak ve doğal enfeksiyonların neden olduğu alevlenme riskiyle aşıların neden olduğu alevlenme riskini karşılaştırmak gereklidir (13). Diğer yandan aşıların etkinlikleri aşının türünden, aşılanan bireyin yaşından ve bağışıklık durumundan, immüno-supresif/immüno-modülatuar ilaçların kullanımından, ek başka hastalık ya da komorbid durum varlığından etkilenir. Kronik hastalığı olan bir bireyi aşılamak için dermatoloğun 4 sorunun yanıtını araması gereklidir: *i.* Var olan hastalık ya da kullanılan ilaç hastada aşıyla önlenebilir herhangi bir hastalık riskini artırmakta mıdır? *ii.* Var olan hastalık ya da kullanılan

ilaç hastada herhangi bir aşıyı kontrendike hale getirmekte midir? *iii.* Hastanın sağlığını tehlikeye atmadan hangi aşılar önerilebilir? *iv.* Aşıları kim, hangi şema ile uygulayacaktır?

Aslında hangi aşılamaya gereksinim olduğuna ya da hangi aşıların kontrendike olduğuna karar verirken yine genel bağışıklama ilkeleri bize yardımcı olacaktır. Erişkin dermatoloji hastaları, bağışıklıkları baskılanmadığı sürece yukarıdaki genel bilgiler göz önüne alınarak, rutin erişkin bağışıklama şemasıyla aşılanmalıdır. Bağışıklığı baskılayan durumlarda ise başka etmenleri de göz önüne almak gerekir.

Bağışıklık Baskılanması ve Aşılar

Erişkinlerde bağışıklık baskılanması, hastalıklar (örneğin; kanser, AIDS, immün aracı hastalıklar gibi) ya da kullanılan kortikosteroid, kemoterapi, radyoterapi, immüno-supresif ve/veya immüno-modülatuar ilaçlar gibi tedaviler sonucunda gelişebilir. Bağışıklığı baskılı bireylerin güvenli ve etkin bir şekilde bağışıklanabilmesi için bazı ek kurallara dikkat etmek gerekir. Hangi aşıların kişiye uygulanacağı kararı, kişinin ileride bağışıklığı baskılayıcı tedavi kullanımı adayı olup olmamasına ya da şu anda bağışıklığının düşük veya yüksek düzeyde baskılı olup olmadığına göre değişir (14-21).

a) Bağışıklığı Baskılayıcı Tedavi Adayı Olan Bireyler

İleride bağışıklığı baskılayıcı ilaç kullanımının gerekebileceği öngörülen hastalarda aşıların immüno-supresif ilaçlara başlamadan önce uygulanması en iyisidir. Erişkin hastalarda çoğu zaman aşılanma belgeleri kayıptır ve bağışıklanma öyküsü net değildir. Böyle bir durumda hastanın belli hastalıklara (örneğin; kızamık, kızamıkcık, kabakulak, suçiçeği, hepatit A, hepatit B) karşı bağışıklık durumunu değerlendirmek amacıyla serolojik testler yapılarak, birkaç istisna dışında erişkin çağı bağışıklama şemasının (Tablo 2) uygulanması gerekir. İstisna oluşturan aşılar influenza ve pnömokok aşılarıdır. Bu aşılamaya 65 yaş beklemeyen hemen başlanmalıdır (14-21). İnfluenza aşısı her yıl yenilenmelidir. Pnömomokok aşılama ise önce konjuge pnömokok aşısıyla başlanmalı (KPA13) ve bu aşılardan en erken 8 hafta sonra polisakkarid pnömokok aşısı (PPA23) uygulanmalıdır. Bu hastalarda herpes zoster aşısının 50 yaşa kadar çekilebileceğini söyleyen çalışmalar bulunmaktadır (16). Çünkü herpes zoster riski örneğin azatioprin kullanımıyla 2 kat, sisklofosamid kullanımıyla 4,2 kat ve glukokortikoid kullanımıyla 1,5-2,5 kat artabilmektedir (22). Ayrıca psoriasis hastalarında

Tablo 4. Kan/kan ürünü infüzyonu ardından KKK ve suçiçeği aşısı uygulamadan önce beklenmesi gereken süreler

Kan ürününün türü	Ürünün dozu	KKK ve suçiçeği aşısı uygulamadan önce beklenmesi gereken süreler
Eritrosit süspansiyonu (yıkılmış)	10 mL/kg	Beklenmeden uygulanabilir
Eritrosit süspansiyonu (salin eklenmiş)	10 mL/kg	3 ay
Eritrosit süspansiyonu (sıkıştırılmış)	10 mL/kg	6 ay
Tam kan	10 mL/kg	6 ay
Plasma/trombosit	10 mL/kg	7 ay
İntravenöz immüno-globulin	400 mg/kg 1000 mg/kg 2000 mg/kg	8 ay 10 ay 11 ay

KKK: Kızamık-kızamıkcık-kabakulak aşısı

metotreksatin biyolojik tedavilerle birlikte verilmesinin de herpes zoster riskini artırdığı bilinmektedir (22).

Aşıya karşı yanıtın en uygun şekilde gelişebilmesi için ölü aşılar bağışıklığı baskılayıcı tedaviye başlanmadan 2 hafta, canlı aşılar ise 4 hafta ya da daha uzun bir süre önce tamamlanmış olmalıdır. Ayrıca bağışıklığı baskılayıcı tedaviye bu süreler beklenmeden başlanması canlı aşılar açısından yan etki riski doğurabilir (10,12,16,19).

b) Bağışıklığı Baskılayıcı Tedavi Almakta Olan Hastalar

Bağışıklığı baskılayan tedavi alan hastaları aşılama başlamadan önce hekim, hastanın bağışıklığının düşük düzeyde mi, yüksek düzeyde mi baskılanmış olduğuna karar vermelidir. Erişkinlerde, bağışıklığı düşük düzeyde baskılayan tedaviler şu şekilde tanımlanmaktadır: 20 mg/gün ya da daha düşük düzeyde prednizon veya eşdeğerlerinin kullanımı, düşük doz metotreksat (<0,4 mg/kg/hafta ve <20 mg/hafta) kullanımı, düşük doz 6-merkaptopürin kullanımı (<1,5 mg/kg/gün) ya da düşük doz azatioprin (<3 mg/kg/gün) kullanımı (4,16,19). Bağışıklığı yüksek düzeyde baskılayan tedaviler ise yukarıdaki ilaçların tanımlanan dozları aşacak şekilde kullanılması ya da tümör nekrozis faktör inhibitörleri ya da rituksimab gibi biyolojik ajanların kullanılmasıdır (4,16,19).

Bağışıklığı Düşük Düzeyde Baskılayan İlaç Kullanan

Bireyler: Topikal ve sistemik steroidler pek çok dermatolojik hastalıkta kullanılabilir. Topikal steroid kullanımı hiçbir aşı için tek başına kontrendikasyon oluşturmaz. Düşük düzeyde bağışıklığı baskılayan tedavi kullanan bireylere tüm ölü aşılar uygulanabilir. İnfluenza aşısı bu durumdaki erişkin hastanın yaşına bakılmaksızın başlanmalı ve her yıl tekrarlanmalıdır (4,16,19,20). Daha önce pnömokok aşılması başlanmamış bireylerde, pnömokok aşılmasına önce konjuge pnömokok aşısıyla başlanmalı (KPA13) ve bu aşından en erken 8 hafta sonra polisakkarid pnömokok aşısı (PPA23) uygulanmalıdır. Polisakkarid pnömokok aşısı 5 yıl sonra ikinci kez verilmelidir.

Geçmişte yalnızca polisakkarid aşı uygulanmış olan bireylere ise konjuge aşıya başlamadan önce en az bir yıl beklenmelidir.

Uzun süreden beri bağışıklığı düşük düzeyde baskılayan ilaç kullanan bireylere canlı aşıları uygulamadan önce bağışıklama konusunda uzman birinin görüşünü almak en iyisidir. Çünkü bu konudaki literatür hızla değişmektedir ve birbiri ile çelişen önerilere rastlanabilmektedir. Canlı aşı uygulanma kararı hastanın içinde yaşadığı koşullara göre de değişebilir (örneğin; işine, kalabalık evde yaşamasına, hastalığın o sıradaki sıklığına, vb.). Bugün için bağışıklığı düşük düzeyde baskılayan tedavi alan, daha önce suçiçeği geçirmemiş bireylere suçiçeği aşısının uygulanabileceği düşünülmektedir. Erişkinlere bu aşı en az 4 hafta arayla, iki doz şeklinde uygulanır. Herpes zoster aşısı normalde ≥ 60 yaş üzerindeki bireylere uygulansa da yeni çalışmalar ve uzmanlık derneklerinin bazılarının önerileri, bu grup hastalarda aşıya 50 yaşta da başlanabileceğini belirtmektedir (16,19,23). Yeterli çalışma bulunmaması nedeniyle pek çok klinik kılavuz KKK aşısını önermekten çekinmektedir (16,17,19). Bu nedenle KKK aşısını uygulamadan önce mutlaka uzman görüşü alınmalıdır. Türkiye'de diğer canlı aşılar olan OPA ve BCG aşıları erişkin bağışıklama programında zaten yer almamakta; canlı influenza aşısı ise bulunmamaktadır. Yeterli güvenilirlik verisi olmaması nedeniyle bu hastalarda seyahat aşılarından OPA aşısı, sarı humma aşısı ve canlı *Salmonella* aşısının kullanılmaması önerilmektedir.

Bağışıklığı Yüksek Düzeyde Baskılayan İlaç Kullanan

Bireyler: Yüksek dozda steroid kullanan erişkinlerde canlı aşılar kontrendikedir. Kortikosteroidlerde yüksek doz sınırı ≥ 20 mg/gün prednizon ya da eşdeğeridir. Yüksek doz steroid uygulaması 14 günden kısa süre kullanılırsa tedavi kesilir kesilmez canlı aşılar başlanabilir. Yüksek doz steroid tedavisi ≥ 14 gün sürdüyse; ilaç kesildikten sonra canlı aşılar başlamadan en az bir ay beklemek gerekir (11,12,16,17).

Tablo 5. Sistemik tedavi alan erişkin psoriasis hastalarında canlı aşılarla bağışıklamada dikkat edilecekler

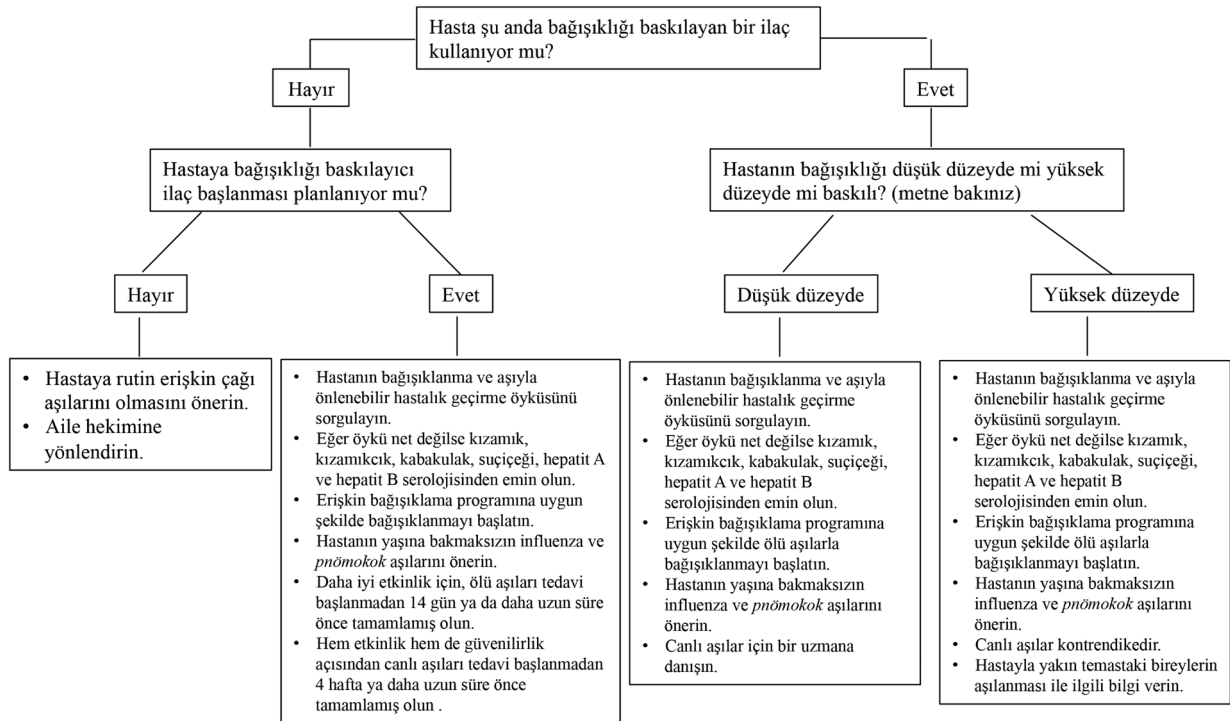
İlaçlar	Canlı aşılar	Notlar*
Retinoid	Kontrendikasyon yok	
Düşük doz metotreksat	Yapılabilir (lütfen metni gözden geçirin ve konunun uzmanı ile görüşün)	Düşük doz aşağıdaki gibi tanımlanmıştır; <0,4 mg/kg/hafta ve <20 mg/hafta
Yüksek doz metotreksat	Kontrendike	Yüksek doz aşağıdaki gibi tanımlanmıştır; $\geq 0,4$ mg/kg/hafta ve ≥ 20 mg/hafta
Siklosporin	Kontrendike	
Etanersept İnfliksımab Adalimumab Ustekinumab Sekukinumab	Kontrendike	- Bu ilaçlardan herhangi birini kullanmakta olan hastaya canlı aşılar uygulanamaz. - Canlı aşılar ancak tedaviye başlanmadan 4 hafta önce uygulanabilir. - Bu ajanlarla tedavinin sonlandırılmasından sonra canlı aşıların başlanabilmesi için beklenmesi gereken süreler: Etanersept (4 hafta), infliksımab ve adalimumab (3 ay), ustekinumab (6-12 ay), sekukinumab (6 ay). - Aynı evde yaşayan bireylere OPA aşısı uygulanmamalıdır. - Aynı evde yaşayan bireylere rotavirüs, suçiçeği, herpes zoster aşıları uygulanırken dikkatli olunmalıdır (lütfen temaslıların aşılama ile ilgili metne bakınız).
*Bu ilaçlardan herhangi birini kullanmakta olan hastalarda hiçbir ölü aşı kontrendike değildir. Mevsimsel influenza ve pnömokok aşıları unutulmamalıdır OPA: Oral polio aşısı		

Tablo 6. Sistemik tedavi alan erişkin otoimmün büllöz dermatoz hastalarında canlı aşılarla bağışıklamada dikkat edilecekler

İlaç	Canlı aşı	Notlar*
Düşük doz metotreksat	Yapılabilir (lütfen metni gözden geçirin ve konunun uzmanı ile görüşün)	Düşük doz aşağıdaki gibi tanımlanmıştır: <0,4 mg/kg/hafta ve <20 mg/hafta Daha yüksek metotreksat dozlarında canlı aşılar kontrendikedir.
Düşük doz sistemik steroid	Yapılabilir (lütfen metni gözden geçirin ve konunun uzmanı ile görüşün)	Erişkinler için düşük doz aşağıdaki gibi tanımlanmıştır: <20 mg/gün prednizon veya eşdeğeri Daha yüksek steroid dozlarında canlı aşılar kontrendikedir.
Düşük doz azatioprin	Yapılabilir (lütfen metni gözden geçirin ve konunun uzmanı ile görüşün)	Düşük doz sınırı: <3 mg/kg/gün Daha yüksek azatioprin dozlarında canlı aşılar kontrendikedir.
Mikofenolat mofetil	Kontrendike	Canlı aşı kullanımı tedaviye başlanmadan en az 4 hafta önce sonlandırılmalıdır. Tedavi sonlandırıldıktan sonra en az 6 ay süreyle canlı aşı uygulanmamalıdır.
Rituksimab	Kontrendike	Canlı aşı kullanımı tedaviye başlanmadan en az 4 hafta önce sonlandırılmalıdır. Tedavi sonlandırıldıktan sonra en az 6-12 ay süreyle ve B hücre sayısı normale dönene kadar canlı aşı uygulanmamalıdır.
Siklofosamid	Kontrendike	
Dapson	Kontrendike değil	Dapson kullanımı seyahat aşularından oral tifo aşısına yanıtı azaltır.
İntravenöz immüno globulin	Kontrendike değil	KKK ve suçiçeği aşısına optimal yanıtı elde edebilmek için belli süreler boyunca beklenmelidir (bkz. Tablo 4).

*Bu ilaçlardan herhangi birini kullanmakta olan hastalarda hiçbir ölü aşı kontrendike değildir. Mevsimsel influenza ve pnömokok aşıları unutulmamalıdır. Bu ilaçların bazıları ölü aşılarla oluşan yanıtı ciddi şekilde baskılayabilir

KKK: Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı

**Şekil 1. Erişkin dermatoloji hastalarını aşılama için mini rehber**

İmmünoşüpresif/immünomodülatuar tedavilerin kullanımı tüm canlı aşılarda için kontrendikasyon oluşturur. Bu ilaçlar kesildikten sonra canlı aşılar başlamadan önce bağışıklık baskılanması kalkana kadar beklenmelidir (19,24,25). Steroidler dışındaki ilaçlarda bu bekleme süresinin ilacın yarı ömrünün 5 katı olduğu düşünülür. Psoriasis ve otoimmün bülül hastalıklarda kullanılan bağışıklığı baskılayıcı tedavilerden ne kadar süre sonra canlı aşılar başlanabileceği ve bu konudaki genel öneriler sırasıyla Tablo 5 ve 6'da özetlenmiştir. Bağışıklığı baskılayıcı ilaç kullanan ya da kullanacak olan hastalarla ilgili özet bir akış şeması da Şekil 1'de sunulmuştur.

Ölü aşılar bağışıklığı yüksek düzeyde baskılı bireylere güvenle uygulanabilir. İnfluenza ve pnömokok aşılama, düşük düzeyde bağışıklık baskılanması olan bireylerdeki gibi sürdürülür. Ancak bu aşılar yanıt azalabilir.

Dermatolojide kullanılmakta olan bağışıklığı baskılayıcı ilaçların aşı yanıtı üzerine etkisiyle ilgili bilgiler, sıklıkla bu ilaçların kullanıldığı diğer immün aracılı enflamatuvar hastalıklardaki (enflamatuvar barsak hastalıkları ve romatoid artrit gibi) çalışmalardan gelmektedir. Örneğin bu çalışmalar metotreksat ve anti-tümör nekroz faktör- α ajanlarının kullanımının influenza aşı yanıtını genel olarak azaltmadığını; ancak aşı içindeki suş, komorbid durumların varlığı ya da birlikte kullanılan bağışıklığı baskılayıcı diğer ilaçların aşı yanıtını azaltabileceğini göstermiştir (26,27). Konjuge pnömokok aşısı ile yapılan çalışmalar ise aşı içindeki bazı serotiplere karşı yanıtın metotreksat kullanımı ile azalabileceğini, ancak anti-tümör nekroz faktör- α ajanlarının yanıtı azaltmadığını göstermiştir (26). Rituksimab (anti CD-20) hem influenza hem de pnömokok aşı yanıtını azaltmaktadır (26).

Bağışıklığı Baskılı Hastalarla Yakın Temastaki Bireylerin Aşılama

Bu grubu oluşturan bağışıklığı baskılı bireylerin çevresinde bir koruma çemberi oluşturabilmek için aynı evde yaşayan bireylerin ve sağlık çalışanlarının rutin erişkin aşılarına ek bazı aşıları olması gerekmektedir. Bunun sağlanmadığı durumda, yakın temastaki kişiler hastalar için bulaş kaynağı olabilmektedir. Temas edilen hastayı korumak amacıyla aynı evde yaşayan bireylerin ve sağlık çalışanlarının influenza aşısını her yıl yaptırması gerekmektedir. Ev içinde bağışıklığı baskılı birey varsa o evdekilere ölü aşıların uygulanmasının hiçbir sakıncası yoktur. Ancak canlı aşı uygulamalarında birkaç istisnaya dikkat etmek gerekir (11,12,16,17). Bağışıklığı baskılı bireylerle aynı evde yaşayan çocuklara OPA aşısı uygulanmamalıdır; çünkü aşı virüsünün fekal oral yolla bağışıklığı baskılı bireye bulaşma riski vardır. Aynı evde yaşayan çocuklara rotavirüs aşısı uygulanabilir; ancak bebeğin bezinin bağışıklığı baskılı olmayan kişilerce değiştirilmesi ve bez değiştirmeden sonra el hijyenine dikkat edilmesi gerekir. Bağışıklığı baskılı bireylerin yakın temaslarına suçiçeği ve herpes zoster aşısı uygulanabilir. Bu iki aşıya bağlı döküntü çıkaran bireyler, döküntüleri kabuklanıncaya kadar bağışıklığı baskılı bireylerle temastan kaçınılmalıdır. KKK ve BCG aşısı herhangi bir ek önlem alınmadan bağışıklığı baskılı bireylerle temas edenlere uygulanabilir.

Sonuç

Dermatologların hastayla her karşılaşmayı aşılama konusuna değinmek için bir fırsat olarak görmesi önemli bir başlangıçtır. Bağışıklığı baskılayıcı tedavi almayan erişkin dermatoloji hastaları rutin erişkin çağı aşılarının uygulanması için aile hekimine yönlendirilebilir. Bağışıklığı baskılayıcı ilaç kullanma olasılığı olan hastaların, bu tedavilere başlanmadan yeterli süre önce bağışıklanması sağlanmaya çabalanmalıdır. Bağışıklığı baskılı bireylere canlı aşılar uygulanacağına ise konunun uzmanlarının görüşünü almak gereklidir.

Etik

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.V., Ö.D., Dizayn: S.V., Ö.D., Veri Toplama veya İşleme: S.V., Ö.D., Analiz veya Yorumlama: S.V., Ö.D., Literatür Arama: S.V., Ö.D., Yazan: S.V., Ö.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Blank PR, Schwenkgenks M, Szucs TD. Vaccination coverage rates in eleven European countries during two consecutive influenza seasons. *J Infect* 2009;58:446-58.
- Mazzola G, Macaluso FS, Adamoli L, et al. Diagnostic and vaccine strategies to prevent infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Infect* 2017;74:433-41.
- Dipasquale V, Romano C. Vaccination strategies in pediatric inflammatory bowel disease. *Vaccine* 2017;35:6070-5.
- Wine-Lee L, Keller SC, Wilck MB, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:1003-13.
- Kader C, Kara M, Göçmen AY, et al. Antibodies against vaccine preventable diseases in pregnant women measles, mumps, rubella, varicella and tetanus in Yozgat, Turkey. *Konuralp Medical Journal* 2017;9:29-34.
- Kose S, Mandiracioglu A, Senger SS, et al. Seroprevalence of varicella-zoster virus in the prevaccine era: a population based study in Izmir, Turkey. *J Infect Public Health* 2013;6:115-9.
- Demiray T, Köroğlu M, Jacobsen KH, et al. Hepatitis A virus epidemiology in Turkey as universal childhood vaccination begins: seroprevalence and endemicity by region. *Turk J Pediatr* 2016;58:480-91.
- Tanriover MD, Soyler C, Ascioğlu S, et al. Low seroprevalence of diphtheria, tetanus and pertussis in ambulatory adult patients: the need for lifelong vaccination. *Eur J Intern Med* 2014;25:528-32.
- Erişkin bağışıklama kılavuzu. Available from <http://ekmud.org.tr/akademi/rehberler/>
- American Academy of Pediatrics. Active immunization. In: Kimberlin DW, editor. 2015 Red Book: Report of the committee on infectious diseases. 30rd ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. p.13-57.
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). General recommendations on immunization. *MMWR* 2011;60:3-60.
- Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunizations. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editors. 2015 Pink Book: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13th ed. Washington D.C.: Public Health Foundation; 2015. p.9-32.
- Gunes AT, Fertil E, Akarsu S, et al. Possible triggering effect of influenza vaccination on psoriasis. *J Immunol Res* 2015;2015:258430.
- Lopez A, Mariette X, Bachelez H, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: a systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun* 2017;80:10-27.

15. McMahan ZH, Bingham CO 3rd. Effects of biological and non-biological immunomodulatory therapies on the immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2014;16:506.
16. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. M. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:44-100.
17. CDC. Advisory Committee on Immunization Practices. Best practice guidelines: Altered Immunocompetence. Available at <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>
18. Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:94-105.
19. Tanrıöver MD, Akar S, Türkçapar N, et al. Vaccination recommendations for adult patients with rheumatic diseases. *Eur J Rheumatol* 2016;3:29-35.
20. Van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the EULAR evidence based recommendations for vaccinations in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2011;10:341-52.
21. Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, et al. Vaccinations in patients with immune mediated inflammatory diseases. *Rheumatol (Oxford)* 2010;49:1815-27.
22. Tran CT, Ducancelle A, Mason C, Lunel-Fabiani F. Herpes zoster: Risk and prevention during immunomodulating therapy. *Joint Bone Spine* 2017;84:21-7.
23. Hales CM, Harpaz R, Ortega-Sanchez I, et al. Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:729-31.
24. British Association of Dermatologists. Secukinumab. Available at <http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=3700&itemtype=document>
25. British Association of Dermatologists. Ustekinumab. Available at <https://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=135&itemtype=document>
26. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumour necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1016-26.
27. Jain VK, Bhashini N, Balajee LK, et al. Effect of disease-modifying antirheumatic drug therapy on immun response to trivalent influenza vaccine in rheumatoid arthritis. *Indian J Med Res* 2017;145:464-70.

Sorular

1. Dermatoloji hastalarının bağışıklamasında temel engeller nelerdir?

- Uzmanlar arasında aşı uygulama endikasyonları hakkında bilgi eksikliği
- Uzmanlar arasında aşı kontrendikasyonları hakkında bilgi eksikliği
- Riskleri azaltmaya yönelik bütüncül yaklaşım yerine hastalığın tedavisine öncelik verme
- Sağlık çalışanları arasında iletişim eksikliği
- Yukarıdakilerin hepsi

2. Aşağıdaki aşılarından hangisi erişkinlere uygulanmaz?

- Rotavirüs aşısı
- Tetanoz-difteri toksoid aşısı
- Hepatit B aşısı
- İnfluenza aşısı
- Konjuge pnömokok aşısı

3. Aşağıdakilerden hangisi canlı aşıdır?

- KKK aşısı
- Konjuge pnömokok aşısı
- Polisakkarid pnömokok aşısı
- Hepatit A aşısı
- Human papilloma virüs aşısı

4. Erişkin bir hasta pemfigus vulgaris tedavisi için bir ay önce intravenöz immüno globulin tedavisi aldı. Bu hastada aşağıdaki aşılarından hangisi birkaç ay ertelenmelidir?

- Human papilloma virüs aşısı
- Hepatit A aşısı
- Hepatit B aşısı
- Konjuge pnömokok aşısı
- Suçiçeği aşısı

5. Altmış bir yaşındaki hasta oral asiklovir tedavisi almaktadır. Bu hastada asiklovir tedavisinin sonlandırılmasından sonra herpes zoster aşılması için gereken minimum süre ne kadardır?

- Bir gün
- Bir hafta
- Bir ay
- Bir yıl
- İki yıl

6. Aşağıdakilerden hangisi yüksek doz immüno supresif tedavi olarak kabul edilir?

- 10 mg/gün sistemik prednizon
- 2 mg/kg/gün azatioprin
- 0,2 mg/kg/hafta metotreksat
- 1 mg/kg/gün 6-merkaptopürin
- 500 mg rituksimab

7. Aşağıdaki aşılarından hangisi yüksek doz immüno supresyonda olan hastanın evde temas ettiği yakınlarına uygulanmaz?

- Oral polio aşısı
- KKK aşısı
- BCG aşısı
- İnaktif influenza aşısı
- Hepatit B aşısı

8. Aşağıdaki aşılarından hangisi tedavide infliksimab kullanmakta olan bir erişkin psoriasis hastasında kontrendikedir?

- İnaktif influenza aşısı
- Tetanoz-difteri toksoid aşısı
- Human papilloma virüs aşısı
- Hepatit B aşısı
- Suçiçeği aşısı

9. Türkiye'de 60 yaş üzerindeki erişkinlerin çoğu aşağıdaki hastalıklardan biri hariç diğerlerine karşı koruyucu antikorlara sahiptir. Hangisine karşı koruyucu antikor bulundurma olasılığı düşüktür?

- Kızamık
- Kabakulak
- Kızamıkçık
- Suçiçeği
- Boğmaca

10. Aşağıdaki önermelerden hangisi doğrudur?

- Bütün ülkelerde aynı erişkin bağışıklama programı uygulanır
- Türkiye'de sağlıklı erişkinlerin bağışıklanma oranları çok yüksektir
- Türkiye'de kronik hastalığı olan erişkinlerin bağışıklanma oranları çok yüksektir
- Dermatologlar her yıl influenza aşısı olmalıdır
- Bağışıklığı baskılı bireylerle aynı evde yaşayan kişilere polisakkarid pnömokok aşısı uygulanması gerekir

1.e, 2.a, 3.a, 4.e, 5.a, 6.e, 7.a, 8.e, 9.e, 10.d

Cevap anahtarı



Sevtap Velipaşaoğlu,
Özlem Dicle*

Vaccinations in Adult Dermatology Patients

Erişkin Dermatoloji Hastalarının Aşılama

Abstract

It is known that, susceptibility to infections may increase in dermatologic diseases due to the disease itself or the immunosuppressive/immunomodulatory treatments used. In clinical practice, many treatment options are used in chronic diseases, ranging from the long-standing, well-known immunosuppressive therapies to the numerous biological agents that have come into use in recent years. In dermatology, these kinds of drugs are frequently incorporated into the treatments of patients with psoriasis, pemphigus, bullous pemphigoid and other autoimmune bullous diseases. Although many infections are vaccine preventable, the importance of vaccines in adult dermatology patients undergoing such treatments is not sufficiently known. As every encounter with a patient is an opportunity to advise appropriate immunizations, this review focuses on immunizing adult dermatology patients with special emphasis on the patients using immunosuppressive treatments.

Keywords: Dermatology, immunization, psoriasis, pemphigus, bullous pemphigoid, immunosuppression

Öz

Dermatolojik hastalıklarda enfeksiyonlara eğilimin hastalığa ve kullanılan immunosüpresif ve immünomodülatuar tedavilere bağlı arttığı bilinmektedir. Klinik uygulamalarda, eskiden beri var olan, iyi bilinen immunosüpresan tedavilerden son yıllarda kullanım alanına giren çok sayıda biyolojik ajana kadar birçok tedavi seçeneği kronik hastalıklarda kullanılmaktadır. Dermatolojide bu grup tedavilerin sık kullanımına en iyi örnekler psoriasis ve pemfigus ve büllöz pemfigoid gibi otoimmün büllöz hastalıklardır. Her ne kadar birçok enfeksiyon aşı ile önlenilebilir olsa da dermatolojide bu tedavilerin kullanıldığı hasta gruplarında immünizasyonun yeri yeterince bilinmemektedir. Hastayla her karşılaşma, gereksinim duyduğu aşılama önermek için bir fırsat olduğundan bu gözden geçirme yazısında erişkin dermatoloji hastalarının, özellikle de bağışıklığı baskılayıcı ilaç kullananların bağışıklanmasına değinilecektir.

Anahtar kelimeler: Dermatoloji, bağışıklama, psoriasis, pemfigus, büllöz pemfigoid, immünosüpresyon

Correspondence/ Yazışma Adresi:

Akdeniz University Faculty
of Medicine, Department of
Pediatrics, Division of Social
Pediatrics, Antalya, Turkey

*Akdeniz University Faculty
of Medicine, Department
of Dermatology and
Venereology, Antalya, Turkey

Sevtap Velipaşaoğlu, Akdeniz
University Faculty of Medicine,
Department of Pediatrics, Division
of Social Pediatrics,
Antalya, Turkey
Phone: +90 242 249 65 29
E-mail: sevtapv@akdeniz.edu.tr
ORCID-ID:
orcid.org/0000-0002-0200-8079
Submitted/Geliş Tarihi: 21.11.2017
Accepted/Kabul Tarihi: 21.11.2017

Cite this article as: Velipaşaoğlu
S, Dicle Ö. Vaccinations in Adult
Dermatology Patients. Turk
Dermatol J 2017;11:149-57.

©Copyright 2017 by Turkish Society
of Dermatology
Turkish Journal of Dermatology published
by Galenos Publishing House.

Introduction

After safe water and sanitation, vaccination is the second best public health intervention to save lives. In Turkey, childhood immunizations against 13 different diseases are carried out with more than 95% coverage rate. Unfortunately, immunization rates of older age groups and people with special health conditions that make them more prone to infections remain low (1-4). Patients with dermatologic diseases may have a greater propensity for infections due to both the disease itself and the immunosuppressive and/or immunomodulatory treatments used. The disruption of skin barrier, multisystem involvement in many of the

diseases, frequent inpatient and outpatient admissions and the immunosuppressive treatments are the major causes of vaccine preventable morbidity and mortality. In spite of their increased risk for vaccine preventable diseases, vaccine coverage in patients with chronic diseases is extremely low. The main barriers to vaccination are the prioritization of treating the condition instead of an integrated approach to prevent further morbidities, lack of knowledge about the indications and contraindications of vaccines and limited coordination between health professionals on immunization issues (ie. who should immunize the patient, with which vaccine, with which schedule, and where?) (Table 1).

The aim of this review is to briefly summarize Turkish immunization programme and to give an overview about the vaccines that need to be used in adult patients with certain dermatologic conditions. As in clinical practice immunosuppressive therapies are more frequently used in patients with psoriasis and autoimmune bullous diseases, this paper will also focus on the use of vaccines in this group of patients.

Turkish Immunization Programme

Every country decides on its own immunization schedule by considering several characteristics of the disease and the vaccine. The factors considered for the disease are its importance as a public health problem (*ie.* the epidemiology of the disease in that country, vulnerable age groups, complications of the disease, disease specific fatality rate, etc.), and the economic burden of the disease to the health care system and the society (absenteeism from work/school etc.). Factors regarding the vaccine are its safety, efficacy, cost, the need for logistics, the ease of implementation of a new vaccine to an already crowded immunization schedule, and the approval of that vaccine by both the medical and lay community.

Turkey has a well established childhood immunization system with high coverage rates at certain age groups against 13 vaccine preventable diseases. These diseases and the year (in brackets) in which the vaccine for that disease was introduced to the childhood immunization schedule are; diphtheria (1937),

haemophilus influenzae type B (2006), hepatitis A (2012), hepatitis B (1998), measles (1970), mumps (2006), pertussis (1968), pneumococcal diseases (2008), poliomyelitis (1963), rubella (2006), tetanus (1968), tuberculosis (1952) and varicella (2012). This information is important to figure out which vaccines might have been given to the adult patient in the past. Although the introduction year of some vaccines dates back to 1930s, only after large immunization campaigns carried out in 1980s immunization coverage increased from 20% to 80%, and by the last five years to more than 95%. Therefore, many of the adult patients who are seen at dermatology clinics have never been immunized against these diseases. Seroepidemiologic studies have revealed that more than 90% of individuals over the age of 40 are seropositive for hepatitis A, varicella, measles, mumps, and rubella (5-7). However when seroprotection rates of individuals with a median age of 57.1 were evaluated, 65% were observed to have no protection against diphtheria, 69% against tetanus, and 90% against pertussis (8). These figures suggest that while many of the adults are protected from some of the viral diseases that leave lifelong immunity through natural infection, they are still susceptible to many vaccine preventable diseases.

Although adult immunization schedule is not comprehensively defined in Turkey, many professional associations in collaboration with the ministry of health have suggested some schedules for healthy adults, with the last one updated in

Table 1. Why patients with certain dermatologic diseases are more prone to vaccine preventable infections and what are the barriers to timely and complete immunization of patients?

Why patients with certain dermatologic diseases are more prone to vaccine preventable infections?	Main barriers to timely and complete immunizations of patients with certain dermatologic diseases
<ul style="list-style-type: none"> - Disrupted skin barrier - Multisystem involvement - Frequent in patient and outpatient admissions - Use of immunosuppressive, immunomodulatory treatments 	<ul style="list-style-type: none"> - Prioritizing the treatment of the main condition instead of an integrated approach to prevent further morbidities - Lack of knowledge about the indications and contraindications of vaccines - Limited coordination between health professionals on immunization issues

Table 2. Suggested immunization schedule for healthy adults in Turkey

Vaccine	Age group				
	19-26 years	27-36 years	37-59 years	60-64 years	≥65 years
Td/Tdap ¹	A booster dose every 10 years, preferably on should be Tdap instead of Td				
Influenza					One dose every year
PCV13					One dose
PPSV					One dose
Hepatitis B	Three doses with 0, 1, 6 months schedule for seronegative individuals				
Hepatitis A	Two doses with 0, 6 months schedule for seronegative individuals				
MMR	Two doses with at least one month interval for seronegative individuals		Most are protected by naturally acquired immunity		
Varicella	Two doses with at least one month interval for seronegative individuals		Most are protected by naturally acquired immunity		
HPV	Three doses with 0, 2, 6 months schedule				
Zoster					One dose

Td: Tetanus-diphtheria, Tdap: Tetanus-diphtheria-acellular pertussis, PCV: Pneumococcal conjugate vaccine, PPSV: Pneumococcal polysaccharide vaccine, MMR: Measles-mumps-rubella vaccine, HPV: Human papilloma virus vaccine

2016 (Table 2) (9). Currently, adult immunisation schedule of Turkish Ministry of Health consists of tetanus and diphtheria vaccine boosters for all adults, and seasonal influenza and pneumococcal vaccines for people who are ≥ 65 years of age. For certain adult risk groups, above mentioned vaccines in the childhood immunization schedule can be administered free of charge by the family physician. Three component seasonal influenza and pneumococcal conjugate vaccines for risk groups of any age are funded by the state. Human papilloma virus vaccines, pneumococcal polysaccharide vaccines, meningococcal conjugate vaccines and herpes zoster vaccines are self funded even in the risk groups. These four vaccines can be bought by the patient with a physician's prescription.

Overview of Vaccines

Vaccines are divided into two general groups as live and inactivated vaccines (Table 3). Bacillus Calmette-Guerin (BCG), measles-mumps-rubella (MMR), oral polio (OPV), varicella and herpes zoster vaccines are live vaccines. In addition to these, rotavirus vaccines (used only in infants) and two travel vaccines (yellow fever and live Ty21a *Salmonella typhi* vaccines) are live vaccines. Live influenza vaccine is not on the market in Turkey. All other vaccines are inactivated. Inactivated vaccines do not contain live microorganisms. Rather they contain inactivated (killed) whole microorganism or the products or certain parts of a microorganism (such as purified proteins, polysaccharides, oligosaccharides, toxoids, self assembling virus like particles, or conjugates of oligo/polysaccharides with proteins) (10).

- For all vaccines, prior anaphylaxis to that vaccine or one of its components is a general contraindication for further use of that vaccine. Atopic dermatitis is not a contraindication for any vaccine.

- To be effective, live vaccines have to replicate within the body. Under immunosuppressed conditions the body's ability to control the replication of vaccine microorganism decreases considerably. Therefore, moderate to severe immunosuppression and pregnancy are accepted as general contraindications for all live vaccines due to safety concerns. Inactivated vaccines can be given to immunosuppressed individuals because they do not contain any live microorganism. However, the effectiveness of inactivated vaccines may decrease according to the level of immunosuppression (10-12).

- Presence of moderate or severe illness at the time of immunization is a general precaution to all vaccines. A precaution is a condition in the recipient that might increase the possibility of a serious side effect, or might cause diagnostic confusion, or might interfere with the vaccine's efficacy. During moderate or severe disease attacks it is preferred to defer the vaccines until disease activity subsides. If a long period is anticipated for the decrease in disease severity, the physician has to decide whether or not to continue immunizations. If the physician deems that immunity that will be provided by the vaccine outweighs the risk of an adverse event, immunization may be continued (10,11).

- Transfusion of blood/blood products prior to immunization is known to decrease the immune response to varicella or

Table 3. Differences between live and inactivated vaccines

	Live vaccines	Inactivated vaccines
Vaccines in this group	<ul style="list-style-type: none"> - BCG - MMR - OPV - Varicella - Herpes zoster - Rotavirus (indicated only in infants) - Yellow fever and oral typhoid vaccine (only used as travel vaccines for some countries) - Live influenza vaccine (it is not licensed in Turkey) 	<ul style="list-style-type: none"> - DTaP (for children) - Hep A - Hep B - Hib - HPV - IPV (this vaccine is not found as a stand alone product in Turkey) - MCV4 - PCV - PPV - Seasonal influenza - Td - Tdap (for adults)
General contraindication	<ul style="list-style-type: none"> - A history of anaphylaxis to the vaccine or a component in the vaccine - Pregnancy - Immunosuppression 	<ul style="list-style-type: none"> - A history of anaphylaxis to the vaccine or a component in the vaccine
Precaution	<ul style="list-style-type: none"> - Moderate or severe illness at the time of immunization - Presence of passively acquired antibodies may interfere with response to MMR or varicella vaccine - Antivirals against herpesviruses interfere with response to varicella and zoster vaccines - Special precautions apply for the use of OPV, varicella, herpes zoster, and rotavirus vaccines in the close contacts of immunosuppressed individuals (please refer to text on immunization of contacts) 	<ul style="list-style-type: none"> - Moderate or severe illness at the time of immunization

BCG: Bacillus Calmette-Guérin vaccine, MMR: Measles-mumps-rubella vaccine, OPV: Oral polio vaccine, DTaP: Diphtheria-tetanus-acellular pertussis, Hep A: Hepatitis A, Hep B: Hepatitis B, Hib: Haemophilus influenzae type B, HPV: Human papilloma virus vaccine, IPV: Inactivated polio vaccine, MCV4: Meningococcal conjugate vaccine for serogroups A, C, W, Y, PCV: Pneumococcal conjugate vaccine, PPV: Pneumococcal polysaccharide vaccine, Td: Tetanus-diphtheria toxoid for adults, Tdap: Tetanus, diphtheria, acellular pertussis

measles containing (for example MMR) vaccines. This is due to the neutralizing effect of the passive antibodies against measles and varicella acquired through the blood/blood product. In this case, varicella and MMR vaccines have to be deferred according to the type and dose of the blood product received (Table 4). If a need for transfusion arises within 14 days of administering varicella or MMR vaccine, the patient has to be re-immunized after the time specified for the elimination of passively acquired antibodies in that blood product (Table 4). Since herpes zoster vaccine contains much more virus than varicella vaccine, passively acquired antibodies are not expected to offset the effect of the vaccine and there is no need to defer herpes zoster vaccination (10-12).

- Antiviral drugs active against herpesviruses (such as acyclovir or valacyclovir) may reduce the efficacy of varicella and herpes zoster vaccines. If the patient is already taking an antiviral drug against herpesviruses, these two vaccines should be postponed at least 24 hours after the discontinuation of the drugs. For the individuals who are not taking antiviral drugs, postpone antivirals until 14 days after vaccination with these two vaccines, if clinically appropriate. Otherwise check immune response to the vaccine at least 4 to 6 weeks after the vaccine dose (12).

Immunization of Patients with Dermatologic Diseases

Routine adult immunizations are mostly carried out by primary care physicians. However, adults may need additional immunizations due to their chronic illnesses. Every encounter with a patient is also an opportunity for the dermatologist to discuss the immunization needs of the patient, especially in the presence of chronic diseases. Furthermore, the therapies suggested by the dermatologist may lead to new indications for additional vaccines. Vaccines are not shown to cause disease flares in dermatology patients. Although there are some case reports of disease flares after immunization, studies on causality have to consider the basal rates of the flares, eliminate the effect of coincidental reactions, and compare the rate of flares in natural infection vs. immunization (13). On the other hand, efficacy of vaccines may change according to the type of vaccine, age and immune status of the recipient, immunosuppressive and/or immunomodulatory drugs used, and the presence of additional diseases and comorbid conditions. In order to immunize patients with chronic conditions a dermatologist

has to answer 4 questions: *i.* Does the illness or the drug used pose an increased risk of vaccine preventable infections to the patient?, *ii.* Does the illness or the drug used constitute a contraindication to any vaccine?, *iii.* Which vaccines can be given to the patient without compromising patient safety?, *iv.* Who should administer the vaccines, with which schedule?

In fact, general rules help us deciding on which vaccines are needed and which are contraindicated. Adult dermatology patients should be immunized with adult immunization schedule unless they are immunosuppressed.

Immunosuppression and Vaccines

Immunosuppressive conditions in the adults may be due to the disease itself (eg. patients with cancer, AIDS, or immune mediated diseases) or to the treatments such as corticosteroids, chemotherapy, radiotherapy, immunosuppressive and/or immunomodulating agents. In immunosuppressed patients additional rules have to be considered for safe and effective immunization. The decision to immunize the patient with certain vaccines would change according to whether the patient is likely to get immunosuppressive treatments or to whether s/he is already experiencing low or high level immunosuppression (14-21).

a) Planned Immunosuppression

In patients who are anticipated to take immunosuppressive medications, it is best to start immunization before commencing immunosuppressive therapies. Most of the times the vaccination records of adult patients are missing and immunization history is unclear. In such cases serological tests should be performed to assess the immune status of the patient (against measles, mumps, rubella, hepatitis A, hepatitis B and varicella) and vaccines should be used according to the adult immunization schedule with few exceptions; influenza and pneumococcal vaccines should be immediately given to all adult age groups who are likely to start immunosuppressive medications (14-21). Inactivated influenza vaccine should be repeated every influenza season. For pneumococcal vaccines it is better to start with pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and continue with the polysaccharide vaccine (PPSV23) 8 weeks later. Herpes zoster vaccine can be started as early as 50 years of age if the use of immunosuppressive therapies is likely (16). For example relative risk for herpes zoster infection on azathioprin, cyclophosphamide and glucocorticoid treatments are 2, 4.2,

Table 4. Recommended intervals between blood/blood product and measles or varicella containing vaccines according to the type and dose of blood/blood product

Type of blood product	Dose of the product	Recommended interval before administering measles or varicella containing vaccines
Red blood cell (washed)	10 mL/kg	None
Red blood cell (saline added)	10 mL/kg	3 months
Red blood cell (packed)	10 mL/kg	6 months
Whole blood	10 mL/kg	6 months
Plasma/platelet	10 mL/kg	7 months
Intravenous immunoglobulin	400 mg/kg	8 months
	1000 mg/kg	10 months
	2000 mg/kg	11 months

and 1.5-2.5 fold higher, respectively (22). The use of MTX in combination with biologic medications in psoriasis patients is also known to increase herpes zoster incidence (22).

To produce optimal immune response in the patient, inactivated vaccines should be given at least 2 weeks and live vaccines should be given at least 4 weeks before starting therapy. Earlier initiation of immunosuppressive therapy may also have a negative impact on the safety of live vaccines (10,12,16,19).

b) Patients Already on Immunosuppressive Therapies

To immunize immunosuppressed individuals first the physician has to decide on the level of immunosuppression. In adults, low level immunosuppression is defined as the use of prednisone or its equivalents less than 20 mg per day, glucocorticoid replacement therapy in adrenal insufficiency, topical or intra-articular use of steroids, low dose methotrexate (<0.4 mg/kg/week or <20 mg/week), low dose 6-mercaptopurine (<1.5 mg/kg/day) and low dose azathioprine (<3 mg/kg/day) (4,16,19). High level immunosuppression is defined as the use of above mentioned drugs in doses that exceed the levels specified for low level immunosuppression or the use of biologic agents such as tumor necrosis factor inhibitors or rituximab (4,16,19).

Patients with Low Level of Immunosuppression:

Topical or systemic steroids are used in a large number of diseases in dermatology. The topical use of steroids is not a contraindication for any vaccine. For patients with low level of immunosuppression as outlined above, all inactivated on adult immunization schedule can be used. Regardless of the patients age inactivated influenza vaccine should be given to all adults with low level of immunosuppression at each influenza season (4,16,19,20). For previously unimmunized adults immunization against pneumococcal diseases should be started with one dose of conjugate vaccine and continued with polysaccharide vaccine 8 weeks later. A second dose of polysaccharide vaccine needs to be given to

immunosuppressed individuals 5 years later. For the patients who were immunized only with polysaccharide vaccine in the past, there should be a time interval of at least one year before giving conjugate vaccine.

Before starting live vaccines to patients on long term low level of immunosuppression it is better to consult with an expert, because recommendations change rapidly and contradictions are not uncommon. The need for live vaccines may also change according to individual conditions of the patient (such as occupation, living in a crowded family, disease activity in the society, etc.). Currently it is accepted that varicella vaccine may be used in varicella naive adults with low level of immunosuppression. A two dose schedule with at least 4 weeks interval is recommended. Although herpes zoster vaccine is usually recommended for patients ≥60 years, recent studies and guidelines suggest that it can be started as early as 50 years of age in patients with a history of varicella who have low level of immunosuppression (16,19,23). Due to the paucity of research many guidelines refrain from the use of MMR vaccine in seronegative adults (16,17,19). Thus the use of MMR vaccine should be individualized by consulting with a specialist. In Turkey OPV and BCG vaccines are not on adult schedule and live influenza vaccine is not on the market. However, use of OPV, yellow fever or live *Salmonella* vaccines is not advised due to the limited data on their safety.

Patients with High Level of Immunosuppression:

Live vaccines should be postponed if high doses of systemic steroids are used. High dose corticosteroid use is defined as a total daily dose of ≥20 mg prednisone or its equivalent. If the steroid is used for less than 14 days, live vaccines can be given as soon as the high dose therapy is stopped. If high dose steroids are used for ≥14 days, than an interval of at least one month should be left before starting live vaccines (11,12,16,17).

Use of immunosuppressive/immunomodulatory treatments is a general contraindication for live vaccines. Live vaccines should

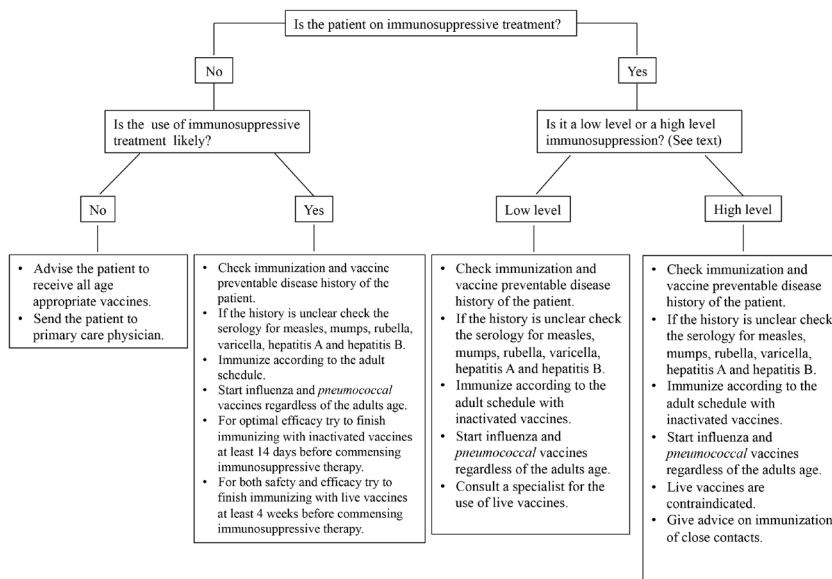


Figure 1. A quick guide to immunize adults with dermatologic diseases

Table 5. Immunizations in adult patients on systemic therapy for psoriasis

Drugs	Live vaccines	Notes*
Retinoid	No contraindication	
Low dose methotrexate	May be used (please refer to text and consult with a specialist)	Low dose is defined as; <0.4 mg/kg/week and <20 mg/week
High dose methotrexate	Contraindicated	High dose is defined as; ≥0.4 mg/kg/week and ≥20 mg/week
Cyclosporin	Contraindicated	
Etanercept Infliximab Adalimumab Ustekinumab Secukinumab	Contraindicated	- Do not give live vaccines while receiving any of these agents. - Use live vaccines at least 4 weeks before starting these agents. - After discontinuation of therapy wait for certain periods before starting live vaccines: Etanercept (4 weeks), infliximab and adalimumab (3 months), ustekinumab (6-12 months), secukinumab (6 months). - Avoid use of OPV in the household contacts. - Use varicella, herpes zoster and rotavirus vaccines in the household contacts with caution (please refer to the text on immunization of contacts).
*Use of inactivated vaccines is not contraindicated during treatment with any of these agents. Seasonal influenza and pneumococcal vaccines should not be forgotten OPV: Oral polio vaccine		

Table 6. Specific vaccination recommendations in adult patients on systemic therapy for autoimmune bullous dermatosis

Drugs	Live vaccines	Notes*
Low dose methotrexate	May be used (please refer to text and consult with a specialist)	Low dose is defined as; <0.4 mg/kg/week and <20 mg/week Live vaccines are contraindicated in higher doses of methotrexate treatment.
Low dose systemic steroids	May be used (please refer to text and consult with a specialist)	Low dose for adults is defined as; <20 mg/day of prednisone or equivalents Live vaccines are contraindicated in higher doses of corticosteroid treatments.
Low dose azathioprine	May be used (please refer to text and consult with a specialist)	Low dose is defined as: <3 mg/kg/day Live vaccines are contraindicated if higher doses of azathioprine is used
Mycophenolate mofetil	Contraindication	Immunizations with live vaccines should be completed at least 4 weeks before starting treatment. Patients will not receive live vaccines until 6 months after the discontinuation of therapy.
Rituximab	Contraindicated	Immunizations with live vaccines should be completed at least 4 weeks before starting treatment. Patients will not receive live vaccines until 6-12 months after the discontinuation of therapy and until B cell count returns to normal.
Cyclophosphamide	Contraindicated	
Dapsone	Not contraindicated	Taking Dapsone diminishes the effect of oral <i>Salmonella</i> vaccine which is used as a travel vaccine.
Intravenous immunoglobulin	Not contraindicated	Certain periods have to pass for optimal efficacy of MMR and varicella vaccines (check table 4 and the text).
*Use of inactivated vaccines is not contraindicated during treatment with any of these agents. Seasonal influenza and pneumococcal vaccines should not be forgotten. Effectiveness of inactivated vaccines can diminish considerably with some of these agents MMR: Measles-mumps-rubella vaccine		

be postponed until the immunosuppressive effects subside after the cessation of treatment (19,24,25). Except for steroids, this waiting period after the discontinuation of treatments is roughly estimated to be 5 half-lives. For more detailed recommendations on the safe time intervals for administering live vaccines after immunosuppressive treatments in patients with psoriasis, and autoimmune bullous diseases please refer to Tables 5 and 6, respectively. For a quick reference, readers are encouraged to review Figure 1 for immunizing patients with different levels of immunosuppression.

Inactivated vaccines can safely be given to patients with high level of immunosuppression, however their efficacy can change considerably. Use of seasonal influenza and pneumococcal vaccines should be carried out as described above for patients with low level of immunosuppression.

Information about the immunosuppressive drugs used and their influence on vaccine responses in dermatologic conditions mostly come from the research on other immune mediated inflammatory diseases (mainly inflammatory

bowel diseases and rheumatoid arthritis). Influenza vaccine responses usually do not diminish with the use of methotrexate or anti-tumour necrosis- α agents, however some studies report a decrease in the efficacy according to vaccine strain, comorbid conditions or concomitant use of other immunosuppressive drugs (26,27). Studies on the efficacy of conjugated pneumococcal vaccines have revealed that response to certain serotypes within the vaccine can decrease with methotrexate but not with anti-tumour necrosis- α agents (26). Rituximab (anti CD-20) has a negative impact on immunogenicity of both influenza and pneumococcal conjugate vaccines (26).

Immunizing Contacts of Immunosuppressed Individuals

In order to provide a circle of protection to the most vulnerable immunosuppressed individuals, household contacts and health staff should be up to date with their vaccines, for they may be the source of infection for these individuals. Contacts of such patients should also have influenza shots at each influenza season. All inactivated vaccines can be given to close contacts. For live vaccines exceptions apply (11,12,16,17). Household contacts of immunosuppressed individuals should not be immunized with OPV since viral shedding through faeces is likely. Infants in the household can be immunized with rotavirus vaccine but diapers should be handled with immune competent hosts and care should be taken for strict hand hygiene after changing the diapers. Varicella or herpes zoster vaccines can be used in the contacts of immunosuppressed individuals. If skin lesions due to the vaccine develop in the immunocompetent vaccine, contact isolation should be carried until all lesions are crusted. MMR and BCG vaccines can be given to close contacts of immunosuppressed patients without any precaution.

Conclusion

Using every encounter with the adult patient as an opportunity to discuss the immunization status is a good start for dermatologists. Adult patients who do not have immunosuppression will be advised to visit their primary care physician to keep up-to-date with their vaccines. For patients who are likely to take immunosuppressive treatments, effort should be given to immunize before starting immunosuppressive treatments with safe intervals. For immunosuppressed individuals frequent consultations with specialists can be needed on live vaccines.

Ethics

Authorship Contributions

Concept: S.V., Ö.D., Design: S.V., Ö.D., Data Collection or Processing: S.V., Ö.D., Analysis or Interpretation: S.V., Ö.D., Literature Search: S.V., Ö.D., Writing: S.V., Ö.D.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

- Blank PR, Schwenkglenks M, Szucs TD. Vaccination coverage rates in eleven European countries during two consecutive influenza seasons. *J Infect* 2009;58:446-58.
- Mazzola G, Macaluso FS, Adamoli L, et al. Diagnostic and vaccine strategies to prevent infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Infect* 2017;74:433-41.
- Dipasquale V, Romano C. Vaccination strategies in pediatric inflammatory bowel disease. *Vaccine* 2017;35:6070-5.
- Wine-Lee L, Keller SC, Wilck MB, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:1003-13.
- Kader C, Kara M, Göçmen AY, et al. Antibodies against vaccine preventable diseases in pregnant women measles, mumps, rubella, varicella and tetanus in Yozgat, Turkey. *Konuralp Medical Journal* 2017;9:29-34.
- Kose S, Mandiracioglu A, Senger SS, et al. Seroprevalence of varicella-zoster virus in the prevaccine era: a population based study in Izmir, Turkey. *J Infect Public Health* 2013;6:115-9.
- Demiray T, Köroğlu M, Jacobsen KH, et al. Hepatitis A virus epidemiology in Turkey as universal childhood vaccination begins: seroprevalence and endemicity by region. *Turk J Pediatr* 2016;58:480-91.
- Tanrıover MD, Soylar C, Ascioglu S, et al. Low seroprevalence of diphtheria, tetanus and pertussis in ambulatory adult patients: the need for lifelong vaccination. *Eur J Intern Med* 2014;25:528-32.
- Erişkin bağışıklama kılavuzu. Available from <http://ekmud.org.tr/e-akademi/rehberler/>
- American Academy of Pediatrics. Active immunization. In: Kimberlin DW, editor. 2015 Red Book: Report of the committee on infectious diseases. 30rd ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. p.13-57.
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). General recommendations on immunization. *MMWR* 2011;60:3-60.
- Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunizations. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editors. 2015 Pink Book: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13th ed. Washington D.C: Public Health Foundation; 2015. p.9-32.
- Gunes AT, Fetil E, Akarsu S, et al. Possible triggering effect of influenza vaccination on psoriasis. *J Immunol Res* 2015;2015:258430.
- Lopez A, Mariette X, Bachelez H, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: a systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun* 2017;80:10-27.
- McMahan ZH, Bingham CO 3rd. Effects of biological and non-biological immunomodulatory therapies on the immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2014;16:506.
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. M. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:44-100.
- CDC. Advisory Committee on Immunization Practices. Best practice guidelines: Altered Immunocompetence. Available at <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>
- Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:94-105.
- Tannöver MD, Akar S, Türkçapar N, et al. Vaccination recommendations for adult patients with rheumatic diseases. *Eur J Rheumatol* 2016;3:29-35.
- Van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the EULAR evidence based recommendations for vaccinations in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2011;10:341-52.
- Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, et al. Vaccinations in patients with immune mediated inflammatory diseases. *Rheumatol (Oxford)* 2010;49:1815-27.
- Tran CT, Ducancelle A, Mason C, Lunel-Fabiani F. Herpes zoster: Risk and prevention during immunomodulating therapy. *Joint Bone Spine* 2017;84:21-7.
- Hales CM, Harpaz R, Ortega-Sanchez I, et al. Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:729-31.
- British Association of Dermatologists. Secukinumab. Available at <http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=3700&itemtype=document>
- British Association of Dermatologists. Ustekinumab. Available at <https://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=135&itemtype=document>
- Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumour necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1016-26.
- Jain VK, Bhashini N, Balajee LK, et al. Effect of disease-modifying antirheumatic drug therapy on immun response to trivalent influenza vaccine in rheumatoid arthritis. *Indian J Med Res* 2017;145:464-70.

Quiz

- 1. What are the main barriers to immunization of patients with dermatologic conditions?**
 - a. Lack of knowledge among professionals about the indications of vaccines
 - b. Lack of knowledge among professionals about the contraindications of vaccines
 - c. Prioritizing the treatment of the condition instead of an integrated approach to minimize risks
 - d. Lack of coordination among health staff
 - e. All of above
- 2. Which of the following vaccines is not administered to adults?**
 - a. Rotavirus vaccine
 - b. Tetanus-diphtheria toxoid vaccine
 - c. Hepatitis B vaccine
 - d. Influenza vaccine
 - e. Pneumococcal conjugate vaccine
- 3. Which of the following vaccines is a live vaccine?**
 - a. MMR vaccine
 - b. Pneumococcal conjugate vaccine
 - c. Pneumococcal polysaccharide vaccine
 - d. Hepatitis A vaccine
 - e. Human papilloma virus vaccine
- 4. An adult patient has received intravenous immunoglobulin for the treatment of pemphigus vulgaris one month ago. Which of the following vaccines should be postponed for several months in this patient?**
 - a. Human papilloma virus vaccine
 - b. Hepatitis A vaccine
 - c. Hepatitis B vaccine
 - d. Pneumococcal conjugate vaccine
 - e. Varicella vaccine
- 5. A 61-year-old patient is currently receiving oral acyclovir treatment. After discontinuation of acyclovir, what is minimum interval for administering herpes zoster vaccine to this patient?**
 - a. One day
 - b. One week
 - c. One month
 - d. One year
 - e. Two years
- 6. Which of the following is accepted as highly immunosuppressive treatment?**
 - a. Systemic prednisone 10 mg/day
 - b. Azathioprine 2 mg/kg/day
 - c. Methotrexate 0.2 mg/kg/week
 - d. 6-mercaptopurin 1 mg/kg/day
 - e. Rituximab 500 mg
- 7. Which of the following vaccines cannot be used in the household contacts of highly immunosuppressed patients?**
 - a. Oral polio vaccine
 - b. MMR vaccine
 - c. BCG vaccine
 - d. Inactivated influenza vaccine
 - e. Hepatitis B vaccine
- 8. Which of the following vaccines is contraindicated in an adult patient receiving infliximab for the treatment of psoriasis?**
 - a. Inactivated influenza vaccine
 - b. Tetanus-diphtheria toxoid vaccine
 - c. Human papilloma virus vaccine
 - d. Hepatitis B vaccine
 - e. Varicella vaccine
- 9. In Turkey, most of the adults who are older than 60 years of age have protective antibodies against the following diseases, except for?**
 - a. Measles
 - b. Mumps
 - c. Rubella
 - d. Varicella
 - e. Pertussis
- 10. Which of the following statements is correct?**
 - a. Adult immunization schedules are the same in all countries
 - b. Immunization coverage among healthy adults is very high in Turkey
 - c. Immunization coverage among adult patients with chronic diseases is very high in Turkey
 - d. Dermatologists have to be immunized against influenza each year
 - e. Household contacts of immunosuppressed patients have to be immunized with pneumococcal polysaccharide vaccine

Answer key
1.e, 2.a, 3.a, 4.e, 5.a, 6.e, 7.a, 8.e, 9.e, 10.d



Bilge Fettahloğlu
Karaman,
Suhan Günaştı Topal,
Varol Lütfü Aksungur

El Egzamasında Yama ve İğne Testleri: Altmış Yedi Olguluk Seri Sonuçları

Patch and Prick Tests in Hand Eczema: Results of A Sixty Seven Patient Series

Öz

Amaç: El egzamalı hastaların tanı ve tedavisinde, yama ve iğne testlerinin yeri vardır. Bu çalışmamızda, el egzamalı hastalardaki bazı klinik özelliklerin, deri testlerinin sonuçlarını öngörmemizi sağlayıp sağlayamayacağını araştırdık.

Yöntemler: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na başvuran 67 ardışık, el egzamalı hasta; hastalık süresi, morfolojisi ve şiddeti açısından değerlendirildi. Hastaların hepsine, Avrupa Standardı Serisi ile yama testi, rutin aeroallerjenler ile iğne testi yapıldı.

Bulgular: Hastaların %46,3'ünde en az bir alerjen ile yama testi pozitif iken, iğne testi için bu oran %23,9 idi. En az üç yıldır el egzamasından yakınan hastaların, bir kontakt duyarlılığa sahip olma olasılığı istatistiksel olarak daha anlamlıydı [odds oranı (OR) 0,9]. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, keratotik ve/veya likenifiye el egzamalı hastalarda duyarlanma olasılığı daha düşüktü (OR 0,3). El egzamasının şiddeti, yama testi sonuçlarını öngörememekteydi ve iğne testi pozitifliği açısından bir belirteç yoktu.

Sonuç: Uzamış el egzaması olan tüm hastalarda, yama testi yapılmasını özellikle öneriyoruz.

Anahtar kelimeler: El egzaması, yama testi, iğne testi, tanı, risk faktörleri, alerjik kontakt dermatit

Abstract

Objective: The patch and prick tests have a place in the management of patients with hand eczema. In this study, we investigated whether some of the clinical features patients with hand eczema could provide us with the predictability of skin test results.

Methods: In Çukurova University Faculty of Medicine, 67 consecutive patients with hand eczema; evaluated in terms of duration of disease, morphology and severity. All of the patients were undergoes patch tested with the European Standard Series, and needle testing with routine aeroallergens.

Results: Patch test with at least one allergen was positive in 46.3% of the patients; whereas this rate was 23.9% for prick test. The likelihood of having a contact sensitivity of patients complaining of hand eczema for at least three years was statistically more significant [odds ratio (OR) 0.9]. Although statistically not significant, it is less likely to be sensitized to patients with keratotic and/or licheniform hand eczema (OR 0.3). The severity of hand eczema was not predictive of patch test, there was no indicator of needle test positivity.

Conclusion: We strongly recommend patch testing in all patients with prolonged hand eczema.

Keywords: Hand eczema, patch test, prick test, diagnosis, risk factors, allergic contact dermatitis

Çukurova Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı,
Adana, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Bilge Fettahloğlu Karaman,
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
Tel.: +90 533 562 26 26
E-posta: bilgef@gmail.com
ORCID-ID:
orcid.org/0000-0003-4236-0066
Geliş Tarihi/Submitted: 03.02.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 26.04.2016

Giriş

Eller, alerjik kontakt dermatitin (AKD) en sık görüldüğü bölgeler arasındadır. Atopik dermatitli (AD) hastalarda da eller, nadir olmayarak, etkilenir. Aktif AD'li hastalarda, el tutulumunun prevalansı yaklaşık %60 olarak bulunmuştur (1). Şüphesiz, AKD'de neden olan spesifik antijenin belirlenmesinde, yama testinin önemli bir yeri vardır. Bununla birlikte, AD'de iğne testinin böyle bir rolü olduğu tartışmalıdır (2). AD tanısında, hala en sık kullanılan kriterler arasında yer alan Hanifin-Rajka kriterlerinde, erken tip aşırı duyarlılık testi reaktivitesi minör kriter olarak kabul edilmektedir. Üstelik phadiotop veya deri iğne testi kullanılarak alerjen spesifik immünoglobulin E varlığının gösterilmesi, Bos ve ark. (3) tarafından AD tanısında önerilen, milenyum kriterleri için zorunludur ve AD tanısında değerli bir araç olduğu yakın zamanda gösterilmiştir (4). Bu nedenle sadece yama testi değil, iğne testi de el egzamalı hastaların yönetiminde fayda sağlayabilmektedir. Bu çalışmada, el egzamalı hastalarda bazı klinik özelliklerin, yama ve iğne testlerinin sonuçlarını öngörmeyi sağlayıp sağlayamayacağını araştırmayı ve böylece bu deri testlerini öncelikle hangi klinik subgruplara uygulayacağımızı belirlemeyi amaçladık.

Yöntemler

Bu çalışmaya, Çukurova Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran el egzamalı 67 (45 kadın ve 22 erkek) hasta alındı. Hastaların yaşları 19 ile 72 (ortalama 35) arasındaydı. Otuz iki hasta ev hanımı, 12'si memur veya öğrenci, 19'u işçiydi. İşçiler inşaat, temizlik, tekstil ve otomobil tamirciliği gibi farklı alanlarda çalışıyordu.

Tüm hastalarda el egzamasının süresi sorgulandı. Dermatolojik muayenelerinde, hiperkeratoz ve/veya likenifikasyonun mu, sulantı ve/veya skuamın mı baskın olduğu belirlendi. El egzamasının şiddeti, Held ve ark. (5) tarafından önerilen El Egzaması Şiddet İndeksi'ne (HECSI) göre belirlendi.

Ellerdeki egzamatöz lezyonlardan alınan deri kazıntılarında hazırlanan potasyum hidroksit preparatları tüm hastalarda mantar açısından negatifti. Yama ve iğne testleri diğer kaynaklarda anlatıldığı gibi standart yöntemlerle yapıldı ve değerlendirildi (6,7). Yama testinde Avrupa Standardı Serisi (Chemotechnique Diagnostics, İsviçre); iğne testinde (Allergopharma, Almanya) kullanıldı. Bu testlerde kullanılan alerjenler Tablo 1 ve 2'de listelendi.

Yukarıda belirtilen klinik özelliklerin sıklıkları, yama testi pozitif ve negatif olan hastalarda karşılaştırıldı. İstatistiksel incelemede SPSS software 20.0 versiyonu kullanılarak çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı.

Çalışmamıza katılan tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı. Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklendi ve Çukurova Üniversitesi Etik Komitesi tarafından onaylandı.

Bulgular

Hastalarımızda, el egzamasının süresi bir hafta ile 24 yıl arasında değişiyordu, ortalama üç yıldır. Otuz üç (%49,3) hasta üç yıldan kısa süredir el egzamasından yakınırken, 34 (%50,7) hastanın üç yıl veya daha uzun süredir el egzaması vardı. Otuz beş hastada, baskın lezyon hiperkeratoz ve/veya

likenfikasyon, 26 (%38,8) hastada skuam ve sadece altı (%9) hastada sulantı idi. El egzaması şiddeti açısından HECSI skoru 3 ile 100 puan arasındaydı, ortalama 24 puandı. Otuz bir (%46,3) hastada HECSI skoru 24 puandan düşüktü. Otuz altı (%53,7) hastada 24 puan veya daha yüksekti.

Otuz bir (%46,3) hastada yama testi en az bir alerjene karşı pozitif. Birden fazla alerjende pozitiflik gösteren hasta sayısı 21 idi. Kobalt klorid (%26,9), nikel sülfat (%23,9) ve potasyum dikromat (%20,9) başta olmak üzere metaller en sık karşımıza çıkan alerjenlerdi (Tablo 1). Otuz bir yama testi pozitif hastanın 26'sında (%83,9) en az bir alerjene karşı pozitiflik mevcuttu ve hastaların bu alerjenlerle mesleki olarak karşılaşma olasılıkları bulunuyordu.

On altı (%23,9) hastada, en az bir alerjene karşı iğne testi pozitif. Dokuz hastada, birden fazla alerjene karşı pozitiflik saptandı. En sık erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu, *Dermatophagoides farinae* (%16,4) ve *Dermatophagoides*

Tablo 1. Yama testi alerjenleri ve hastalarımızdaki pozitiflik sıklıkları

Alerjen	n (%)
Kobalt klorid	18 (26,9)
Nikel sülfat	16 (23,9)
Potasyum dikromat	14 (20,9)
Epoksi reçinesi	5 (7,5)
Yün alkolleri	3 (4,5)
Tiksokortol-21-pivalate	3 (4,5)
Tiuram karışımı	2 (3,0)
Güzel koku karışımı I	2 (3,0)
Güzel koku karışımı II	2 (3,0)
Para tersiyer butil formaldehid	2 (3,0)
N-isopropil-N-fenil-4-fenilen diamin	1 (1,5)
Merkapto karışımı	1 (1,5)
Merkapto-benzotiazol	1 (1,5)
Peru balsamı	1 (1,5)
Kolofoni	1 (1,5)
Formaldehid	1 (1,5)
Paraben karışımı	1 (1,5)
Seskiterpen laktan	1 (1,5)
Primin	1 (1,5)
Lyril	1 (1,5)
Benzokain	-
Neomisin sülfat	-
Kliokuinol	-
Cl+Me-izotiazolinon	-
Para fenilen-diamin	-
Kuarteium 15	-
Budesonid	-
Dibromoglutarnitril	-

pteronysinus (%13,4) olmak üzere, ev tozu akarlarına karşı gelişti (Tablo 2). İğne testi pozitif olan 16 hastanın sekizinde (%50,0) yama testi de pozitif idi.

Üç sene veya daha uzun süredir el egzamasından yakınan hastalarda, daha kısa süredir hastalığı olanlara oranla yama testi pozitifliği daha sık idi (%64,7 vs %27,3). Elleri, özellikle hiperkeratoz ve/veya likenifikasyon olan hastalarda sulantı ve/veya kepeklenme baskın olanlara göre pozitiflik daha azdı (%37,1 vs %56,3). HECSI skoru 24'e eşit veya daha fazla olanlarla, HECSI skoru 24'ten az olanlar arasındaki yama testi pozitifliği oranları ise neredeyse eşitti (%44,4 vs %48). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, gruplar arasındaki fark sadece uzamış hastalıkta istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0018$) (Tablo 3).

Ancak, kalınlaşmış deri için de istatistiksel olarak anlamlılık seviyesine yakındı ($p=0,0643$). Uzamış el egzaması, kalınlaşmış el derisi ve şiddetli el egzaması varlığı veya yokluğu göz önüne alınarak oluşturulan gruplar arasındaki karşılaştırmalarda, iğne testi pozitifliklerinin sıklıkları benzerdi.

Tartışma

El egzaması nedenleri arasında AKD'ler başta gelmektedir. Kontakt alerjenlerin belirlenmesi el egzamasının tanı ve tedavisinde önemli yer tutar. 2011-2014 yılları arasında, Trakya

Bölgesi'nde, 169 AKD tanılı hastaya yama testi yapılmış, bunların 105'inde (%73) el lokalizasyonu gözlenmiştir (8). En sık pozitiflik, bizim çalışmamızda olduğu gibi, metallere karşı saptanmıştır. On Avrupa kliniğinde, el egzamalı 416 hastaya, en az bir Avrupa Standardı Serisi ile yama testi yapılmış ve bunların %63'ünde test edilen alerjenlerin bir veya daha fazlasına karşı kontakt duyarlılık gelişmiştir (9). En sık rastlanan duyarlandırıncılar nikel sülfat, katkı maddeleri, güzel koku karışımı, kobalt klorid, lastik kimyasalları, potasyum dikromat, komposit/çiçekler ve para fenilen-diamin/toluen-2,5-diamin'dir. Eylül 1989 ve Aralık 2009 yılları arasında, Çin'de 366 el egzamalı hastaya modifiye Kuzey Amerika Standardı Serisi ile yama testi yapılmış ve hastaların %74'ünde pozitif yama testi reaksiyonu gözlenmiştir (10). Para fenilen-diamin, nikel sülfat, güzel koku karışımı, amonyaklı civa ve karbon karışımları en sık saptanan alerjenler olmuştur. Hindistan'da yapılan bir çalışmada, el egzamalı 100 ardışık hastaya Hindistan Standardı Serisi ile yama testi yapılmış, %65'inde bir veya daha fazla alerjenle pozitiflikler saptanmıştır (11). En sık rastlanan alerjenler potasyum dikromat, güzel koku karışımları, nikel sülfat ve para fenilen-diamin'dir. Yine, bu son iki çalışmada da, bizim çalışmamızda olduğu gibi metaller en sık duyarlandırıncılardır. Ancak, bu üç çalışma ile karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızda yama testi pozitifliği oranı (%46,3) daha düşüktür. Bunun sebebinin farklı alerjen serilerinin kullanılması veya standart serilerdeki alerjenlere karşı duyarlılıklardaki bölgesel farklılıklar olabileceği bildirilmiştir (12).

Son zamanlarda yayımlanan bazı derlemelerde, iğne testinin el egzaması tanısı için önemli bir inceleme olduğu kabul edilmektedir (13,14). Taze materyaller veya ticari araçlar ile yapılan iğne testinin protein kontakt dermatiti tanısı için altın standart olduğu vurgulanmaktadır. Dahası, "Kanita Dayalı Dermatoloji" adlı kitapta, el egzamalı hastalarda atopiyi saptamak için, iğne testi yapılması önerilmektedir (15). Bu nedenle, bizim çalışmamızda olduğu gibi, el egzamalı hastalara iğne testi yapılması önerilebilir. Ancak, çalışmamızda el egzamasının süresinin, morfolojik tipinin ve şiddetinin iğne testi ihtiyacını belirlemede, belirteç olabileceğine dair bir sonuç elde edemedik.

El egzamasının tanı ve tedavisinde kullanılan kılavuzlara göre el egzamalı tüm hastalara en azından Avrupa Standardı Serisi ile yama testi yapılmalıdır (16). Bu yüzden, el egzamalı hastalarda yama testi ihtiyacını saptayan belirteçlerin araştırılmasının gereksiz olduğu düşünülebilir. Diğer taraftan,

Tablo 2. İğne testi alerjenleri ve hastalarımızdaki pozitiflik sıklıkları

Alerjen	n (%)
<i>Dermatophagoides farinae</i>	11 (16,4)
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	9 (13,4)
Yabani ot polenleri karışımı	4 (6,0)
Ağaç polenleri karışımı II	3 (4,5)
Ot polenleri karışımı	3 (4,5)
Ot/tahıl polenleri karışımı	3 (4,5)
Küf mantarları karışımı	2 (3,0)
Ağaç polenleri karışımı I	2 (3,0)
Hayvan epitelleri	-

Tablo 3. Uzamış el egzaması, kalınlaşmış el derisi ve şiddetli el egzaması varlığı veya yokluğuna göre deri testlerinin pozitiflik sıklıklarının karşılaştırılması

Kriterler	Yama testi				İğne testi			
	Kriterleri sağlayan gruplardaki pozitiflik yüzdeleri		p	Odds oranı (%95 GA)	Kriterleri sağlayan gruplardaki pozitiflik yüzdeleri		p	Odds oranı (%95 GA)
	Evet	Hayır			Evet	Hayır		
Uzamış egzama en az üç yıldır (n=34)	64,7	27,3	0,0018	5,9 (1,9-18,2)	23,5	24,2	0,9029	0,9 (0,3-2,9)
Kalınlaşmış deri Keratoz veya likenifikasyon (n=35)	37,1	56,3	0,0643	0,3 (0,1-1,1)	25,7	21,9	0,8197	1,1 (0,4-3,6)
Şiddetli egzama HESCI skoru ≥ 24 (n=36)	44,4	48,4	0,9042	0,9 (0,3-2,8)	27,8	19,4	0,4522	1,6 (0,5-5,1)

GA: Güven aralığı, HESCI: El egzaması şiddeti indeksi

yine yakın zamanda yayımlanmış bazı derlemelerde, el egzamalı hastalarda yama testinin AKD tanısından şüphelenildiğinde (17) veya el egzamasında doğru tanı için gerekli olabileceği üzerinde durulmaktadır (18). Bin beş yüz elli bir el egzamalı hastanın yama testi sonuçlarının bildirildiği yeni bir makalede, rekürren veziküler el egzaması olan hastalara, özellikle ileri yaştaki kadınlara, yama testi yapılması gerektiği; bununla birlikte, hiperkeratotik palmar egzaması olan erkek hastalarda yama testinin daha az zorunlu olabileceği sonucuna varılmıştır (19). Bu sonuç, bizim bulgularımızdan biri ile uyumlu idi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, biz de, hiperkeratoz ve/veya likenifikasyonun baskın olduğu el egzamalı hastalarda, yama testi pozitifliğinin sulantı veya skuamın baskın olduğu el egzamalı hastalar kadar sık olmadığı sonucunu elde ettik.

Egzamanın tüm tiplerinde epidermal bariyer zarar görmektedir. Böylece kimyasalların deri yoluyla penetrasyonu artabilir. Bunun sonucunda, kontakt duyarlılık gelişme riski artar. Epidermal bariyerdeki hasarlanma süresi uzadıkça, kontakt duyarlanma gelişme riski de artmaktadır. Bu nedenle, en az üç senedir el egzamasından yakınan hastalarda, daha kısa süredir hastalığı olanlara oranla daha sık yama testi pozitifliği saptanması şaşırtıcı değildir.

Ancak, hiperkeratotik el egzaması olan hastalarda yama testi pozitifliği sıklığının diğer tiplere oranla daha az oluşunu açıklamak daha karmaşıktır. Kimyasalların stratum korneumdan penetrasyonunun başlıca yolunun intersellüler yolak olduğu düşünülmektedir (20). Normal deride bu yol, korneositler etrafında, oldukça dolambaçlı ve kıvrımlı bir yoldur. Hiperkeratotik deride, stratum korneum kalınlığı artmakla birlikte, keratinositlerin tahmini boyutları daha küçüktür. Korneositlerin tahmini alanının boyutlarındaki azalma, dolambaçlı penetrasyon yolağını azaltmıştır. Böylece hiperkeratotik deride penetrasyon oranı artmıştır. İlk bakışta, bu artış hiperkeratotik el egzamalı hastalarda kontakt duyarlılık gelişme eğiliminin daha az olması gerçeği ile çelişkili görülebilir. Ancak, yukarıdaki karşılaştırma normal ve anormal korneositler arasında yapılmıştır. Oysa, egzamaların tüm tiplerinde korneositler anormaldir. Bu nedenle, egzamadaki hiperkeratoz, hastalıklı deride artmış olan penetrasyon oranlarını bir miktar azaltmaktadır. Bu düşünce, inflamasyonda amaca yönelik bir elementin rol oynadığı görüşündeki bazı biyologların fikirleri ile uyumludur (21). Örneğin; ödem, konağın zararlı ajanı seyreltme çabasıdır. Böylelikle, zararlı moleküllerin konsantrasyonu azaltılır. Benzer şekilde, üst derinin inflamasyonu olan egzamada oluşan hiperkeratoz, kimyasalların deri yoluyla penetrasyonunu zorlaştırmak üzere kazanılmış bir savunma mekanizması olabilir.

Sonuç

Özellikle kronik el egzaması olan tüm hastalara yama testi yapılmasını öneriyoruz. Ancak bu önerimizin daha güvenilir olabilmesi ve daha çok sayıda klinik özelliğin etkisinin belirlenebilmesi için, Avrupa standardı serisinin ek olarak, el egzamasında sık karşılaşılan diğer alerjenlerle ve daha çok sayıda olguda yapılmış olması gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Komitesi tarafından (TF2008LTP10) onaylanmıştır.

Hasta Onayı: Çalışmaya alınan tüm hastalardan onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.F.K., Konsept: B.F.K., S.G.T., V.L.A., Dizayn: B.F.K., S.G.T., V.L.A., Veri Toplama veya İşleme: B.F.K., V.L.A., Analiz veya Yorumlama: B.F.K., S.G.T., V.L.A., Literatür Arama: B.F.K., S.G.T., V.L.A., Yazan: B.F.K., S.G.T., V.L.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (TF2008LTP10).

Kaynaklar

1. Simpson EL, Thompson MM, Hanifin JM. Prevalence and morphology of hand eczema in patients with atopic dermatitis. *Dermatitis* 2006;17:123-7.
2. Eczema and dermatitis. In: Weller R, Hunter J, Savin J, Dahl M, editors. *Clinical Dermatology*, 4th ed. Oxford: Blackwell; 2008. p. 79-103.
3. Bos JD, Van Leent EJM, Sillevius Smitt JH. The millennium criteria for the diagnosis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 1998;7:132-8.
4. Schram ME, Leeflang MM, Den Ottolander JP, Spuls PI, Bos JD. Validation and refinement of the Millennium Criteria for atopic dermatitis. *J Dermatol* 2011;38:850-8.
5. Held E, Skoet R, Johansen JD, Agner T. The hand eczema severity index (HECSI): A scoring system for clinical assessment of hand eczema. A study of inter- and intraobserver reliability. *Br J Dermatol* 2005;152:302-7.
6. Wahlberg JE, Lindberg M. Patch testing. In: Frosch PJ, Menne T, Lepoittevin JP, editors. *Contact Dermatitis*, 4th ed. Berlin: Springer; 2006. p. 365-90.
7. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: An updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:S1-148.
8. Erfan G, Yanık ME, Kaya Ş, Kalaycı S, Taşolar K, Kulaç M. Alerjik kontakt dermatitli olgularda yama testi: Üç yıllık retrospektif Tekirdağ ili sonuçları. *Türkderm* 2015;49: 129-33.
9. Agner T, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Frosch P, et al. Contact sensitisation in hand eczema patients—relation to subdiagnosis, severity and quality of life: A multi-centre study. *Contact Dermatitis* 2009;61:291-6.
10. Ni C, Dou X, Chen J, Zhu X, Liu L. Contact sensitization in Chinese patients with hand eczema. *Dermatitis* 2011;22:211-5.
11. Handa S, Kaur I, Gupta T, Jindal R. Hand eczema: Correlation of morphologic patterns, atopy, contact sensitization and disease severity. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78:153-8.
12. Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ, Lehmacher W, Aberer W, et al. National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population-adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40,000 patients from a multicenter study (IVDK). *Contact Dermatitis* 1997;37:200-9.
13. Agarwal US, Besarwal RK, Gupta R, Agarwal P, Napalia S. Hand eczema. *Indian J Dermatol* 2014;59:213-24.
14. Lakshmi C, Srinivas CR. Hand eczema: An update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78:569-82.
15. Van Coevorden AM, Diepgen T, Coenraads PJ. Hand eczema. In: Williams H, Bigby M, Diepgen T, Herxheimer A, Naldi L, Rzany B, editors. *Evidence-Based Dermatology*, 2nd ed. Oxford: Blackwell; 2008. p. 117-8.
16. Menne T, Johansen JD, Sommerlund M, Veien NK. Hand eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis* 2011;65:3-12.
17. Alavi A, Skotnicki S, Sussman G, Sibbald RG. Diagnosis and treatment of hand dermatitis. *Adv Skin Wound Care* 2012;25:371-80.
18. Perry AD, Trafeli JP. Hand dermatitis: Review of etiology, diagnosis, and treatment. *J Am Board Fam Med*. 2009;22:325-30.
19. Boonstra MB, Christoffers WA, Coenraads PJ, Schuttelaar ML. Patch test results of hand eczema patients: Relation to clinical types. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014 Sep 15 [Epub ahead of print].
20. Loden M. Transepidermal water loss and dry skin. In: Fluhr J, Elsner P, Berardesca E, Maibach HI, editors. *Bioengineering of the Skin: Water and the Stratum Corneum*, 2nd ed. Florida: CRC Press; 2005. p. 171-86.
21. Ananth M. An evolutionary concept of health. In: *In Defense of an Evolutionary Concept of Health: Nature, Norms, and Human Biology*. Hampshire: Ashgate Publishing; 2008. p. 173-216.



Ismail Cem Temel,
Aslı Bilgiç Temel*,
Erkan Alpsoy**,
Ertan Yılmaz**,
Ayşe Akman
Karakaş**,
Selen Bozkurt***,
Bülent Veli Ağırır****

Evaluations of Audiovestibular Manifestations in Patients with Psoriasis

Psoriasisli Hastalarda Odyovestibüler Bulguların Değerlendirilmesi

Abstract

Objective: Sensorineural hearing loss can occur as a complication of autoimmune and inflammatory diseases. Although psoriasis is also a chronic inflammatory skin disease characterized by T-cell mediated hyperproliferation of the keratinocytes, the information about the relationship between audiological disorders is limited in the literature and the relationship with vestibular disorders has not been investigated before. In this study, we aimed to investigate the presence of audiovestibular disorders and their relationship with disease parameters.

Methods: Sixty-one patients with psoriasis and 61 healthy individuals were included in this prospective cross-sectional study. Those with possible etiologic factors that may lead to hearing and balance disorders were not included in the study. All participants were first performed a full ear, nose and throat examination. Subsequently, full audiological examination (pure audiometry, autoacoustic emission, stapes reflex, detection threshold of speech and discrimination) and electronystagmography tests were performed in the audiology laboratory where sound isolation was provided. Psoriasis severity was assessed by psoriasis area and severity index, body surface area and general evaluation of researcher.

Results: There were significant differences between patients and controls in terms of audiovestibular symptoms. According to audiograms, predominant bilateral sensorineural hearing loss was detected in high frequency in psoriasis patients. The vestibular abnormalities in patients with psoriasis were found to be more frequent than those in controls, only saccadic test values were observed as statistically significant.

Conclusion: Our study demonstrates that audiovestibular abnormalities are significantly associated with psoriasis. Therefore, patients with psoriasis should be evaluated for the co-occurrence of hearing loss or vestibular problems which might affect patients' quality of life.

Keywords: Psoriasis, hearing loss, vestibular dysfunction, audiometry, electronystagmography, sensorineural hearing loss

Öz

Amaç: Sensorinöral işitme kaybı, otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilmektedir. Psoriasis toplumda yaygın olarak görülmesine rağmen, odyolojik bozukluklar ile ilişkisi hakkında literatürdeki bilgiler sınırlıdır ve vestibüler bozukluklarla ilişkisi daha önce araştırılmamıştır. Biz de bu çalışmamızda, psoriasis hastalarında odyovestibüler bozuklukların varlığını ve hastalık parametreleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Altmış bir psoriasis hastası ile yaş ve cinsiyet uyumlu 61 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. İşitme ve denge bozukluğuna yol açabilecek olası etiyolojik faktörlere sahip olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm katılımcılara öncelikle tam bir kulak, burun ve boğaz muayenesi yapıldı. Takiben hastalara ses izolasyonu sağlanmış odyoloji laboratuvarında tam odyolojik tetkik (saf ses odyometri, otoakustik emisyon, stapes refleksi, konuşmayı alma ve ayırt etme eşiği saptanması) ve elektronistagmografi testleri yapıldı. Psoriasis hastalık şiddeti psoriasis alan ve şiddet indeksi, vücut yüzey alanı ve araştırmacının genel değerlendirmesi ile değerlendirildi.

Bulgular: Odyometrik testlerde hasta ve kontroller arasında anlamlı farklılık saptandı.

Seydişehir State Hospital,
Clinic of Ear Nose Throat,
Konya, Turkey

*Beyşehir State Hospital,
Clinic of Dermatology,
Konya, Turkey

**Akdeniz University Faculty
of Medicine, Department of
Dermatology, Antalya, Turkey

***Akdeniz University Faculty
of Medicine, Department
of Biostatistics and Medical
Informatics, Antalya, Turkey

****Akdeniz University Faculty
of Medicine, Department of
Ear Nose Throat,
Antalya, Turkey

Correspondence/ Yazışma Adresi:

Aslı Bilgiç Temel, Beyşehir State
Hospital, Clinic of Dermatology,
Konya, Turkey

Phone: +90 242 249 67 04

E-mail: bilgi_asli@yahoo.com

ORCID-ID:

orcid.org/0000-0001-7910-7908

Submitted/Geliş Tarihi: 12.04.2017

Accepted/Kabul Tarihi: 16.06.2017

©Copyright 2017 by Turkish Society
of Dermatology

Turkish Journal of Dermatology published
by Galenos Publishing House.

Odyogramda kontrollere göre psoriasis hastalarında yüksek frekanslarda baskın bilateral sensörinöral işitme kaybı saptandı. Psoriasis hastalarında vestibüler testler kontrollere göre daha sık anormal saptandı, sadece sakkadik test değerleri arasında istatistiksel anlamlı olarak farklılık gözlemlendi.

Sonuç: Çalışmamızda psoriasis ile odyovestibüler sistem bozuklukları arasında anlamlı birliktelik saptandı. Bu nedenle, hastaların yaşam kalitesini etkileyebilen işitme kaybı ve vestibüler bozukluklar açısından psoriasis hastalarının kontrolü gereklidir.

Anahtar kelimeler: Psoriasis, işitme bozuklukları, vestibüler bozukluklar, odyometri, elektronistagmografi, sensörinöral işitme kaybı

Introduction

The inner ear is an important target of autoimmune and inflammatory attacks. Sensorineural hearing loss (SNHL) may occur as a complication of autoimmune and inflammatory diseases (1-3). Psoriasis is also an inflammatory skin disease characterized by T-cell mediated hyper proliferation of the keratinocytes (4). However, it has also recently been recognized as a chronic multisystem disease of variable course with inflammatory process, as with other rheumatologic inflammatory diseases. Hearing loss has been witnessed in variable rheumatologic diseases. Although psoriasis is a common disease, affecting approximately 2% of the general population, little is known about its effects on audiovestibular functions. The relation between psoriasis and SNHL has previously been examined in three studies (5-7). With the exception of Karabulut et al. (6), all studies demonstrated that aerial and bone-conduction threshold values in all frequencies were higher in patients with psoriasis. The only statistical significance between hearing loss and disease severity was found in the study of Güvenç et al. (5). None of these studies investigated the relationship between vestibular functions and psoriasis.

The aim of this study was to investigate the vestibular function in addition to the audiological functions and to identify the probable factors influencing audiovestibular functions in psoriasis patients.

Materials and Methods

A preliminary estimate of sample size for detecting the clinical difference of audiological impairment prevalence in psoriasis and in general population with effect size $d=0.4$, for which a study with a type 1 error of 0.05 and a type 2 error of 0.2 would require approximately 61 patients per group with two-sided significance testing. Consequently, 61 consecutive psoriasis patients, who were admitted to our psoriasis outpatient clinic between October 2015 and December 2015, and 61 consecutive healthy volunteers without a history of inflammatory rheumatic disease, were included in the study. Informed consent was obtained from all cases and controls. This study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Akdeniz University (ethic committee approval no: 70904504/71-11.02.2015).

The diagnosis of psoriasis was done according to clinical and histopathological findings. The demographic and clinical data of the patients, including disease severity, duration of the disorder, and previous therapies, were recorded. Psoriasis disease severity was evaluated either by Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and body surface area (BSA),

or investigator's global assessment (IGA) (8,9). IGA was used especially for palmoplantar plaque, palmoplantar pustular or inverse psoriasis in which PASI or BSA evaluation are inappropriate (10).

During the period of recruitment, patients with psoriasis and the control subjects were questioned about any history of previous audiovestibular disturbances, cranial trauma, exposure to noise, ear infection, metabolic disease, renal failure, ototoxic drug use, and familial history of hearing impairment. Those with a known cause, such as trauma, Meniere disease, other audiovestibular disorders, ear surgery, previous history of cardiovascular diseases, cerebrovascular complications, infections involving the inner ear, syphilis, barotrauma, acoustic schwannoma, or those in treatment with ototoxic drugs were excluded from the study. Participants who had severe cervical problems were excluded due to the inability to perform vestibular assessment.

All individuals were asked whether they had experienced hearing loss, vertigo, tinnitus, dizziness, or disequilibrium symptoms at the time of our study. All participants underwent complete ear, nose, and throat examination, including pneumatic otoscopy and otomicroscopic examinations, as well as the following audiological tests: pure-tone audiometric test (0.25-1, 2-6 Hz) in a sound-isolated audiology laboratory, both aerial and bone conduction stimulus, and speech reception threshold (SRT) in terms of decibel hearing level. A speech discrimination test, tympanometry, and stapedius reflex threshold were also performed.

All participants were asked to perform electronystagmography (ENG). Only 30 patients and 30 control subjects agreed to participate due to the time-consuming nature of ENG tests. In ENG testing, spontaneous nystagmus, gaze-evoked nystagmus, oculographic tests (saccades; slow, smooth pursuit evaluation; and optokinetic stimulus) were completed, and positional nystagmus in supine, lying on the right, lying on the left, and cervical hyperextension positions (head hanging) were performed. After this, the cephalic rotational test in the supine position and the Dix-Hallpike test were administered. Finally, a bi-thermal water caloric test was performed.

Since the primary purpose of the vestibular apparatus is to control eye movements, the movements of the eyes used to examine the activity of the vestibular end-organs and their central vestibulo-ocular pathways (11). Oculographic tests and positional tests were performed with ENG device. In ENG testing, eye movements are recorded to analyze the vestibulo-ocular reflex as well as the saccadic, pursuit, optokinetic, and fixation visual systems. Electro-oculography,

employed in ENG, measures changes in the corneal-retinal potential via electrodes placed around the inner and outer canthi of the eyes to determine amplitude and velocity of the eye movements. Because of these oculographic tests nonvestibular eye movements, abnormalities would suggest vertigo of central origin (11).

The smooth pursuit test evaluates the ability to track a moving object with smooth eye movements and head still. Smooth pursuit is the most sensitive of the oculomotor tests but provides poor lesion site localization within the multiple pathways involved in pursuit generation. Abnormalities with pursuit are typically taken as an indication of possible vestibulo-cerebellar region involvement, the final common portion of the multiple pathways for pursuit production (12,13).

Saccade testing evaluates rapid movement of the eye used to place an object of interest on the most sensitive portion of the retina, the fovea. Saccade testing is not as sensitive as pursuit but when tested with different paradigms can provide for differentiating information concerning brainstem versus posterior cerebellar vermis involvement. Suggestions for possible frontal or parietal lobe involvement can also be obtained from saccade testing (13).

Optokinetic stimulation measures jerk nystagmus eye movements created by repeated objects moving across the subject's visual field and filling at least 80% of the visual field. Optokinetic stimulation is the least sensitive, probably owing to the combination of both smooth pursuit and saccade systems, allowing the optokinetic nystagmus to be generated by a combination of foveal and peripheral retinal stimulation. At present, it serves best as a cross-check with significant abnormalities seen during pursuit or saccade testing (13).

Irrigation of the external auditory canal with 30 °C cool and 44 °C warm water (caloric testing) can be used to identify any disturbance of peripheral vestibular function (horizontal canal) (13).

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using PASW Statistics 20 (IBM Corp. Released 2011. Armonk, NY: IBM Corp.). PASW 20 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA). Continuous variables are presented as mean \pm standard deviation, while categorical variables are given as percentages (%). The Kolmogorov-Smirnov test was used to verify the normality of the distribution of continuous variables. Statistical analysis of clinical data between the two groups consisted of unpaired t-tests for parametric data and Mann-Whitney U test analysis for nonparametric data, while the chi-square/Fisher's exact test were used for categorical variables. Differences were considered statistically significant when the probability value (p) was less than 0.05.

Results

Most of the patients with psoriasis were men (55.7%). The mean age of the patients at the time of our study was 47.20 \pm 16.40. The duration of the disease ranged from 2 to 540 months, with a mean of 125.79 \pm 131.53 months. There were no significant differences in terms of age and sex between the psoriasis patients and the healthy control subjects.

Demographic and clinical findings of the patients and control subjects are shown in Table 1.

There were significant differences between the patients and control subjects in terms of audiovestibular symptoms. The values of the audiometric tests (pure-tone average, SRT, speech discrimination) yielded significant differences between patients and controls. All auditory differences are shown in Table 2.

The mean bone conduction and air conduction hearing thresholds were higher for all frequencies in the patients than in the control subjects (Table 3). The audiogram revealed a bilateral and symmetrical SNHL with predominant pattern of high frequency SNHL in patients with psoriasis compared to the control subjects (Table 3, 4).

Patients with psoriasis showed abnormal vestibular tests more commonly than the control subjects, while the values of the saccadic test yielded significant differences (Table 5).

No significant association was found between the presence of audiovestibular abnormalities and duration or severity of the disease (in terms of PASI, BSA, IGA). Additionally, there was no association between audiovestibular abnormalities

Table 1. Demographic, clinical, and laboratory findings of patients with psoriasis and control subjects

	Patients, n=61	Controls, n=61	p
Female/male	27/34	37/24	0.070
Mean age (years \pm SD)	47.20 \pm 16.40	46.15 \pm 14.90	0.056
BMI	28.66 \pm 5.68	24.58 \pm 6.57	0.001
Patterns of psoriasis			
Plaque	43 (59.0%)		
Guttate	8 (13.1%)		
Inverse	4 (6.4%)		
Erythrodermic	2 (3.2%)		
Palmoplantar plaque	13 (21.2%)		
Mean disease duration (months \pm SD)	125.7 \pm 131.5		
PASI	4.07 \pm 7.91		
BSA	7.40 \pm 18.33		
Concomitant psoriatic arthritis	4 (6.6%)		
Nail psoriasis	22 (36.1%)		
Treatments			
Methotrexate	19 (32.1%)		
Cyclosporine	15 (24.5%)		
Topical treatments	8 (13.1%)		
Acitretin	8 (13.1%)		
UVB	4 (6.4%)		
Adalimumab	4 (6.4%)		
Ustekinumab	2 (3.2%)		
No treatment	6 (9.8%)		
Mean duration of psoriasis treatment (months \pm SD)	4.87 \pm 5.76		
BMI: Body mass index, PASI: Psoriasis area and severity index, BSA: Body surface area, UVB: Ultraviolet B, SD: Standard deviation			

Table 2. Auditory differences between patients with psoriasis and controls

	Patients, n=61 (%)	Controls, n=61 (%)	p
Individuals with abnormal audiovestibular symptoms			
Hearing loss	28 (45.9)	5 (8.2)	0.001
Tinnitus	18 (29.5)	3 (4.9)	0.001
Vertigo	19 (31.1)	2 (3.3)	0.001
Dizziness	12 (19.7)	2 (3.3)	0.005
Dysequilibrium	17 (27.9)	2 (3.3)	0.001
Abnormal tympanogram	10 (16.3)	0 (0.0)	0.001
Absence of stapedial reflex	6 (9.8)	1 (1.6)	0.114
PTA 0.25-1 kHz			
Right ear	17.30±7.58	14.87±2.07	0.713
Left ear	16.98±7.59	14.99±2.35	0.536
PTA 2-6 kHz			
Right ear	25.69±15.57	17.56±7.93	0.004
Left ear	26.20±15.72	18.19± 9.60	0.002
SRT, dB			
Right ear	20.08±8.68	16.23±2.84	0.011
Left ear	20.25±10.22	16.23±2.84	0.029
SDT, %			
Right ear	93.02±9.31	97.57±3.45	0.012
Left ear	92.80±9.91	97.31±4.05	0.011

PTA: Pure tone average, SRT: Speech reception threshold, SDT: Speech discrimination test, dB: Decibel

Table 3. Mean hearing thresholds for airway according to frequency

	Patients (dB ± ss)	Controls (dB ± ss)	p
Right ear			
250 Hz	21.72±7.01	19.92±2.50	0.324
500 Hz	18.36±7.89	15.57±1.85	0.096
1000 Hz	19.59±8.72	16.39±2.76	0.107
2000 Hz	21.31±13.69	14.75±6.86	0.015
4000 Hz	29.34±19.42	19.02±10.32	0.004
6000 Hz	38.61±22.71	26.89±13.27	0.004
Left ear			
250 Hz	21.15±6.48	20.00±2.74	0.901
500 Hz	18.20±8.32	15.98±2.20	0.527
1000 Hz	19.51±10.40	16.48±3.07	0.336
2000 Hz	21.89±14.98	15.82±7.76	0.020
4000 Hz	30.57±21.35	18.52±11.49	0.001
6000 Hz	41.31±23.09	29.59±15.82	0.004

dB: Decibel

and patterns of psoriasis, concomitant psoriatic arthritis, nail disease or use of anti-psoriatic drugs.

Discussion

Our study revealed significant differences between patients and control subjects in terms of audiovestibular symptoms and the values of audiometric tests. The mean bone conduction and aerial conduction hearing thresholds were higher

Table 4. Mean hearing thresholds for boneway according to frequency

	Patients (dB ± ss)	Controls (dB ± ss)	p
Right ear			
500 Hz	14.34±7.98	12.30±2.67	0.581
1000 Hz	15.08±8.78	12.62±3.94	0.445
2000 Hz	18.93±12.72	12.70±6.56	0.007
4000 Hz	24.34±16.49	17.13±9.72	0.031
Left ear			
500 Hz	13.93±7.02	12.54±3.49	0.479
1000 Hz	14.75±10.47	12.46±3.72	0.802
2000 Hz	17.46±12.83	13.28±7.12	0.096
4000 Hz	24.84±17.30	16.89±11.77	0.007

dB: Decibel

Table 5. Oculographic and vestibular test results of psoriasis patients and controls

	Patients, n=30 (%)	Controls, n=30 (%)	p
Abnormal vestibular test			
Spontaneous nystagmus	0 (0.0)	0 (0.0)	0.999
Gaze nystagmus	0 (0.0)	0 (0.0)	0.999
Positional nystagmus	4 (13.3)	1 (3.3)	0.353
Dix-Hallpike test	1 (3.3)	1 (3.3)	0.999
Abnormal caloric test	4 (13.3)	1 (3.3)	0.353
Abnormal oculographic test			
Smooth pursuit test	23 (76.7)	16 (53.3)	0.058
Saccadic test	16 (53.3)	3 (10.0)	0.001
Optokinetic test	5 (16.7)	2 (6.7)	0.424

for all frequencies like those seen in previously published data but not all frequencies have shown to be statistically significant. This difference was found to be statistically significant in high frequencies (2.4 and 6 kHz), similar to their results. Additionally, patients with psoriasis exhibited abnormal vestibular tests more commonly than the control subjects. To our knowledge, this is the first report that has specifically assessed the presence of electronystagmographic abnormalities in patients with psoriasis.

The relation between psoriasis and SNHL has been investigated in three studies (5-7). Also there are a few case reports and a retrospective study regarding sudden SNHL (SSNHL) in psoriasis patients (14-16). Güvenç et al. (5) assessed the hearing function of 51 psoriasis patients and 51 healthy volunteers in pure tone audiometry, and at all frequencies (airway and boneway) threshold values were found to be higher in the psoriasis patients compared to the control subjects. The values reached statistical significance at all frequencies except for right ear air conduction at 1000 Hz, bone conduction at 500 and 1000 Hz, left ear air conduction at 500 Hz, and bone conduction at 500 Hz (p<0.05). No significant relationship was found between hearing loss and age or disease duration. Significant relationship was found between PASI and hearing loss of medium-high frequencies. The authors suggested that hearing loss could not be due to age-related degeneration, because of its independence from age. And they suggested that they believe long-term low

levels of disease mediators don't have any effect to hearing loss because they didn't demonstrate any relation between hearing loss and disease duration. Relation between high PASI scores and hearing loss in medium and high frequencies (bone and airway) raises the thought that this could be related with high levels of proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor alpha (TNF- α), in severe stages of the disease, and as a result of the creation of cochlear degeneration by such cytokines (5).

Karabulut et al. (6) assessed hearing loss in pure tone hearing thresholds and distortion product otoacoustic emissions in 42 psoriasis patients and 60 healthy volunteers. No significant difference between groups was shown in the responses. Furthermore, neither SNHL nor distortion of cochlear cells were present. The authors suggested that increased frequency of hearing loss and vestibular disorders in chronic inflammatory and autoimmune diseases—could be due to the more prominent role of CD4 T cells instead of CD8 T cells which are prominent in psoriasis (6).

Finally, Aydın et al. (7) evaluated 41 psoriasis patients and 41 healthy control subjects with pure tone audiometry and transient evoked otoacoustic emission; no significant difference was found between the groups. However, it was observed that in the pure tone audiometry, hearing thresholds were higher at all frequencies in the psoriasis patients than the control subjects (7).

In a retrospective cohort study, Yen et al. (14) compared patients diagnosed with psoriasis from 2001 through 2006 with gender-, age-, and comorbidities-matched controls. They followed each patient until the end of 2011 and evaluated the incidence of SSNHL for at least 6 years after the initial psoriasis diagnosis. The study demonstrated that the incidence of SSNHL was 1.51 times higher in the psoriasis cohort than in the control cohort (7.12 vs 4.73 per 10.000 person-years). As a result they suggested that psoriasis is significantly associated with a higher risk of developing SSNHL (14).

Psoriatic arthritis is a seronegative arthritis associated with psoriasis disease. In approximately 25% of patients with psoriasis, psoriatic arthritis can be observed. Psoriasis and psoriatic arthritis are considered as separate clinical entities by some clinicians, but the relationship between both diseases can't be ignored. Although there is no previous study evaluating vestibular functions in patients with psoriasis, some vestibular test abnormalities have been shown in patients with psoriatic arthritis similar to our study (16,17). Development of audiovestibular symptoms such as hearing loss, vertigo, tinnitus, imbalance, dizziness was shown to be significantly increased in the group of patients with psoriatic arthritis (16). As expected, the development of audiovestibular symptoms showed an increase with age, but had no relationship with disease duration (16). Audiometric examination revealed hearing loss in 60% of patients with psoriatic arthritis; a statistically significant difference (8.3% in the control group) was observed. Bilateral sensorineural high frequency hearing loss was the most frequent type. Oculographic abnormality in patients with psoriatic arthritis was observed more frequently than in the control subjects, but there was no statistically significant difference between the groups. Caloric test abnormalities in the evaluation of

the vestibular system were found more frequently in patients with psoriatic arthritis compared to the control group. There was a significant correlation between the frequency of audiovestibular symptoms and the instant inflammation markers of patients. The authors suggested that chronic inflammation may play an important role in the development of abnormal audiovestibular findings in patients, because of its correlation with the inflammation markers of psoriatic arthritis (16).

In our study, thresholds at all frequencies for aerial and bone conduction were found to be higher in patients than in control subjects, similar to both Güvenç et al. (5) and Aydın et al. (7). This difference was found to be statistically significant in high frequencies (2.4 and 6 kHz), similar to their results. In addition, SRT was higher in psoriasis patients than in the control group, whereas the speech discrimination test was found to be lower.

Patients with psoriasis exhibited abnormal vestibular tests more commonly than control subjects, and the values of the saccadic test yielded significant differences. We observed abnormal caloric test and positional nystagmus in our patients. These tests are closely associated with the presence of hypofunction (canal paresis) of the inner ear (13). Therefore, these findings support a peripheral etiology for the audiovestibular impairment observed in patients with psoriasis. Not only vestibular tests but also oculographic tests were abnormal in our study. Smooth pursuit, optokinetic and saccadic test abnormalities were more common in psoriasis patients than in controls. Abnormalities with these tests could be considered as an indication of possible vestibulo-cerebellar region involvement (13).

In the pathogenesis of immune mediated inflammatory diseases, TNF- α has been shown to play a critical role (18). Psoriasis, which responds well to TNF- α inhibitors in the treatment, also shows that TNF- α plays an important role in the aetiology of psoriasis. In addition, experimental studies investigating the role of TNF- α inhibitors in the immune-mediated inner ear disease demonstrated them to be effective in reducing inflammation and hearing loss in cochlear diseases (19). These findings support the hypothesis of the relationship between high levels of proinflammatory cytokines during severe psoriasis activity, and its association with cochlear degeneration postulated by Güvenç et al. (5). There were only four patients who used TNF- α inhibitors in our study, three of them whom median age was 20.3 had no audiovestibular impairment. Other patient who was 48 years-old had SNHL in high frequency. Due to small number of patients no significance could be shown between patients treated with and without TNF- α inhibitors.

Study Limitations

In terms of the limitations of our study, proinflammatory cytokines, which play important role in the pathogenesis of psoriasis, haven't been measured. In addition this study is not designed to determine the causality.

Conclusions

Our current study demonstrates that audiovestibular abnormalities are significantly associated with psoriasis.

Taking into consideration that the cooccurrence of hearing loss or vestibular problems cause discomfort and difficulty in daily life, awareness of this association and approaches for treatment can be helpful in enhancing patients' quality of life.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of Akdeniz University (ethic committee approval no: 70904504/71-11.02.2015).

Informed Consent: It was taken.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: İ.C.T., A.B.T., Concept: İ.C.T., A.B.T., Design: İ.C.T., A.B.T., E.A., B.V.A., Data Collection or Processing: İ.C.T., A.B.T., E.Y., A.A.K., S.B., B.V.A., Analysis or Interpretation: İ.C.T., A.B.T., S.B., Literature Search: İ.C.T., A.B.T., E.A., Writing: İ.C.T., A.B.T., E.A., S.B., B.V.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

- Magaro M, Zoli A, Altomonte L, et al. Sensorineural hearing loss in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:487-90.
- Andonopoulos AP, Naxakis S, Goumas P, et al. Sensorineural hearing disorders in systemic lupus erythematosus. A controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:137-41.
- Adam M, Erkan AN, Arslan D, et al. High-frequency sensorineural hearing loss in patients with ankylosing spondylitis: is it an extrarticular feature of disease? *Rheumatol Int* 2008;28:413-7.
- Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, et al. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004;135:1-8.
- Güvenç SC, Turan H, Yılmaz S, et al. Assessment of hearing loss in patients with psoriasis. *Turkderm* 2012;46:15-9.
- Karabulut H, Karadag AS, Dagli M, et al. Investigation of hearing and outer hair cell function of cochlea in patients with psoriasis. *Int Adv Otol* 2010;6:239-44.
- Aydın E, Doğan B, Karabudak Abuaf Ö, et al. Evaluation of Hearing with Audiometry and Transient Evoked Otoacoustic Emission in Patients with Mild and Moderate Psoriasis. *Gulhane Med J* 2015;57:98-101.
- Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005;152:861-7.
- Harari M, Shani J, Hristakieva E, et al. Clinical evaluation of a more rapid and sensitive Psoriasis Assessment Severity Score (PASS), and its comparison with the classic method of Psoriasis Area and Severity Index (PASI), before and after climatotherapy at the Dead-Sea. *Int J Dermatol* 2000;39:913-8.
- Langley RG, Feldman SR, Nyrady J, et al. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. *J Dermatolog Treat* 2015;26:23-31.
- Bhansali SA, Honrubia V. Current status of electronystagmography testing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:419-26.
- Leigh RJ, Zee DS. The neurology of eye movements. 3rd ed. Philadelphia: FA Davis; 1999.
- Shepard NT, Solomon D, Ruckenstein M, Staab J. Evaluation of the Vestibular (Balance) System. In: Snow JB, Ballenger J, editors. Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. 6th ed. Ontario, Canada: B.C. Decker Inc; 2003. p168.
- Yen YC, Lin YS, Weng SF, et al. Risk of sudden sensorineural hearing loss in patients with psoriasis: a retrospective cohort study. *Am J Clin Dermatol* 2015;16:213-20.
- Mahasitthiwat V. A woman with sudden bilateral sensorineural hearing loss after treatment psoriasis with acitretin. *J Med Assoc Thai* 2005;88(Suppl 1):79-81.
- Srikumar S, Deepak MK, Basu S, et al. Sensorineural hearing loss associated with psoriatic arthritis. *J Laryngol Otol* 2004;118:909-11.
- Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370:263-71.
- Bandizzi C, Gionchetti P, Armuzzi A, et al. The role of tumour necrosis factor in the pathogenesis of immune-mediated diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014;27(1 Suppl):1-10.
- Wang X, Truong T, Billings PB, et al. Blockage of immune-mediated inner ear damage by etanercept. *Otol Neurotol* 2003;24:52-7.



Işıl Bulur,
Hilal Kaya Erdoğan*,
Evrım Çiftçi**,
Funda Canaz**,
Semra Yiğitaslan***,
Pınar Yıldız****,
Zeynep Nurhan
Saraçoğlu*,
Muzaffer Bilgin*****

Evaluating the Role of Neurotrophins in the Psoriasis and Metabolic Syndrome Relationship

Psoriasis ve Metabolik Sendrom İlişkisinde
Nörotrofinlerin Rolünün Değerlendirilmesi

Abstract

Objective: We aimed to evaluate the role of neurotrophins in relation to metabolic syndrome (MetS) and psoriasis by determining brain derived neurotrophic hormon (BDNF), nerve growth factor (NGF), tumor necrosis factor- α (TNF) and interleukin-6 (IL) levels in serum and skin samples of psoriasis patients and healthy controls.

Methods: The BDNF, NGF, TNF- α and IL-6 levels were assessed using commercially available ELISA kits. The level of expression BDNF, NGF, TNF- α and IL-6 antibodies was determined by BDNF, NGF, TNF- α and IL-6 Antibodies.

Results: Thirty nine psoriasis vulgaris patients without MetS risk factors, 21 patients with psoriasis vulgaris accompanied by MetS and 15 healthy controls were included in the study. The serum BDNF levels, epidermal and the dermal infiltration levels of BDNF were significantly higher in the control group than in the psoriasis patients ($p=0.017$, $p=0.019$, $p=0.002$). There was no difference between the groups in terms of serum NGF, TNF- α and IL-6 levels ($p>0.05$), but the infiltration level of NGF in the epidermis was higher in the psoriasis patients than the control group and statistically significant difference was found ($p=0.003$). Serum BDNF levels, epidermal and dermal BDNF infiltration level and the epidermal NGF staining intensity were similar among psoriasis patient groups ($p>0.05$).

Conclusion: The results of our study support the role of neurotrophins in the pathogenesis of psoriasis. However, serum and tissue BDNF and NGF levels remained unchanged among the psoriasis groups, suggesting that neurotrophins in the immunopathogenesis of psoriasis are related to the inflammatory process independently of the metabolic status.

Keywords: Brain derived neurotrophic hormon, nerve growth factor, neurotrophin, metabolic syndrome, psoriasis, immunopathogenesis

Öz

Amaç: Psoriasis hastalarında ve sağlıklı kontrollerde serum ve deri örneklerinde beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), tümör nekroz faktör- α (TNF) ve interlökin-6 (IL) düzeylerini belirleyerek metabolik sendrom (MetS) ve psoriasis ilişkisinde nörotrofinlerin yerini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Serum BDNF, NGF, TNF- α ve IL-6 düzeyleri ticari hazır ELISA kiti ile değerlendirildi. BDNF, NGF, TNF- α ve IL-6 antikorları ile BDNF, NGF, TNF- α ve IL-6'nın derideki ekspresyon düzeyi belirlendi.

Bulgular: MetS risk faktörlerinden herhangi birinin eşlik etmediği 39 psoriasis vulgaris hastası, MetS'nin eşlik ettiği 21 psoriasis vulgaris hastası ile 15 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. BDNF'nin serum, epidermal ve dermal infiltrasyon düzeyi kontrol grubunda psoriasis hastalarına göre belirgin olarak yüksek saptandı ($p=0,017$; $p=0,019$; $p=0,002$). Serum NGF, TNF- α ve IL-6 düzeyleri açısından gruplar arasında farklılık saptanmaz iken ($p>0,05$), psoriasis hastalarında epidermiste NGF'nin infiltrasyon düzeyi kontrol grubuna göre daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,003$). Psoriasis hasta grupları arasında ise serum BDNF düzeyi, epidermal ve dermal BDNF infiltrasyon düzeyi ve epidermal NGF infiltrasyon düzeyi ise benzerdi ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızdaki sonuçlar nörotrofinlerin psoriasis patogenezindeki yerini desteklemektedir. Ancak çalışmamızda psoriasis grupları arasında serum ve doku BDNF, NGF düzeylerinin değişmemiş olması, psoriasis immünopatogenezinde nörotrofinlerin metabolik durumdan bağımsız olarak inflamatuvar süreç ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

Anahtar kelimeler: Beyin türevli nörotrofik faktör, sinir büyüme faktörü, nörotrofin, metabolik sendrom, psoriasis, immünopatogenez

Memorial Şişli Hospital, Clinic
of Dermatology,
İstanbul, Turkey

*Eskişehir Osmangazi
University Faculty of Medicine,
Department of Dermatology,
Eskişehir, Turkey

**Eskişehir Osmangazi
University Faculty of Medicine,
Department of Patology,
Eskişehir, Turkey

***Eskişehir Osmangazi
University Faculty of Medicine,
Department of Biochemistry,
Eskişehir, Turkey

****Eskişehir Osmangazi
University Faculty of Medicine,
Department of Internal
Medicine, Eskişehir, Turkey

*****Eskişehir Osmangazi
University Faculty of Art and
Science, Department of
Statistics, Eskişehir, Turkey

Correspondence/ Yazışma Adresi:

Işıl Bulur, Memorial Şişli Hospital,
Clinic of Dermatology, İstanbul,
Turkey

Phone: +90 532 647 75 04

E-mail: isilbulur@yahoo.com

ORCID-ID:

orcid.org/0000-0002-6041-3806

Submitted/Geliş Tarihi: 27.04.2017

Accepted/Kabul Tarihi: 13.07.2017

©Copyright 2017 by Turkish Society
of Dermatology

Turkish Journal of Dermatology published
by Galenos Publishing House.

Introduction

The metabolic syndrome (MetS) is characterized by insulin resistance, obesity, glucose intolerance, hypertension and dyslipidemia. Genetic factors, diet, alcohol, drugs, psychosocial factors and neuroendocrine disorders as well as certain inflammatory diseases can trigger MetS development (1). The chronic inflammation in psoriasis patients is thought to be related to MetS, and relationship between the adipose tissue and psoriasis has been emphasized in the studies (2,3).

White adipose tissue is an endocrine organ and it secretes and synthesizes various hormones. New studies have reported that the low-grade chronic inflammation is the source of obesity and triggers the disorders. Tumor necrosis factor- α (TNF), interleukin-1 β (IL), IL-6, IL-8, IL-10, haptoglobin, leptin and adiponectin are secreted from adipose tissue and initiate inflammation by passing into the circulation. The neurotrophins (NTs) are composed of nerve growth factor (NGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF), NT-3, NT-4 and NT-5 and are believed to be associated with inflammatory diseases as well as MetS (4,5). In recent studies, NTs have been reported to be effective not only on the peripheral and central nervous system but also on the immune and endocrine systems (6,7).

NGF is expressed in the nervous system and peripheral organs. The inflammatory process has been shown to start with NGF upregulation in many studies on inflammatory disorders. NGF increasing with IL-1, IL-6 and TNF- α stimulation plays an important role in the initiation of the chronic inflammatory process. The role of NGF and NGF-R have also been studied in psoriasis patients, and NGF was shown to increase inflammatory mediators, chemotaxis, cytokines and immunoglobulins in the studies (8).

BDNF is a recently identified NT, and responsible for the regulation of synaptic activities and development of neurons (6,9-12). Besides, it has been shown to be associated with lipid level elevation and to be a potential marker for the peripheral inflammatory response (6).

The objective of this study was to evaluate the serum and skin sample levels of BDNF, NGF, TNF- α and IL-6 in healthy controls and psoriasis patients, and investigate the relationship between MetS and psoriasis immunopathogenesis by determining the serum and skin sample levels of BDNF, NGF, TNF- α and IL-6.

Materials and Methods

Study population patients were clinically and histopathologically diagnosed with psoriasis vulgaris and healthy volunteers over the age of 18 were included in the study. The study protocol was approved by local ethics committee [The Ethics Committee of Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine (Number: 2014/2)]. The groups were divided into three groups as 39 psoriasis patients not accompanied with any MetS diagnosis criteria, 21 psoriasis patients with MetS, and 15 healthy volunteers.

Exclusion criteria were history of pregnancy, lactation, liver or kidney diseases, systemic inflammatory disease and systemic immunosuppressive treatment within the past one month.

Besides, psoriasis patients other than psoriasis vulgaris were not included in the study.

Anthropometric measurements including height, weight, waist circumference and body mass index (BMI) measurements, and blood pressure values were recorded for psoriasis patients and controls. The disease severity was assessed by Psoriasis Area Severity Index (PASI) scoring.

National Cholesterol Education Program's ATP III was used for the MetS diagnosis (13). The presence of at least three of the followings is necessary for diagnosis of MetS: Waist circumference: ≥ 102 cm in men or ≥ 88 cm in women; triglycerides: ≥ 150 mg/dL; high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C): < 40 mg/dL for men, < 50 mg/dL for women; blood pressure: ≥ 130 mmHg systolic or ≥ 85 mmHg diastolic; and fasting blood glucose (FBG): ≥ 110 mg/dL.

The Evaluation of Serum Samples

Venous blood samples taken from the patients after a fasting period of 12 h at 8 am were put in flat tubes and centrifuged at 3000 xg for 15 minutes. The routine parameters like fasting blood glucose, lipid profile; total cholesterol, triglycerides, HDL-C, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were evaluated. The remaining serum was stored at -80 °C until all samples were collected. BDNF (Human BDNF, Raybotech Elh-BDNF-001), NGF (Human NGF, Uscnk Sea105HU), TNF- α (Human TNF- α total Diasource Kap 1751) and IL-6 (Human IL-6, Diasource Kap 1261) levels in serum samples were identified quantitatively with the ELISA method. At the end of the ELISA study BDNF, NGF, TNF- α and IL-6 levels in each serum sample were calculated by performing regression-correlation analysis with Microsta, which is a computer-based statistics program, using the OD (optic density) of calibrators with known concentration. Plaques were evaluated spectrophotometrically at 450 nm with an automatic ELISA reader.

The Evaluation of Skin Biopsy Samples

A 4 mm skin biopsy was taken with the punch technique from the psoriatic lesions in areas of the body that was not exposed to sunshine from the patients and the gluteal region of the healthy volunteers. Histopathological evaluation was performed by the pathologists. BDNF (sc-546, rabbit polyclonal, IgG, Santa Cruz), NGF (ab52918, Abcam), TNF- α (sc-52746, mouse monoclonal, IgG1, Santa Cruz) and IL-6 (sc-130326, mouse monoclonal, IgG2b, Santa Cruz) antibodies were used to determine BDNF, NGF, TNF- α and IL-6 expression in skin biopsies.

Cytoplasmic and nuclear staining in keratinocytes in the epidermis and lymphocytes in the dermis for BDNF, and cytoplasmic staining in keratinocytes in the epidermis and lymphocytes in the dermis for NGF, TNF- α and IL-6 were accepted as positive. Skin samples were classified as follows by the expression intensity of BDNF, NGF, TNF- α and IL-6: negative cases were scored as "0", low staining intensity were identified as 1+, moderate staining intensity as 2+, high staining intensity as 3+.

Statistical Analysis

Continuous values were presented as mean \pm standard deviation. Categorical data were presented as percentages (%). The Shapiro-Wilk test was used to evaluate compliance of the data to the normal distribution. Independent sample t

test analysis was used for two groups and One-way variance analysis (One-Way ANOVA) for three or more groups in the comparison of the groups with a normal distribution. The Mann-Whitney U test was used for two groups and the Kruskal-Wallis H test for three or more groups in the comparison of the groups not conforming to a normal distribution. Pearson correlation coefficients were calculated for variables with a normal distribution and Spearman correlation coefficients for variables without a normal distribution for the determination of the direction and size of the relationship (correlation) between the variables. The IBM SPSS Statistics 21.0 program was used for the analyses. A p value <0.05 was accepted as statistical significance.

Results

This study included 39 psoriasis vulgaris patients without MetS, 21 psoriasis vulgaris patients with MetS and 15 healthy volunteers. These three groups were similar in terms of sex. BMI measurement and serum FBG, triglyceride, total cholesterol and LDL-C levels were statistically significantly higher in psoriasis patients than the in control group, and also in psoriasis patients with MetS than in psoriasis patients without MetS. While no statistically significant difference was present between the three groups in terms of the serum HDL-C levels, the serum HDL-C in psoriasis patients without MetS was statistically significantly higher than in the psoriasis patients with MetS. There was no statistically significant difference between the psoriasis patients with or without MetS in terms of the PASI value. Table 1 shows the demographic characteristics and laboratory values.

The mean serum BDNF, NGF, TNF- α and IL-6 levels of psoriasis

patients and healthy volunteers are presented in Table 2. The values of the serum BDNF, NGF, TNF- α and IL-6 levels were statistically corrected for age. There was no statistically significant difference in terms of the serum NGF, TNF- α and IL-6 levels, but serum BDNF levels was significantly higher in the control group than the psoriasis patients (p=0.501, p=0.545, p=0.875, p=0.017, respectively, Table 2). Evaluation between the psoriasis patients with and without MetS groups revealed no statistically significant difference in terms of serum BDNF, NGF, TNF- α and IL-6 levels (p=0.522, p=0.064, p=0.428, p=0.868, respectively, Table 2).

The staining intensity of BDNF in epidermis and dermis were higher in the control group and a statistically significant difference was present between the groups (p=0.019, p=0.002). The the staining intensity of BDNF in the epidermis and dermis were similar in two psoriasis patient groups (p=0.478, p=0.540). Figure 1a shows the BDNF staining of the epidermis and dermis in a psoriatic lesion.

The staining intensity of NGF in the epidermis was higher in psoriasis patients than in the control group, and a statistically significant difference was found (p=0.003). When psoriasis patients were compared in two groups as those with and without MetS, the staining intensity of NGF in the epidermis was found to be similar (p=0.807). When these three groups and then the psoriasis patients were compared between each other no statistically significant difference was found in terms of NGF staining intensity in the dermis (p=0.204, p=0.807). The staining of the epidermis and dermis with NGF in a psoriasis lesion is shown in Figure 1b.

There was no statistically significant difference in three groups and between psoriasis patients in terms of staining

Table 1. Demographic characteristics and laboratory values of the patient and control groups

	Psoriasis with MetS (n=39)	Without MetS (n=21)	Control (n=15)	p
Age	39.00±13.59	46.95±10.68	36.73±10.07	0.020* (0.024 ^y)
Gender				0.465
Female	16 (41.0%)	10 (47.6%)	8 (53.3%)	
Male	23 (59.0%)	11 (52.4%)	7 (46.7%)	
BMI (kg/m ²)	26.35±4.92	33.55±5.16	25.56±2.92	<0.0001* (<0.0001 ^y)
PASI	12.29±5.39	13.58±7.28	-	(0.750 ^y)
FBG (mg/dL)	87.00±17.52	140.09±70.75	86.93±8.41	<0.0001* (<0.0001 ^y)
Triglyceride (mg/dL)	105.82±51.72	173.95±41.12	112.83±32.28	<0.0001* (<0.0001 ^y)
Total cholesterol (mg/dL)	176.38±41.88	207.95±39.38	191.67±36.06	0.017** (0.006 ^s)
LDL-C (mg/dL)	115.33±36.85	149.48±38.06	136.33±31.12	0.003** (0.001 ^s)
HDL-C (mg/dL)	48.97±12.97	43.52±11.05	45.60±14.46	0.133* (0.044 ^y)

*The Kruskal-Wallis Test and **One-Way ANOVA test were used in the comparison between the three groups

^yThe Mann-Whitney U test and the Independent Samples test were used in the comparison between psoriasis patients with and without MetS. The p values are presented in parentheses
p values <0.05 were accepted as statistically significant

MetS: Metabolic syndrome, BMI: Body mass index, PASI: Psoriasis Area and Severity Index, FBG: Fasting blood glucose, LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C: High-density cholesterol

intensity of TNF- α and IL-6 in the epidermis and dermis (Table 3, Figure 1c, 1d).

While no correlation was found between serum NGF and BDNF levels and serum TNF- α , IL-6 and metabolic parameters; moderate positive relationship was found between BDNF and NGF levels in psoriasis patients with and without MetS (Table 4).

Discussion

Recent studies have suggested that chronic inflammation plays an important role in the development of MetS and obesity, and neurotrophins are thought to be one of the

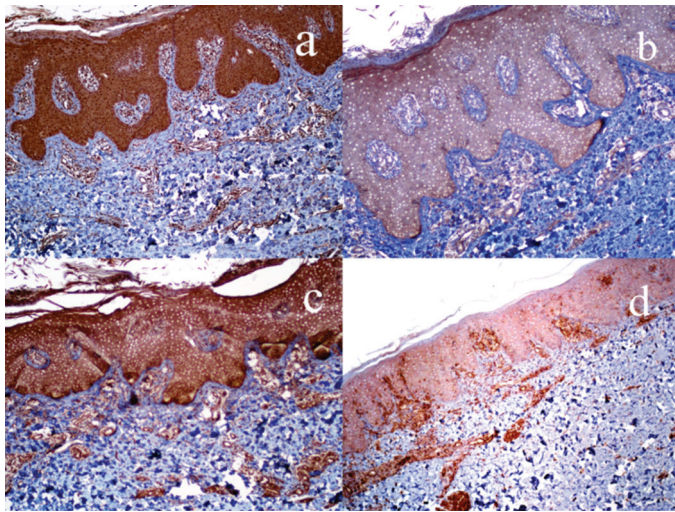


Figure 1. a) Immunohistochemically there was 3+ staining with brain derived neurotrophic hormone in the epidermal keratinocytes and 3+ staining in the dermal lymphocytes, b) Immunohistochemically there was 3+ staining with nerve growth factor in the epidermal keratinocytes and 3+ staining in the dermal lymphocytes, c) Immunohistochemically there was 2+ staining with tumor necrosis factor - α in the epidermal keratinocytes and 3+ staining in the dermal lymphocytes, d) Immunohistochemically 1+ staining with interleukin-6 in keratinocytes in the epidermis and 3+ staining in lymphocytes in the dermis

factors in the pathogenesis of this inflammation (6). BDNF and NGF were reported to be associated with diabetes and cardiometabolic risk factors in addition to their neurological effects (7,12,14-17). Chaldakov et al. (3,18) emphasized that the decrease in NT levels is related to obesity and cardiovascular risks, and the hyponeurotrophinemia is seen in MetS and cardiovascular diseases. Besides, a decrease in serum BDNF levels secondary to inflammation was shown in several studies (19,20).

There are only a few studies about the serum BDNF, NGF levels and psoriasis relationship in the literature. Brunoni et al. (21) observed low levels of plasma BDNF in psoriasis patients, and they suggested that this result supported the brain-skin connection in psoriasis pathogenesis. Raap et al. (22) included psoriasis patients and healthy volunteers as a control group in the study where they evaluated serum BDNF and NGF levels in intrinsic atopic dermatitis. They reported lower serum BDNF and NGF levels in psoriasis patients than in atopic dermatitis, and the BDNF levels in psoriasis patients were also lower than in the healthy group. Conversely, Schulte-Herbrüggen et al. (23) stated that the serum NGF levels in psoriasis and atopic dermatitis patients showed a significant increase compared to healthy controls. However, there is only one study evaluating the relationship between NT levels and metabolic condition in psoriasis patients. In their study, Quan et al. (24) mentioned that the psoriasis risk and disease severity increase with a high BMI value and the BDNF rs6265 (GG) polymorphism. Although we detected the low serum BDNF levels in psoriasis patients, no difference was found between the psoriasis patients with and without MetS. Therefore, we think that the low BDNF levels was secondary to the inflammation in psoriasis rather than the metabolic condition. On the other hand, serum NGF levels was not different between the psoriasis patients with and without MetS, and between the healthy controls and psoriasis patients in our study.

Human basal keratinocytes secrete biologically active BDNF and NGF (25). BDNF shows its effect by triggering keratinocyte apoptosis via p75NTR (26). Truzzi et al. (26) observed that the apoptosis triggered by the BDNF and p75NTR interaction was significant in keratinocytes in the normal skin but not in psoriatic skin. In our study, the low BDNF infiltration levels in epidermis and dermis in psoriasis patients support these

Table 2. The comparison of serum brain derived neurotrophic hormone, nerve growth factor, tumor necrosis factor- α and interleukin-6 levels between groups

	Psoriasis with MetS (n=39)	Without MetS (n=21)	Control (n=15)	p
BDNF (ng/mL)	3.15 \pm 2.44	3.00 \pm 2.99	5.39 \pm 3.65	0.017* (0.522 ^y)
NGF (pg/mL)	218.64 \pm 103.41	186.81 \pm 92.49	227.59 \pm 262.13	0.501* (0.064 ^y)
TNF- α (ng/mL)	212.13 \pm 86.31	194.13 \pm 56.87	187.48 \pm 90.19	0.545* (0.428 ^y)
IL-6 (ng/mL)	417.65 \pm 117.45	423.79 \pm 102.78	397.01 \pm 02	0.875** (0.868 ^s)

*The Kruskal-Wallis test and **One-way ANOVA test were used in the comparison between the three groups

^yThe Independent Samples T test and the ^sMann-Whitney U test were used in the comparison between the psoriasis patients with and without MetS and the p values were presented in parentheses p values <0.05 were accepted as statistically significant. Values were statistically corrected for age

MetS: Metabolic syndrome, BDNF: Brain derived neurotrophic hormone, NGF: Nerve growth factor, TNF- α : Tumor necrosis factor- α , IL: Interleukin

Table 3. Comparison of brain derived neurotrophic hormone, nerve growth factor, tumor necrosis factor- α and interleukin-6 infiltration levels in skin samples between groups

	Psoriasis With MetS (n=39)	Without Mets (n=21)	Control (n=15)	p
BDNF epidermis	2 (2-3)	2 (2-3)	3 (3-3)	0.019* (0.478 [§])
BDNF dermis	3 (2-3)	2 (2-3)	3 (3-3)	0.002* (0.540 [§])
NGF epidermis	1 (1-2)	2 (1-2)	1 (0-1)	0.003* (0.807 [§])
NGF dermis	1 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-2)	0.204* (0.807 [§])
TNF- α epidermis	1 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-3)	0.225* (0.695 [§])
TNF- α dermis	2 (2-2)	2 (2-3)	2(2-3)	0.076* (0.129 [§])
IL-6 epidermis	0 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-2)	0.188* (0.583 ^{**})
IL-6 dermis	3 (2-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	0.54* (0.066 [§])

*The Kruskal-Wallis test and **One-way ANOVA test used for the comparison between the three groups

[§]The Mann-Whitney U test was used for the comparison between psoriasis patients with and without metabolic syndrome[§] and the p values were given in parentheses

p values <0.05 were accepted as statistically significant

MetS: Metabolic syndrome, BDNF: Brain derived neurotrophic hormone, NGF: Nerve growth factor, TNF- α : Tumor necrosis factor- α , IL: Interleukin

Table 4. Correlation between serum brain derived neurotrophic hormone and nerve growth factor levels and study parameters

	Serum BDNF				Serum NGF			
	MetS (-)		MetS (+)		MetS (-)		MetS (+)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
PASI	-0.173	0.293	-0.236	0.302	-0.114	0.491	-0.138	0.552
Serum BDNF (ng/mL)	0.547	<0.001	0.226	0.324	-	-	-	-
Serum NGF (pg/mL)	-	-	-	-	0.547	<0.001	0.226	0.324
Serum TNF- α (ng/mL)	0.280	0.085	0.047	0.838	0.304	0.060	0.162	0.482
Serum IL-6 (ng/mL)	0.220	0.179	-0.006	0.980	0.120	0.467	-0.120	0.606
BDNF epidermis	0.266	0.102	-0.135	0.559	0.010	0.954	-0.255	0.265
BDNF dermis	0.198	0.226	-0.244	0.286	0.020	0.903	-0.266	0.245
NGF epidermis	-0.016	0.921	-0.340	0.131	-0.248	0.128	0.080	0.732
NGF dermis	0.007	0.965	0.090	0.699	-0.026	0.877	0.106	0.648

MetS: Metabolic syndrome, BDNF: Brain derived neurotrophic hormone, NGF: Nerve growth factor, TNF- α : Tumor necrosis factor- α , IL: Interleukin, PASI: Psoriasis area and severity index

findings. On the other hand, the infiltration intensity of BDNF in the lesion being similar in patients with and without MetS indicates that this difference is caused by current inflammation, independent from the metabolic situation.

Autocrine NGF protects the cells from programmed cell death (26). The NGF levels were higher in the epidermis in psoriatic skin than in healthy skin and psoriatic skin without lesions (26). Raychaudhuri et al. (27) showed that keratinocytes express higher NGF and NGF-R in psoriatic skin than in healthy controls. Cutaneous trauma, keratinocyte proliferation and NGF upregulation in basal keratinocytes were reported to be the main factors stimulating T lymphocyte epidermotropism in their study. Besides, Baerveldt et al. (28) evaluated serum NGF, GATA3, IL-22RA1 levels and antimicrobial peptides

during ustekinumab treatment. They mentioned that NGF showed a significant increase in psoriatic lesions while a decrease was observed after treatment (28). In our study, consistent with the literature results, the NGF infiltration levels in the epidermis in psoriasis patients were found to be statistically significantly higher than in the control group, but no difference was seen between the psoriasis patients with and without MetS. This result showed that the increased NGF infiltration intensity in epidermis could not affect the serum NGF levels in psoriasis patients.

The increase in TNF- α and IL-6 serum levels in MetS also play a role in the pathogenesis in psoriasis patients (2-7,29). TNF- α and IL-6 serum and tissue levels were similar in all three groups in our study. We did not observe any relationship between

the serum BDNF, NGF levels and the TNF- α , IL-6 levels and metabolic parameters in psoriasis patients. This result may indicate that TNF- α and IL-6 does not always play a role as a major cytokine in the pathogenesis of MetS in psoriasis. Besides, these results demonstrate the heterogeneity of the patient-based inflammatory cytokine network in psoriasis.

No statistically significant correlation was seen between serum BDNF and NGF levels and serum TNF- α , IL-6 levels and metabolic parameters. We also did not detect the relationship between the levels of BDNF and NGF in the serum and skin samples and the PASI value in patient groups. Consistent with our results, Schulte-Herbrüggen et al. (23) found no relationship between the serum NGF level and PASI values in psoriasis patients and Brunoni et al. (21) found plasma BDNF levels to be similar in moderate and severe psoriasis cases.

Study Limitations

The study limitation is the small number of the patients included in the study.

Conclusions

In conclusion, the serum BDNF levels and the staining intensity of BDNF in epidermis and dermis of the psoriasis patients were significantly lower than in the control group, independent of MetS; while NGF infiltration in the epidermis was found to be significantly increased in this study. Although the evaluation of the difference between BDNF and NGF levels in patients accompanied by MetS or not was the primary aim of our study, these results led us to think neurotrophins may be related to the inflammatory process independent from the metabolic situation in psoriasis pathogenesis. Besides, we believe that these results may have an effect on the detection of target molecules for the treatment of psoriasis.

Ethics

Ethics Committee Approval: The Ethics Committee of Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine (Number: 2014/2).

Informed Consent: Informed consent was signed by the volunteers.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: I.B., P.Y., Z.N.S., Design: I.B., Data Collection or Processing: I.B., H.K.E., Analysis or Interpretation: E.Ç., F.C., S.Y., M.B., Literature Search: I.B., H.K.E., P.Y., Z.N.S., Writing: I.B.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

- Damevska K, Neloska L, Gocev G, et al. Metabolic syndrome in untreated patients with psoriasis: case-control study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11:1169-75.
- Toussiro E, Aubin F, Dumoulin G. Relationships between Adipose Tissue and Psoriasis, with or without Arthritis. *Front Immunol* 2014;5:368.
- Chaldakov GN, Fiore M, Hristova MG, et al. Metabotropic potential of neurotrophins: implication in obesity and related diseases? *Med Sci Monit* 2003;9:19-21.
- Hristova M, Aloe L. Metabolic syndrome--neurotrophic hypothesis. *Med Hypotheses* 2006;66:545-9.
- Bulló M, Peeraally MR, Trayhurn P, et al. Circulating nerve growth factor levels in relation to obesity and the metabolic syndrome in women. *Eur J Endocrinol* 2007;157:303-10.
- Hristova MG. Metabolic syndrome--from the neurotrophic hypothesis to a theory. *Med Hypotheses* 2013;81:627-34.
- Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. NGF and its receptor system: a new dimension in the pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:470-7.
- Lee IT, Fu CP, Lee WJ, et al. Brain-derived neurotrophic factor, but not body weight, correlated with a reduction in depression scale scores in men with metabolic syndrome: a prospective weight-reduction study. *Diabetol Metab Syndr* 2014;6:18.
- Cubeddu A, Bucci F, Giannini A, et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma variation during the different phases of the menstrual cycle in women with premenstrual syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:523-30.
- Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003;54:70-5.
- Corripio R, González-Clemente JM, Jacobo PS, et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor in prepubertal obese children: results from a 2-year lifestyle intervention programme. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:715-20.
- Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:563-9.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
- Xu B, Goulding EH, Zang K, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci* 2003;6:736-42.
- Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors* 2004;22:123-31.
- Manni L, Nikolova V, Vyagova D, et al. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2005;102:169-71.
- Lee IT, Lee WJ, Tsai IC, et al. Brain-derived neurotrophic factor not associated with metabolic syndrome but inversely correlated with vascular cell adhesion molecule-1 in men without diabetes. *Clin Chim Acta* 2012;413:944-8.
- Chaldakov G. The metabotropic NGF and BDNF: an emerging concept. *Arch Ital Biol* 2011;149:257-63.
- Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:447-58.
- Mondelli V, Cattaneo A, Murri MB, et al. Stress and inflammation reduce brain-derived neurotrophic factor expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1677-84.
- Brunoni AR, Lotufo PA, Sabbag C, et al. Decreased brain-derived neurotrophic factor plasma levels in psoriasis patients. *Braz J Med Biol Res* 2015;48:711-4.
- Raap U, Werfel T, Goltz C, et al. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with disease severity in the intrinsic type of atopic dermatitis. *Allergy* 2006;61:1416-8.
- Schulte-Herbrüggen O, Fölster-Holst R, von Elstermann M, et al. Clinical relevance of nerve growth factor serum levels in patients with atopic dermatitis and psoriasis. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144:211-6.
- Quan C, Zhu KJ, Zhang C, et al. Combined effects of the BDNF rs6265 (Val66Met) polymorphism and environment risk factors on psoriasis vulgaris. *Mol Biol Rep* 2014;41:7015-22.
- Marconi A, Terracina M, Fila C, et al. Expression and function of neurotrophins and their receptors in cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2003;121:1515-21.
- Truzzi F, Marconi A, Atzei P, et al. p75 neurotrophin receptor mediates apoptosis in transit-amplifying cells and its overexpression restores cell death in psoriatic keratinocytes. *Cell Death Differ* 2011;18:948-58.
- Raychaudhuri SP, Jiang WY, Raychaudhuri SK. Revisiting the Koebner phenomenon: role of NGF and its receptor system in the pathogenesis of psoriasis. *Am J Pathol* 2008;172:961-71.
- Baerveldt EM, Onderdijk AJ, Kurek D, et al. Ustekinumab improves psoriasis-related gene expression in noninvolved psoriatic skin without inhibition of the antimicrobial response. *Br J Dermatol* 2013;168:990-8.
- Baliwag J, Barnes DH, Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine* 2015;73:342-50.



Asude Kara Polat,
Aslı Akın Belli*,
Emine Tuğba
Alataş**,
Gürsoy Doğan**

Comparison of Efficacy and Safety of Topical 1% Butenafine and Topical 1% Ciclopirox Olamine in the Treatment of Tinea Pedis and Evaluation of the Effects on the Quality of Life of These Treatments: A Randomized Single-Blind Trial

Tinea Pedis Tedavisinde Topikal %1 Butenafin ve Topikal %1 Siklopiroks Olaminin Etkinlik, Güvenilirliğinin Karşılaştırılması ve Bu Tedavilerin Yaşam Kalitesi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi: Randomize Tek Kör Bir Çalışma

Abstract

Objective: The aim of the study is to compare efficacy and safety of topical 1% butenafine and topical 1% ciclopirox olamine in tinea pedis and to evaluate effects of these treatments on quality of life.

Methods: We conducted a randomized controlled trial on 80 patients with tinea pedis between May 2014 and May 2015. Of 80 patients, 40 were treated with 1% butenafine cream and 40 were treated with 1% ciclopirox olamine cream for one month. Clinical characteristics, Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores, Physician's Global Assessment (PhGA), and Patient's Global Assessment were recorded.

Results: Forty patients (21 male, 19 female) on butenafine therapy and 40 patients (15 male, 25 female) on ciclopirox olamine therapy were enrolled in the study. Both treatments significantly improved the clinical signs and symptoms, but no significant difference was found between the groups ($p>0.05$). The DLQI scores decreased significantly after the treatments in both groups. The recurrence was observed only in two patients from ciclopirox olamine group.

Conclusion: Topical butenafine and ciclopirox olamine had similar high efficacy and safety in the treatment of tinea pedis. In addition, both two drugs had positive improvement on quality of life of the patients.

Keywords: Butenafine, ciclopirox olamine, efficacy, quality of life, safety, tinea pedis

Öz

Amaç: Tinea pedisli hastalarda topikal %1 butenafin ve topikal %1 siklopiroks olaminin etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması ve bu tedavilerin yaşam kalitesi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntemler: Mayıs 2014 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında, tinea pedisli 80 hasta üzerinde randomize kontrollü bir araştırma yapıldı. Bu 80 hastanın 40'ı topikal %1 butenafin krem, diğer 40'ı topikal %1 siklopiroks olamin krem ile bir ay süre ile tedavi edildi. Klinik özellikler, Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DLQI) skorları, Doktorun Global Değerlendirmesi (PhGA) ve Hastanın Global Değerlendirmesi kaydedildi.

Bulgular: Butenafin tedavisi alan 40 hasta (21 erkek, 19 kadın) ve siklopiroks olamin tedavisi alan 40 hasta (15 erkek, 25 kadın) çalışmaya alındı. Her iki tedavi de klinik bulgu ve semptomları önemli derecede düzeltirken, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). DLQI skorları her iki gruptaki tedavilerden sonra anlamlı olarak azaldı. Rekürrens sadece siklopiroks olamin grubundaki iki hastada gözlemlendi.

Correspondence/ Yazışma Adresi:

Asude Kara Polat, İstanbul Training and Research Hospital, Clinic of Dermatology, İstanbul, Turkey
E-mail: asudekara@yahoo.com.tr
ORCID-ID:
orcid.org/0000-0002-5040-6901
Submitted/Geliş Tarihi: 06.05.2017
Accepted/Kabul Tarihi: 16.06.2017

©Copyright 2017 by Turkish Society of Dermatology

Turkish Journal of Dermatology published by Galenos Publishing House.

İstanbul Training and Research Hospital, Clinic of Dermatology, İstanbul, Turkey

*Muğla Sıtkı Koçman University Training and Research Hospital, Clinic of Dermatology, Muğla, Turkey

**Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Muğla, Turkey

Sonuç: Çalışmamızda tinea pedis tedavisinde topikal butenafin ve topikal siklopiroksolaminin benzer etkinlik, güvenilirliğe sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca yaşam kalitesi üzerine her iki ilaç benzer etkilere sahiptir.

Anahtar kelimeler: Butenafin, siklopiroks olamin, etkinlik, yaşam kalitesi, güvenlik, tinea pedis

Introduction

Tinea pedis is a dermatophyte infection particularly seen in soles and interdigital areas. The species of fungus causing tinea pedis are *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, and *Trichophyton tonsurans* that especially in children. In the treatment of tinea pedis, imidazole, allylamine, and benzylamine groups and the other antimycotic agents such as ciclopirox olamine and nystatin are used (1).

Butenafine is an antimycotic agent with a known activity against bacteria from benzylamine group that prevents the synthesis of fungal cell walls by inhibiting squalene epoxidase. Ciclopirox olamine prevents respiration and transport of amino acids and alters the cell permeability by effecting fungal cytochrome, catalase, and peroxidase. Besides dermatophyte infections, ciclopirox olamine is also effective on *Candida*, gram-negative bacteria, and gram-positive bacteria infections (1).

Although topical butenafine and ciclopirox olamine are widely used agents in dermatophytoses, to our knowledge, there is only one *in vitro* study comparing the efficacy and safety of butenafine and ciclopirox olamine therapies in the literature (2). Further, there is no study investigating effects of these therapies on life quality of the patients with skin tinea infection.

We aimed to compare efficacy and safety of topical 1% butenafine and 1% ciclopirox olamine in tinea pedis and to evaluate effects of these therapies on life quality of the patients.

Materials and Methods

We conducted a randomized controlled trial on 80 patients with tinea pedis between May 2014 and May 2015 at the Dermatology Outpatient Clinic of Muğla Sıtkı Koçman University Training and Research Hospital. Ethic committee approval (Number 2014/01) was obtained prior to the study from the Muğla Sıtkı Koçman University Ethic Committee. The informed consent forms were also obtained before the examinations.

Of 80 patients, 40 were treated with 1% butenafine cream once a day and 40 were treated with 1% ciclopirox olamine cream twice a day for a month. Posology of the drugs was based on the previous studies and recommended frequency of use (3,4). The diagnosis of tinea pedis was based on the clinical findings and positive potassium hydroxide (KOH) examination. The three main findings, erythema, scaling, and pruritus, were rated on a score of 0 to 3 (0: none, 1: mild, 2: moderate, and 3: severe) and the patients with the score of ≥ 5 and above 18 years were selected in the study.

The exclusion criteria were as follows: presence of pregnancy or lactation, had been treated with systemic antifungals within 2 month or with itraconazole within 6 months, had been

treated with systemic antibiotics within 2 weeks, had been treated with systemic corticosteroid or immunosuppressive agents within 6 weeks, and presence of other skin diseases that may affect results of the study (contact dermatitis, psoriasis etc.) (5).

Before the treatments, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, complete blood count, serum urea, creatinine, total bilirubin, and total urine analysis of the patients were evaluated. Clinical examination was performed at the end of the treatment (4 weeks later) and at the 8th week to evaluate for recurrence. The efficacy and treatment response were assessed according to improvements in the scores of clinical signs and symptoms and negative KOH examination. Culture examinations were not performed.

In addition, Physician's Global Assessment (PhGA) and Patient's Global Assessment (PtGA) were evaluated at the end of the treatment. PtGA was performed according to the 5-point scale (5: greatly improvement, 4: somewhat improvement, 3: the same, 2: somewhat worse, and 1= much worse). PhGA was performed according to the following criteria; cleared (100% remission), excellent (90%-99% improvement), good (50%-89% improvement), fair (25%-49% improvement), poor (<25% improvement), and unchanged or worse (6). The Turkish version of Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores of the patients were recorded before and after the treatments.

Results

Forty patients (21 male, 19 female, age range 21-62 years, mean 37.33 ± 12.29) on 1% butenafine therapy and 40 patients (15 male, 25 female, age range 21-61 years, mean 42.15 ± 11.68) on 1% ciclopirox olamine therapy were included in the study. The mean duration of tinea pedis were 2.68 ± 3.18 years and 2.55 ± 3.05 years in the patients on butenafine and ciclopirox olamine therapies, respectively (Table 1).

Dermatophytes were prominent in the KOH preparations in both two groups. Both two therapies significantly improved the clinical signs and symptoms (erythema, scaling, pruritus, maceration, and fissure) and there was no significant difference between butenafine and ciclopirox olamine groups for clinical efficacy ($p > 0.05$) (Table 1).

According to PtGA, 35 patients (87.5%) in butenafine group and 31 patients (77.5%) in ciclopirox olamine group had excellent improvement (100% response). According to PhGA, 17 patients (42.5%) in butenafine group and 14 patients (35%) in ciclopirox olamine group had excellent improvement (100% response) (Table 2).

The DLQI scores were significantly decreased after the treatments in both two groups ($p < 0.001$) and there was no significant difference for the improvement of life quality between two groups ($p > 0.05$) (Table 2).

We did not observe any systemic or local side effects during the treatments. Four weeks after the end of the therapy, tinea

Table 1. Comparison of demographic and clinical characteristics of the patients in butenafine and ciclopirox olamine groups

	Butenafine group n=40 n (%) or mean \pm SD	Ciclopirox olamine group n=40 n (%) or mean \pm SD	p
Female	19 (47.5)	25 (62.5)	0.178
Male	21 (52.5)	15 (37.5)	
Age	37.33 \pm 12.29	42.15 \pm 11.68	0.076
Duration of the disease (year)	2.68 \pm 3.18	2.55 \pm 3.05	0.884
Erythema (BT)			1
Mild-Moderate	39 (97.5)	39 (97.5)	
Severe	1 (2.5)	1 (2.5)	
Scaling (BT)			1
Mild-Moderate	40 (100)	39 (97.5)	
Severe	0 (0)	1 (2.5)	
Pruritus (BT)			0.491
Mild-Moderate	14 (35)	17 (42.5)	
Severe	26 (65)	23 (57.5)	
Maceration (BT)			0.201
Mild-Moderate	39 (97.5)	35 (87.5)	
Severe	1 (2.5)	5 (12.5)	
Fissure (BT)			1
Mild-Moderate	39 (97.5)	39 (97.5)	
Severe	1 (2.5)	1 (2.5)	
Erythema (AT)			1
Absent	37 (92.5)	37 (92.5)	
Mild	3 (7.5)	3 (7.5)	
Scaling (AT)			0.210
Absent	32 (80)	36 (90)	
Mild	8 (20)	4 (10)	
Pruritus (AT)			1
Absent	40 (100)	39 (97.5)	
Mild	0 (0)	1 (2.5)	
Maceration (AT)			0.057
Absent	39 (97.5)	33 (82.5)	
Mild	1 (2.5)	7 (17.5)	
Fissure (AT)			1
Absent	36 (90)	37 (92.5)	
Mild	4 (10)	3 (7.5)	

Chi-square test, Independent t test, and Mann-Whitney U test, BT: Before treatment, AT: After treatment

pedis relapsed in two patients treated with ciclopirox olamine, whereas no relapse was observed in butenafine group.

Discussion

Topical butenafine and ciclopirox olamine are widely used agents in the treatment of dermatophytes (3,7). To our knowledge, there is only one *in vitro* study comparing the efficacy and safety of butenafine and ciclopirox olamine therapies. In this study, ciclopirox olamine had the broadest *in vitro* activity against dermatophytes, bacteria, and yeasts compared to butenafine and econazole. But, butenafine was 10-100 times more effective than azole group against dermatophytes (2). In the current study, although topical butenafine was slightly better than ciclopirox olamine, as the

difference was not statistically significant, both two therapies had high efficacy and safety in the treatment of tinea pedis. In addition, the DLQI scores were significantly decreased after the treatments in two groups.

Thaker et al. (8) have compared topical sertaconazole and butenafine in the skin tinea infections and have found significant decrease in the scores of signs and symptoms. However, the higher improvement has been obtained with butenafine therapy according to Global Evaluation Response scores. Three patients had recurrence in sertaconazole group, whereas no patients had recurrence in butenafine group. In another study comparing topical butenafine and terbinafine, it has been noted that a faster response has been received with butenafine therapy (9).

Table 2. Comparison of butenafine and ciclopirox olamine groups for the efficacy and effect on life quality according to Physician's Global Assessment, Patient's Global Assessment, and the Dermatology Life Quality Index scales

	Butenafine group n=40 n (%) or mean ± SD	Ciclopirox olamine group n=40 n (%) or mean ± SD
Patient's Global Assessment		
Greatly improvement	35 (87.5)	31 (77.5)
Somewhat improvement	5 (12.5)	8 (20)
The same	0 (0)	1 (2.5)
Somewhat worse	0 (0)	0 (0)
Much worse	0 (0)	0 (0)
Physician's Global Assessment		
Cleared	17 (42.5)	14 (35)
Excellent	21 (52.5)	20 (50)
Good	2 (5)	5 (12.5)
Fair	0 (0)	1 (2.5)
Poor	0 (0)	0 (0)
Unchanged or worse	0 (0)	0 (0)
DLQI (BT)	9.45±4.30	9.90±4.74
DLQI (AT)	0.92±0.99	1.10±1.28

DLQI: Dermatology Life Quality Index, BT: Before treatment, AT: After treatment

Singal et al. (10) have evaluated the efficacy of topical butenafine and clotrimazole and have found significantly higher mycological cure rates in butenafine group at the first week of therapy. Mycological cure rates of butenafine have also been noticed higher at weeks 2, 4, and 8, but the difference was not significant. Leshner et al. (11) have reported that no relapse was seen in 37 patients with tinea cruris after the end of topical butenafine therapy. In another study performed by Thaker et al., (12) 98% of the patients with skin tinea infection were completely improved with topical butenafine at the end of 1 month. In our study, tinea pedis relapsed in two patients treated with ciclopirox olamine, whereas no relapse was seen in butenafine group.

Rotta et al. (13) have performed a meta-analysis including studies comparing topical antifungals with each other or placebo. Although there was no statistically significant difference between topical antifungals for mycological cure at the end of the treatment, they have stated that topical butenafine and terbinafine had higher efficacy than azole group and terbinafine also showed superiority compared to ciclopirox olamine. Since ciclopirox olamine is effective against also bacteria besides dermatophytes, Gupta et al. (7) have evaluated the efficacy of topical ciclopirox olamine in the treatment of tinea pedis with secondary bacterial infection, and have found ciclopirox olamine effective and safe. In another study, Aly et al. (4) also have reported that ciclopirox gel 0.77% twice in a day for a month was effective in the treatment of interdigital tinea pedis. Ciclopirox olamine has been reported to be effective in the treatment of diaper dermatitis due to *Candida albicans* (14).

Among side effects of topical butenafine and ciclopirox olamine, erythema, contact dermatitis, itching, and irritation have been reported previously (13,14). We did not observe any side effects during the study.

Study Limitations

The limitation of our study was that we did not perform culture examination.

Conclusion

Because the studies comparing efficacy of topical antifungals each other, particularly butenafine and ciclopirox olamine, and evaluating effect of these therapies on life quality are scarce, we conducted the current study. According to the PtGA and PhGA scales, butenafine was slightly better than ciclopirox olamine, as the difference was not statistically significant.

Consequently, topical butenafine and ciclopirox olamine had high efficacy and safety in the treatment of tinea pedis. In addition, both two drugs had positive improvement on life quality of the patients.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethic committee approval (Number 2014/01) was obtained prior to the study from the Muğla Sıtkı Koçman University Ethic Committee.

Informed Consent: The informed consent forms were also obtained before the examinations.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: A.K.P., Design: A.K.P., G.D., Data Collection or Processing: A.K.P., Analysis or Interpretation: A.K.P., A.A.B., E.T.A., G.D., Literature Search: A.K.P., A.A.B., E.T.A., Writing: A.K.P., A.A.B., E.T.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Elewski BE, Hughey LC, Sobera JO, Hay R. Fungal Diseases. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 3rd ed. St. Louis: Mosby Elsevier; 2012. p.1251-84.
2. Kokjohn K, Bradley M, Griffiths B, et al. Evaluation of in vitro activity of ciclopirox olamine, butenafine HCl and econazole nitrate against dermatophytes, yeasts and bacteria. *Int J Dermatol* 2003;42(Suppl 1):11-7.
3. Greer DL, Weiss J, Rodriguez DA, et al. A randomized trial to assess once-daily topical treatment of tinea corporis with butenafine, a new antifungal agent. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:231-5.
4. Aly R, Fisher G, Katz I, et al. Ciclopirox gel in the treatment of patients with interdigital tinea pedis. *Int J Dermatol* 2003;42(Suppl 1):29-35.
5. Ramam M, Prasad HR, Manchanda Y, et al. Randomised controlled trial of topical butenafine in tinea cruris and tinea corporis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003;69:154-8.
6. Savin R, De Villez RL, Elewski B, et al. One-week therapy with twice-daily butenafine 1% cream versus vehicle in the treatment of tinea pedis: a multicenter, double-blind trial. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:15-9.
7. Gupta AK, Skinner AR, Cooper EA. Evaluation of the efficacy of ciclopirox 0.77% gel in the treatment of tinea pedis interdigitalis (dermatophytosis complex) in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Dermatol* 2005;44:590-3.
8. Thaker SJ, Mehta DS, Shah HA, et al. A comparative randomized open label study to evaluate efficacy, safety and cost effectiveness between topical 2% sertaconazole and topical 1% butenafine in tinea infections of skin. *Indian J Dermatol* 2013;58:451-6.
9. Das S, Barbhuniya JN, Biswas I, et al. Studies on comparison of the efficacy of terbinafine 1% cream and butenafine 1% cream for the treatment of Tinea cruris. *Indian Dermatol Online J* 2010;1:8-9.
10. Singal A, Pandhi D, Agrawal S, et al. Comparative efficacy of topical 1% butenafine and 1% clotrimazole in tinea cruris and tinea corporis: a randomized, double-blind trial. *J Dermatolog Treat* 2005;16:331-5.
11. Leshner JL Jr, Babel DE, Stewart DM, et al. Butenafine 1% cream in the treatment of tinea cruris: a multicenter, vehicle-controlled, double-blind trial. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:20-4.
12. Thaker SJ, Mehta DS, Shah HA, et al. A comparative study to evaluate efficacy, safety and cost-effectiveness between Whitfield's ointment + oral fluconazole versus topical 1% butenafine in tinea infections of skin. *Indian J Pharmacol* 2013;45:622-4.
13. Rotta I, Ziegelmann PK, Otuki MF, et al. Efficacy of topical antifungals in the treatment of dermatophytosis: a mixed-treatment comparison meta-analysis involving 14 treatments. *JAMA Dermatol* 2013;149:341-9.
14. Gallup E, Plott T. Ciclopirox TS Investigators. A multicenter, open-label study to assess the safety and efficacy of ciclopirox topical suspension 0.77% in the treatment of diaper dermatitis due to *Candida albicans*. *J Drugs Dermatol* 2005;4:29-34.



Ayşe Kabuk,
Ebru Erek Kazan*,
Cem Aydoğan**

Reliability and Validity of the Turkish Version of Patient and Observer Scar Assessment Scale in Patients with Burns

Hasta ve Gözlemci Skar Değerlendirme Ölçeği'nin Türk Toplumunu İçin Yanık Hastalarında Geçerlik ve Güvenirliğinin Değerlendirilmesi

Abstract

Objective: To evaluation reliability and validity of the Turkish version of Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) in patients with burns.

Methods: This is a methodologically study. Data were collected using POSAS, survey form and plexiglas. Patient Scar Assessment Scale (PSAS) was completed by patients (n=53) and Observer Scar Assessment Scale (OSAS) was completed by two observers separately. The test-retest was measured applying the scales in 25 patients after two weeks. Data were analyzed by Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U test. Content validity was determined using Kaiser-Meyer-Olkin, Barlett's test and structure validity was performed by explanatory factor analysis (EFA) and confirmatory factor analysis (CFA); reliability was evaluated using internal consistency, Cronbach's alpha and intraclass correlation coefficient (ICC).

Results: Factor weights were in appropriate range according to EFA, 6 items single factor structure of the original scale was valid and had high consistency index according to CFA, ICC between the 7th item and the total points was proportional, inner consistency was highly reliable (PSAS $\alpha=0.992$, OSAS $\alpha=0.993$), consistency between the observers was high ($\alpha=0.952$, $r=0.909$). It was determined OSAS scores increased as the burn degree increased ($p<0.05$).

Conclusion: POSAS was determined to be a valid and reliable scale in patients with burns in the Turkish society.

Keywords: Burns, scar, scale, reliability and validity, patients, observer

Öz

Amaç: Hasta ve Gözlemci Skar Değerlendirme Ölçeği'nin (HGSDÖ) Türkçe formunun yanık hastalarında geçerlik ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Yöntemler: Metodolojik tipte bir çalışmadır. Çalışmanın verileri HGSDÖ, anket formu ve plexiglas kullanılarak toplanmıştır. Hasta Skar Değerlendirme Ölçeği (HSDÖ) hastalar tarafından (n=53), Gözlemci Skar Değerlendirme Ölçeği (GSDÖ) birbirinden bağımsız iki gözlemci tarafından doldurulmuştur. İki hafta sonra ölçekler 25 hastaya tekrar uygulanmıştır. Veriler Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Ölçeğin kapsam geçerliğinde Kaiser-Meyer-Olkin ve Barlett testi, yapı geçerliğinde Açıklayıcı Faktör Analizi (AFA) ve Doğrulamalı Faktör Analizi (DFA), güvenilirliğin değerlendirilmesinde iç tutarlılık, Cronbach's alpha ve intraclass correlation coefficient (ICC) ile bakılmıştır. HGSDÖ'de yer alan 7. madde, orijinal ölçekte olduğu gibi, ölçeğin puanı dışında tutularak değerlendirilmiştir.

Bulgular: AFA'ya göre ölçeğin faktör yüklerinin uygun aralıkta, DFA'ya göre orijinal ölçeğin 6 madde tek faktörlü yapısının geçerli ve uyum indekslerinin yüksek, ölçeğin toplam puanı ile 7. madde arasında ICC'nin doğru orantılı, iç tutarlılığın yüksek derecede güvenilir (HSDÖ $\alpha=0.992$, GSDÖ $\alpha=0.993$), gözlemciler arasında tutarlılığın yüksek ($\alpha=0.952$, $r=0.909$) olduğu saptanmıştır. Hastaların yanıklarının derecesi arttığında, GSDÖ puanının anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir ($p<0.05$).

Sonuç: HGSDÖ'nün Türk toplumu için yanık hastalarında geçerli ve güvenilir bir ölçek olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Yanık, skar, ölçek, güvenilirlik ve geçerlik, hasta, gözlemci

University of Health Sciences
Faculty of Nursing,
İstanbul, Turkey

*Yıldırım Beyazıt University
Faculty of Nursing,
Ankara, Turkey

**Başkent University Faculty
of Medicine, Department of
General Surgery,
Ankara, Turkey

Correspondence/ Yazışma Adresi:

Ayşe Kabuk, University of Health
Sciences Faculty of Nursing,
İstanbul, Turkey
Phone: +90 216 346 36 38
E-mail: ayseyalili@gmail.com
ORCID-ID:
orcid.org/0000-0002-4741-5225
Submitted/Geliş Tarihi: 23.06.2017
Accepted/Kabul Tarihi: 07.09.2017

25-27 Mayıs 2017, Bodrum/
Türkiye'de yapılan, 4. Temel
Hemşirelik Bakımı Kongresi'nde
"Yanık Hastalarında Skar
Değerlendirmesi ve Etkileyen
Faktörler" başlığı ile bu çalışmanın
bazı bilgileri poster bildirisi olarak
sunulmuştur.

©Copyright 2017 by Turkish Society
of Dermatology

Turkish Journal of Dermatology published
by Galenos Publishing House.

Introduction

Burn is widely extensive trauma which affects all organism, can cause limb amputation and with formed physiopathology determines prognosis (1-3).

Collagen accumulation in the recovery process of burn injury forms scar tissue (4-6). The presence of scar can be worrying in terms of body image for patients with burns and it can cause poor psychological effect in social life. For this reason, patient's evaluation for own scar and knowing the recovery stage of the scar is quite important for nurses and other healthcare personnel who take part in treatment and care of patients with scar (7,8).

There are many scales which are used for scar evaluation (8-12). One of them is the Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) which is quite important, because it gives opportunity to patient and observer to evaluate the scar separately.

The validity and reliability of POSAS is made from Draaijers et al. (7) for the first time (1.0 version), afterwards, Van de Kar et al. (10), with adding one new item to observer scale and making some page edits, perform reliability and validity. In Turkey, there is no valid and reliable measurement tool using for scar evaluation. According to previous researches (2,7,8,10,13,14), it is indicated that apart from observers, POSAS reveals thoughts of patients about itching in scar area and scar thickness and condition of affecting from their scar. Based on these results, it is thought that POSAS can be advisor for health care personnel evaluating scar inclusively and planning treatment and care of patient and it can be used as reliable and valid measurement tool in clinical researches. For this reason, our research is made for evaluation of reliability and validity of POSAS for Turkish society.

Methods

For the implementation of POSAS in Turkey, written permission was obtained from Lieneke Draaijers firstly, after that written permission was obtained from Başkent University Ankara Hospital Clinical Researches Ethics Committee (Date: 17/7/2013; Decision number: 13/77; Project number: KA13/168), and hospital where research was made and patients who participate to study.

The sample of the study consist patients who fit sample selection criteria (between the ages of 18 and 65, literate, no mental and psychological illness, have second or third degree burn scar, all of burn scars are epithelized, at least three weeks at most 1 year after injury, scar with at least 3x3 cm, scar localization visible for patient and approve to participate study) from among 53 of 316 patients who apply burn treatment unit of a university hospital for a year. In these 53 patients, the most visible scar area is evaluated. About 62.3% of participants are women, mean age was $X=39.75\pm 1.76$ years.

In this research, sociodemographic characteristics form (it includes 31 items) and POSAS are used. POSAS comprises of two different scales which are the Patient Scar Assessment Scale (PSAS) and the Observer Scar Assessment Scale (OSAS). PSAS is formed 6 items that patients fill questions by evaluating own scars (pain, pruritus, color, relief, thickness,

pliability), OSAS is formed by 6 items that observers fill these items by evaluating scar (vascularization, pigmentation, thickness, surface roughness, pliability, and surface area). Each item has Likert-type scale from 1 point to 10 points. One indicates normal skin, 10 indicates the worst scar evaluation. The possible minimum score is 6 which indicates normal skin, the possible maximum score is 60 indicates the imaginable worst scar.

In the POSAS, there is 7th item which evaluates overall opinion about scar. This item is evaluated from 1 to 10 points and 10 points indicates the worst scar which can be thought.

In the research, to evaluate the vascularization and pigmentation of material used in the OSAS, the suitability proven by the conducted researches (10,15), 10x4 cm long and 3 mm thick plexiglas was used.

To provide the language validity of the scale was carried out three specialists who are expert in burn cases and good at English. This translation which was obtained back translated from Turkish to English by four English linguistic experts and it is not found difference between original version (Content Validity Index >0.99) (Appendix 1, Appendix 2).

The study was made between August 2013 and February 2014. Patients who were determined from patient files were called up for clinical check, asked for filling sociodemographic characteristics form and scoring PSAS from evaluating own scars.

The same scar tissue was evaluated from two observers (MSC nurse and physician who work in the burn unit) in turn with using same criteria but independently scoring OSAS. POSAS were retested after 2 weeks to 47.2% of patients (25 patients).

Data were obtained from research was evaluated with the Statistical Package for Social Science. In this study, the differences between groups were examined. According to this, Mann-Whitney U test was used for two groups and non-normally distributed variables (the degree of burn, total burnt surface area, period after injury, frequency of wound care, sex). Kruskal-Wallis was used for more than two groups and non-normally distributed variables (age).

Content validity was determined using Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) and Barlett test. In the evaluation of POSAS's construct validity, explanatory factor analysis (EFA) and confirmatory factor analysis (CFA) were applied. The seventh item of POSAS was evaluated apart from total point of scale like original version of scale. The 7th item was analyzed with Spearman's rho test for providing compares total point obtained from every participant (16). With using Cronbach's Alpha, POSAS's internal consistency was tested. Inter-observer agreement was evaluated with intraclass correlation coefficient (ICC) (17,18).

Results

The features of burn scars from patients are seen in Table 1. Total average scores which obtained to scale are calculated that PSAS $X=27.25\pm 14.31$ (min. =7, max. =63), OSAS (1) (1st observer) $X=15.02\pm 8.60$ (min. =7, max. =46), OSAS (2) (2nd observer) $X=14.00\pm 7.88$ (min. =7, max. =50).

Table 1. The features of burn scars from patients (n=53)

	n	%
The degree of burn		
Second degree	35	66.0
Second and third degree together	15	28.3
Third degree	3	5.7
Total burnt surface (%)		
≤5	41	77.3
6-10	6	11.3
11-15	3	5.7
16-20	3	5.7
Period after injury (month)		
1-4	38	71.7
5-8	4	7.5
9-12	11	20.8
Frequency of wound care (n=51)		
One-two times/day	32	62.7
Three-four times/day	19	37.3

Table 2. Fit indices values of Patient and Observer Scar Assessment Scale and acceptance boundaries of fit indices

Fit indices	OSAS	PSAS	Relative fit indices	Absolute fit indices
χ^2/SD	2.60	1.69	$4 < X < 5$	$X < 3$
NNFI	0.92	0.94	$0.95 \leq X \leq 0.97$	$0.97 \leq X \leq 1$
CFI	0.96	0.97	$0.95 \leq X \leq 0.97$	$0.97 \leq X \leq 1$
GFI	0.96	0.97	$0.90 \leq X \leq 0.95$	$0.95 \leq X \leq 1$
NFI	0.93	0.93	$0.90 \leq X \leq 0.95$	$0.95 \leq X \leq 1$

PSAS: Patient Scar Assessment Scale, OSAS: Observer Scar Assessment Scale, NNFI: Non-normed fit index, CFI: Comparative fit index, GFI: Goodness of fit index, NFI: Normed fit index

Construct Validity of Patient and Observer Scar Assessment Scale

According to EFA for determining the construct validity of scale, for PSAS, KMO =0.82, Barlett test $\chi^2=221.03$, $p<0.05$; for OSAS (1), KMO =0.82, Barlett test $\chi^2=221.03$, $p<0.05$ and for OSAS (2), KMO =0.78, Barlett test $\chi^2=205.85$, $p<0.05$ were found and it is significantly higher.

For PSAS and OSAS, the confirmation of single factor and 6 item structure was examined with CFA. POSAS measures single factor with 6 items. The path diagram obtained is shown in Figure 1 and Figure 2.

When taking into consideration statistics using CFA, there is significantly higher rapport between the scale's previous single factor structure and collected data (Table 2).

The study is determined that there is significant positive relationship between total score of POSAS and 7th item score of POSAS ($p<0.05$) (Table 3).

Table 3. Correlation values between Patient and Observer Scar Assessment Scale scores and 7th item

		PSAS score	OSAS (1) score	OSAS (2) score
PSAS Item 7	ICC	0.778		
	P	0.000		
	n	53		
OSAS (1) Item 7	ICC		0.859	
	P		0.000	
	n		53	
OSAS (2) Item 7	ICC			0.841
	P			0.000
	n			53

PSAS: Patient Scar Assessment Scale, OSAS (1): Scar Assessment Scale Observer 1, OSAS (2): Scar Assessment Scale Observer 2, ICC: Intraclass correlation coefficient, $p<0.05$

Table 4. The reliability of Patient and Observer Scar Assessment Scale

POSAS score		PSAS retest score	OSAS (1) score	OSAS (1) retest score	OSAS (2) score	OSAS (2) retest score
PSAS score	r	0.984	0.303			
	α	0.992				
OSAS (1) score	r			0.985	0.909	
	α			0.993	0.952	
OSAS (2) score	r					0.983
	α					0.991

POSAS: Patient and Observer Assessment Scale, PSAS: Patient Scar Assessment Scale, OSAS (1): Scar Assessment Scale Observer 1, OSAS (2): Scar Assessment Scale Observer 2

Reliability of Patient and Observer Scar Assessment Scale

It was found that the consistency between the observers was high ($\alpha=0.952$, $r=0.909$) and intraclass correlation (r) was 0.909. It was found that there is high level of consistency between PSAS score and PSAS retest score ($\alpha=0.992$, $r=0.984$), considering OSAS score and OSAS retest score is high level of consistency ($r=0.985$, $\alpha=0.993$). On the contrary, there is low correlation between PSAS score and OSAS ($r=0.303$) (Table 4).

Patient and Observer Scar Assessment Scale Scores and Affecting Factors

As the burn degrees of the patients increased, the scale scores increased. This increase is significant ($p<0.05$) for both observers, but it is not significant for patients ($p>0.05$). Patients have higher POSAS score who do wound care 3-4 times a day than 1-2 times a day. This difference is significant ($p<0.05$) only for the first observer. There was no significant difference between the POSAS and total burnt surface area, period after injury, sex and age ($p>0.05$).

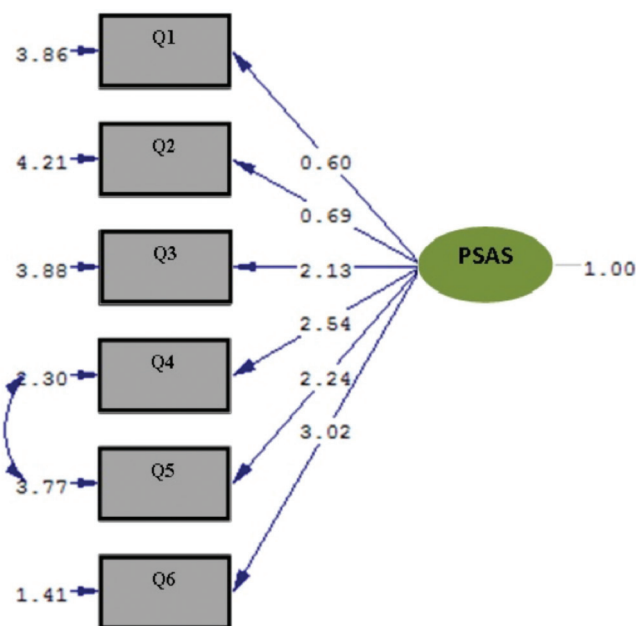


Figure 1. The path diagram of Patient Scar Assessment Scale (Q means to question)

PSAS: Patient Scar Assessment Scale

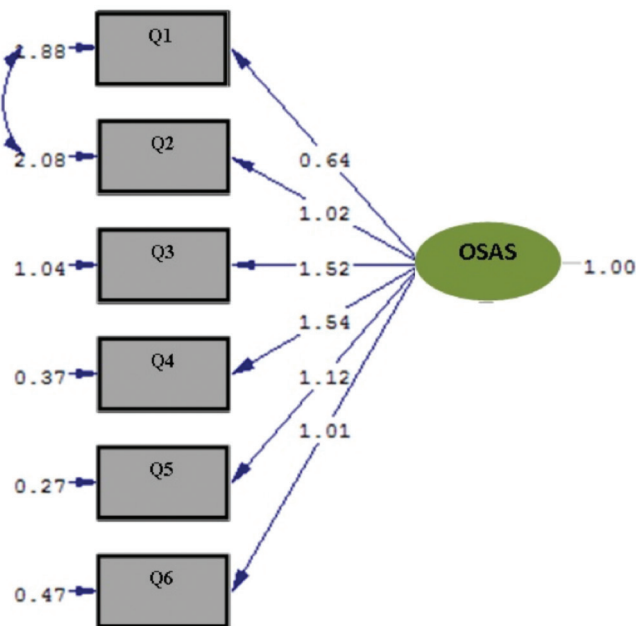


Figure 2. The path diagram of Observer Scar Assessment Scale (Q means to question)

OSAS: Observer Scar Assessment Scale

Discussion

In the studies related reliability and validity of POSAS in literature, for evaluation of construct validity of the scale, parallel scales were used mostly (7,10,12,14,19). In Turkey,

it is not found a reliable and valid scar scale which can be used as parallel with POSAS. According to results of factor analysis, it is found that POSAS has validity for Turkish culture and society. Internal consistency for POSAS was found highly reliable (Table 2).

The literatures stated that the POSAS have high validity and reliability and the Cronbach's alpha coefficient have been found between PSAS =0.72-0.98, OSAS =0.69-0.86 (7,9,10,13,14). Our study shows similarity with these studies and it is found that our study's Cronbach's alpha coefficient of POSAS is higher than this studies (PSAS =0.992, OSAS =0.993) (Table 4).

According to test-retest result of POSAS, although Cronbach's alpha values are quite higher, it is found there is a low correlation between PSAS and OSAS (r=0.303). Eskes et al. (20) found that although POSAS is reliable measurement tool, healthcare professionals, caregivers and patients can evaluate scar differently (ICC =0.44, confidence intervals =0.27-0.58). The reason of this situation is patients and observers affect from different features of scar. On the contrary, in the study of Hoogewerf et al. (21) used POSAS and Rosenberg self-esteem scale and they were found that there is high correlation between evaluation of patients and observers about scar. In this study, the reason of this is patients' ability of evaluation of own scar is adequate level. In our study, the higher score of POSAS is, the higher score of 7th item. In the meta-analysis by Van de Kar et al. (10) study shows similarity with our study.

As the degree of the burn increases, the texture of the scar becomes more visible (5,22). In our study, it was determined that OSAS scores increased significantly as the burn grade increased (p<0.05). Roh et al. (23) determined that depressive findings increase as burn surface areas increase, patients who have more depressive findings evaluate their scars worse and their quality of life is affected negatively. Tuna and Çetin (24) indicated that the degree of burn increases, the quality of life scores of patients decreases. The results of these two studies support the findings of our study.

Study Limitations

Along with the strengths of this study, Turkish valid and reliable scar scale was not found in the Turkey, so parallel scale analysis could not have performed with the POSAS and than construct validity of the POSAS has been demonstrate with EFA and CFA.

Conclusion

POSAS is reliable and valid for patients with burns in Turkish society. Accordingly, this scale can be used as proper measurement tool for evaluation of scar and additional studies in patients with burns for both patients, nurses and other healthcare personnel.

Ethics

Ethics Committee Approval: For the implementation of POSAS in Turkey, written permission was obtained from Lieneke Draaijers firstly, after that written permission was obtained from Başkent University Ankara Hospital Clinical Researches Ethics Committee (Date: 17/7/2013; Decision number: 13/77; Project number: KA13/168).

Informed Consent: It was taken.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: A.K., E.E.K., Design: A.K., E.E.K., Data Collection or Processing: A.K., C.A., Analysis or Interpretation: A.K., E.E.K., Literature Search: A.K., E.E.K., Writing: A.K., E.E.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Zor F, Alhan D, Iskender S. Burns of the special areas. *Turkiye Klinikleri J Plast Surg-Special Topics*. 2010;2:78-84.
2. Nitescu C, Calota DR, Stancioiu TA, et al. Psychological impact of burn scars on quality of life in patients with extensive burns who received allotransplant. *Rom J Morphol Embryol* 2012;53:577-83.
3. Çil Y, Yıldız H, Abuaf ÖK. Electrothermal Ring Burn. *Turk J Dermatol* 2012;6:106-7.
4. Grotting JC. *Reoperative Aesthetic and Reconstructive Plastic Surgery*. Quality Medical Publishing Inc, St Louis: Missouri;1995:ISBN 0-942219-25-2.
5. English RS, Shenefelt PD. Keloids and Hypertrophic Scars. *Dermatol Surg* 1999;25:631-8.
6. Juckett G, Hartman-Adams H. Management of Keloids and Hypertrophic Scars. *Am Fam Physician* 2009;80:253-60.
7. Draaijers LJ, Tempelman FR, Botman YA, et al. The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation. *Plast Reconstr Surg* 2004;113:1960-5.
8. Vercelli S, Ferriero G, Sartorio F, et al. How to assess postsurgical scars: a review of outcome measures. *Disabil Rehabil* 2009;31:2055-63.
9. van der Wal MB, Tuinebreijer WE, Bloemen MC, et al. Rasch analysis of the Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS) in burn scars. *Qual Life Res* 2012;21:13-23.
10. Van de Kar AL, Corion LU, Smeulders MJ, et al. Reliable and feasible evaluation of linear scars by the patient and observer scar assessment scale. *Plast Reconstr Surg* 2005;116:514-22.
11. Falder S, Browne A, Edgar D, et al. Core outcomes for adult burn survivors: a clinical overview. *Burns* 2005;35:618-41.
12. van der Wal MB, Verhaegen PD, Middelkoop E, et al. A Clinimetric Overview of Scar Assessment Scales. *J Burn Care Res* 2012;33:79-87.
13. Deslauriers V, Rouleau DM, Alami G, et al. Translation of the Patient Scar Assessment Scale (PSAS) to French with cross-cultural adaptation, reliability evaluation and validation. *Can J Surg* 2009;52:259-63.
14. Truong PT, Lee LC, Soer B, et al. Reliability and validity testing of the patient and observer scar assessment scale in evaluating linear scars after breast cancer surgery. *Plast Reconstr Surg* 2007;119:487-94.
15. Baryza MJ, Baryza GA. The Vancouver Scar Scale: an administration tool and its interrater reliability. *J Burn Care Rehabil* 1995;16:535-8.
16. Alpar R. *Practical Statistics and Validity-Reliability*. Detay Publishing House: Ankara; 2012.
17. Alpar R. *Practical Statistics for Sport Science*. Nobel Publishing House: Ankara; 2001.
18. Yurdugül H. Ölçek Geliştirme Çalışmalarında Kapsam Geçerliği İçin Kapsam Geçerlik İndekslerinin Kullanılması. Pamukkale Üniversitesi Eğitim Fakültesi XIV. Ulusal Eğitim Bilimleri Kongresi, Denizli: Eylül 2005;1-6.
19. Tycak Z, Simons M, Spinks A, et al. A systematic review of the quality of burn scar rating scales for clinical and research use. *Burns* 2012;38:6-12.
20. Eskes AM, Brölmann FE, van de Kar AL, et al. Values of patients and caregivers for donor site scars: an inter-observer analysis between patients and caregivers and prediction of cosmetic satisfaction. *Burns* 2012;38:796-801.
21. Hoogewerf CJ, van Baar ME, Middelkoop E, et al. Patient reported facial scar assessment: directions for the professional. *Burns* 2014;40:347-53.
22. Van Loey NE, Bremer M, Faber AW, et al. Itching following burns: epidemiology and predictors. *Br J Dermatol* 2008;158:95-100.
23. Roh YS, Chung HS, Kwon B, et al. Association between depression, patient scar assessment and burn-specific health in hospitalized burn patients. *Burns* 2012;38:506-12.
24. Tuna Z, Çetin C. Quality of life and affecting factors of quality of life of burn patients. *Hacettepe University Faculty of Health Sciences Nursing Journal* 2010:1-12.



İrem Doğan Turaçlı

Malign Melanom Oluşum ve İlerleme Sürecinde Gözlenen Bazı Moleküler Değişimler

Molecular Mechanisms in Formation and Progression of Malignant Melanoma

Melanosit hücrelerinden köken alan melanomalar, hüresel olduğu kadar moleküler düzeyde de farklılaşmakta ve bu durum terapi yaklaşımlarını etkilemektedir. Melanoma patogenezi genetik faktörler tarafından yürütülür. Oluşumu ve ilerlemesinde MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK) başta olmak üzere, PI3K, CDK4/6-p16 gibi sinyal yolları rol oynar. Melanomaların iyi tanımlanmış mutasyonları BRAF, KIT ve NRAS'ın onkogenik formlarının ifadesini ve PTEN, p53 ve p16INK4a gibi tümör baskılayan genlerin kaybını içerir. Bu derlemede melanoma oluşumunda ve ilerlemesinde rolü olan moleküler değişimler ve çeşitli sinyal mekanizmaları kısaca tartışılacaktır.

Anahtar kelimeler: Malign melanom, sinyal yolları, mutasyon, moleküler farklılıklar, tümör baskılayıcı genler, onkogenler

Malignant melanomas which arise from melanocytes are differentiated at the molecular level as well as cellular level which affects their therapeutic approach. Melanoma pathogenesis is managed by genetic factors. During its formation and progression, signaling pathways such as PI3K, CDK4/6-p16 but primarily MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK) play a role in the formation and development of the melanomas. Well defined mutations of melanoma include the expressions of oncogenic forms of BRAF, KIT and NRAS, and loss of tumor suppressor genes such as PTEN, p53 and p16INK4a. In this review, molecular modifications and the various signaling mechanisms that play a role in the development and progression of melanoma will be briefly discussed.

Keywords: Malignant melanoma, signaling pathways, mutation, molecular variations, tumor suppressor genes, oncogenes

Giriş

Melanomalar, pigment oluşturan hücrelerin (melanositler) malign transformasyonundan oluşurlar ve en agresif ve tedaviye dirençli insan kanserlerinden biridir (1). Transformasyon olasılığı düşük olmasına karşın hızlı büyüme ve sistemik yayılma özelliği gösterirler. Sınıflandırmaları, hüresel fenotiplerini, çoğalma yeteneklerini ve uygun tedavi opsiyonlarını belirleyen ayırıcı mutasyon profillerine göre yapılır. Tüm melanomaların %5-12'si penetransı yüksek, kısmen orta ve düşük riskli germline gen mutasyonları ve polimorfizmleri içerir (2). Diğer kanser türlerinde olduğu gibi, melanomlar da çeşitli protoonkogenlere ek fonksiyon kazandıran mutasyonlar ya da tümör baskılayıcı genlerin işlev kaybetmesine neden olan değişimler

nedeniyle gelişir. Melanomagenезде Şekil 1'de gösterildiği gibi NRAS, BRAF, KIT gibi onkogenlerinin aktivasyonları, CDKN2A, PTEN ve p53 gibi tümör baskılayıcı genlerinin inaktivasyonlarının yanı sıra, epigenetik değişimler de (tümör baskılayıcı genlerin hipermetilasyonu ya da onkogenlerin hipometilasyonu) etkili olabilmektedir. MikroRNA'ların ifadelerinin artışı ya da azalması ile tümör baskılayıcı genler ya da onkogenlerin ifadeleri değişebilmekte, bu durum da melanom gelişimine katkı sağlayabilmektedir (3). Malign melanomu ailesel geçiş gösteren ve göstermeyen olarak sınıflandırdığımızda, yaklaşık %10 kadarının kalıtsal olduğu ortaya çıkmaktadır. Genom analiz çalışmaları ile hangi kromozom ve gen bozukluklarının melanoma neden olduğunu ve bu hatalara sahip bireylerin melanoma yakalanma riskleri öngörebilmektedir (4-6).

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

İrem Doğan Turaçlı,
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi
Biyoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 204 55 23
E-posta: doganirem@gmail.com
ORCID-ID:
orcid.org/0000-0002-3791-3538
Geliş Tarihi/Submitted: 09.05.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 25.07.2016

Aile çalışmaları bağlanti analizi sonuçlarına göre, 1p36 (7) ve 9p21 (8) bölgelerindeki genetik değişimler melanoma kalıtsallığı ile ilişkilendirilmiştir.

Hücre Döngüsü Düzenleyicileri

Hücre döngüsünü düzenleyen proteinler her kanserde olduğu gibi malign melanomda da ilgi odağıdır. CDKN2A geninin fonksiyon kaybıyla ilişkilendirilen germline ve sporadik mutasyonları ailesel melanomda sıklıkla gözlenir. 9p21'de yer alan CDKN2A proteini hücre döngüsünün negatif düzenleyicilerinden biridir. Bu protein düzgün çalışmadığında hücre döngüsünün pozitif düzenleyicileri aktifleşir (9,10). CDKN2A lokusu dört ekzondan oluşan ve alternatif ekzon kesip-birleştirme işlemi nedeniyle p16INK4a ve p14ARF olmak üzere iki farklı protein kodlayan bir gen bölgesidir. Her iki proteinin de tümör baskılayıcı hücre döngüsünü yavaşlatma ve apoptozis sürecinde rolleri vardır. P16INK4a, CDK4/6'ya bağlanarak, inhibe eder. Böylece retinoblastoma (RB)-1 tümör baskılayıcı proteini CDK4/6 kompleksi tarafından fosforile edilemez. Normalde RB'nin hiperfosforilasyonu, hücre döngüsünde bir S faz pozitif düzenleyicisi olan E2F1'in serbest hale geçmesine neden olur. Ancak, RB fosforillenmezse, E2F1'e bağlı kalacak, bu durumda da E2F1, G1-S geçişini sağlayan genlerin transkripsiyonunda görev alamayacaktır. P16INK4a kaybı hücre döngüsünün kontrolden çıkmasını sağladığından, tümör gelişimini pozitif yönde etkileyecektir. P16INK4A ifadesinin ortadan kalkması epigenetik olarak CDKN2A'nın metilasyonu ile da gerçekleşebilir (11). Diğer taraftan p14ARF, p53'ün negatif düzenleyicisi olan MDM2 proteinine bağlanıp, parçalanmasını kolaylaştırmaktadır. Yani p14ARF olmadığında, p53 destabilizasyonu gelişmektedir (12,13). p14ARF delesyonu nedeniyle MDM2 aktivasyonu p53 proteininin down-regülasyonu ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca CDKN2A lokusu olmayan farelerde, HRAS, NRAS gibi genleri aktiveleştirici mutasyonlar gelişebilmektedir (14). Yaptığımız bir çalışmada p16INK4A lokusu olmayan B16F10 hücre hattında ve bu hücrelerle oluşturulan C57BL6 fare allograft modelinde proliferasyon, CDK inhibitörü flavopiridol ile engellenmiş ve hücreler apoptozise yönlendirilmiştir (15). Bu

germ hücre mutasyonlarına ilaveten melanomlarda MDM2, CDK4 ve CCND1 amplifikasyonları da gözlenmiştir (16,17). CDK4 amplifikasyonları akral ve mukozal melanomda, CCND1 amplifikasyonları ise akral, mukozal ve CSD (chronically sun-damaged) melanomda RB yolağını etkilemektedir (18). DNA onarım mekanizması, apoptozis, hücre döngüsü kontrolü gibi görevleri olan p53 geninin mutasyonları tüm diğer tümörlerin aksine, melanomda nadirdir. p14ARF ya da p16INK4A aktivitesinin olmaması, p53 aktivitesinin de ortadan kalkmasına neden olmaktadır. Gen mutasyonları gözlenmesinde de, p53 protein inaktivasyonu melanomda önemli bir basamaktır (19).

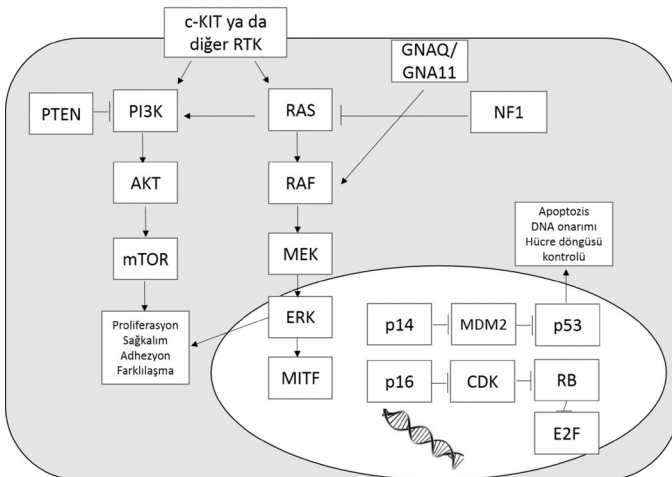
c-KIT Gen Düzensizlikleri

Akral, mukozal ve CSD melanomlarda c-KIT mutasyonları ya da amplifikasyonları gözlenebilmektedir. c-KIT, MAPK ve PI3K-AKT sinyal yollarını aktiveleştirir, kök hücrelerde ifadelenen reseptör tirozin kinazlardan biridir. Melanosit farklılaşmasında ve göçünde görev aldığı düşünülen c-KIT, hücre çoğalmasında rol oynamaktadır. Melanomda 4q11'de yer alan KIT lokusunun mutasyonlarına sıklıkla rastlanılmaktadır, ancak mutant protein tirozin kinaz inhibisyonuna cevap vermekte, MAPK, PI3K-AKT ve STAT sinyallerini inhibe etmekte ve hücreyi apoptozise yönlendirmektedir (20). Bununla birlikte c-KIT amplifikasyonu ya da mutasyonu akral (%36), mukozal (%28) ya da CSD (%28) alt tiplerine göre de değişebilmektedir (21). Farklı toplumlardan elde edilen KIT mutasyon analizi verileri, popülasyonlara göre mutasyon oranının değişken olduğunu göstermektedir (22).

MAPK Sinyal Yolağı ve BRAF Mutasyonları

MAPK yolağı temelde, RAS, RAF, mitojenle aktive protein kinaz (MEK) ve ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) proteinlerinin görev aldığı bir sinyal yolağıdır ve pek çok tümörde RAS ya da RAF ailesi mutasyonları nedeniyle aktiftir. RAF kinaz ailesi üyelerinden biri olan BRAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B) mutasyonlarının keşfi melanom araştırmalarının ilerlemesine çok büyük katkı sağlamış ve genellikle erken evre melanomlarla ilişkilendirilmiştir (23). 7q34'de lokalize olan BRAF geninin genellikle 15. ekzonunda görülen mutasyonlar, insan melanom tümörlerinin yaklaşık %50'sinde, kutanöz melanomdan türetilmiş hücre hatlarının ise yaklaşık %80'inde görülmüştür (24). BRAF mutasyonları genellikle kronik güneş hasarına bağlı olmayan melanomlarda gözlenmektedir. En sık rastlanılan mutasyon ise BRAF proteininin 600. kodonunda valinin glutamik asite (V600E) dönüşümüdür. Bunun dışında yine 600. kodonda valinin lizin, aspartik asit ya da arjinine dönüşümü de gözlenmiştir. Normalde KRAS tarafından kontrol edilen BRAF bu moleküler değişimlerle kontrolden çıkar ve KRAS'tan uyarı gelmeden de aktif durumda kalır. Bu mutasyonlar BRAF'ın kinaz aktivitesinin yaklaşık 200-400 kat artmasına ve RAS-RAF-MEK-ERK yolağının sürekli aktif kalmasına neden olmaktadır (25). Bununla birlikte BRAF mutasyonları melanositik nevilerde de yüksek sıklıkla gözlenmiştir (26-28). Bu BRAF'ın erken melanomagenezdeki rolünü açık bir şekilde göstermektedir (29).

BRAF mutant melanomda seçici BRAF inhibitörlerinin (SBI)



Şekil 1. Malign melanom oluşumunda ve ilerlemesinde aktivitesi değişebilen bazı sinyal iletim yolları

başarısına rağmen, bu inhibitörlere karşı pek çok moleküler direnç mekanizması gelişebilmektedir. Bu direncin nedeni BRAF geninde oluşan ikincil mutasyonlar, RAS aracılı MAPK ya da reseptör tirozin kinaz aracılı alternatif sağkalım yollarının aktivasyonu olabilmektedir (30). Örneğin; melanom hücrelerinde NRAS ya da MEK1 gibi yeni mutasyonların gelişmesi, PDGFRb ya da IGFR upregülasyonu SBI'ya direnç gelişimini ve MAPK sinyalleşmesinin aktifleşmesini sağlamaktadır (30,31). MAPK yolağının bir üyesi olan MEK proteininin inhibisyonu BRAF V600E mutant melanomda alternatif bir tedavi yöntemi olabilmektedir (32). Melanom hücre hatlarında MAP3K5, MAP3K9 gibi genlerin protein kodlayan bölgelerinde de mutasyonlar belirlenmiştir. Bu proteinlerin kinaz bölgesindeki mutasyonlar aktivite ve fonksiyon kaybına neden olabileceği gibi, bazı mutasyonlar da ilaç direncinin gelişimine katkı sağlayabilmektedir (33). MEK1 ve MEK2 serin-treonin kinazlar RAF proteininden aldıkları sinyalleri hücre içi hedeflerine iletmekle görevlidirler. Kutanöz melanomların yaklaşık %6'sında MEK1/2 mutasyonları gözlenmektedir. Bu mutasyonlar nedeniyle BRAF ve MEK inhibitörlerine direnç gelişebilmektedir (34-36).

RAS Ailesi

Küçük G proteinleri olan RAS ailesi (HRAS, KRAS ve NRAS), hücre dışı büyüme faktörlerinden aldıkları sinyalleri hücre içi hedef moleküllere iletirler (37). Solid tümörlerde görülen aksine, melanomlarda KRAS mutasyonları daha az sıklıkla gözlenmektedir. RAS genleri arasında, melanomda en sık mutasyonuna rastlanılan NRAS'tir. NRAS mutasyonları, kutanöz melanomun %20'sinde, akral melanomun %10'unda, mukozal melanomun yaklaşık %5-10'unda görülmektedir (38). NRAS hedeflenmesi zor bir protein olduğundan, mutasyon nedeniyle gelişen aktivasyonu azaltmak için protein sentez sonrası modifikasyonlarını değiştirerek, zara yerleşimi engellenmeye çalışılmış ancak klinikte başarılı olunamamıştır (39). NRAS mutasyonları proteinin G12, G13 ve Q61 aminoasitlerinde olmaktadır ve BRAF mutasyonu ile birlikte görülmemektedir (40). HRAS aktivasyonu ile birlikte CDKN2A ve/veya p53 mutasyonu olduğunda, farede metastatik olmayan melanom gelişmektedir (41,42). Öte yandan NRAS aktivasyonu ve CDKN2A mutasyonu birlikteliğinde ise yüksek metastaz özelliği olan melanom gelişmektedir (43). BRAF ve NRAS mutasyonu olmayan hücre hatlarında yapılan bir başka çalışmada ise, NF1 (nörofibromatozis 1) protein aktivasyonunun kaybolduğu gözlenmiştir. NF1, RAS-GTPaz aktivitesi olan bir proteindir ve RAS sinyalini kapatarak tümör baskılayıcı rol oynamaktadır (44). Bazı malign melanom hücre hatlarında NF1 mutasyonlarına rastlanmıştır (45). Ülkemizde Ege Bölgesi'nde 106 hastada yapılan bir çalışmada ise BRAF (%42,5), NRAS (%15,1), ve CDKN2A (%13,2) mutasyonları belirlenmiştir (46).

PI3K/AKT Sinyal Yolağı Düzensizlikleri

Alternatif sağkalım yollarından biri olan PI3K yolağının melanomda düzensiz çalıştığı bilinmektedir. PI3K/AKT yolağı sağkalımın yanı sıra hücre büyümesi, çoğalması, farklılaşması, hareketliliği gibi pek çok fonksiyonu olan bir sinyal mekanizmasıdır. Fosfataz ve homolog tensin (PTEN) tümör baskılayıcı geni, PI3K/AKT yolağı aracılığıyla hücre büyümesi, adezyon ve sağkalımını düzenleyen bir fosfataz proteini

kodlar. PTEN proteini; fosfatidilinozitol (3,4,5)- 3 fosfatı (PIP3), fosfatidilinozitol (4,5)-2 fosfata (PIP2) çevirerek, PI3K'nin tersi yönde çalışır. Reseptör tirozin kinazların aktivasyonu sonrası, hücre yüzeyinde bulunan büyüme faktörleri hücre içi PIP3 düzeyinin artmasını sağlar. PIP3 artışı ise PDK1 aracılığı ile bir serin/treonin kinaz olan AKT'nin fosforilasyonuna neden olur. AKT; pek çok kanserde hücre büyümesi ve canlılığını düzenleyen bir onkogendir (47). Primer ve metastatik melanom ve displastik nevuslerde de AKT aktivasyonunun arttığı ve p-AKT ifadenme derecesinin melanom invazyon ve progresyonuyla ilişkili olduğu gözlenmiştir (48). Öte yandan PI3K'nin p110 alfa katalitik alt ünitesini kodlayan PIK3CA mutasyonlarına kutanöz melanomda nadiren (%2-4) rastlanmaktadır (49). PI3K/AKT yolağının sürekli aktif kalmasını sağlayan PTEN kaybı ise melanomlarda yaklaşık %10-30 sıklıkla görülmektedir (50). NRAS ve BRAF mutasyonları ile de birlikte görülebilen PTEN kaybı, melanom hücre hatlarında inhibitörlere direnç gelişimini sağlamaktadır (51). Malign melanomda insanda 10q'da lokalize olan PTEN lokusunda nokta mutasyonlarının aksine, genellikle heterozigosite kaybı (LOH-Loss of Heterozygosity) %20 -30 oranında gözlenmektedir (52-54). Bununla birlikte epigenetik değişimlerle PTEN promotörünün kapatılmasıyla, PTEN geninin ifadenmediği gözlenmiştir (55). PTEN kaybı olan melanom hücrelerinde PTEN ifadesi sağlanarak, AKT'nin aktifleşmesi, hücre büyümesi ve pek çok onkogenik sinyal engellenmiştir (54). İnsan melanom hücre hatlarıyla yapılmış bir çalışmada PTEN delesyonu ve NRAS mutasyonu birlikteliğine de rastlanılmazken, PTEN delesyonu ve BRAF mutasyonu birlikteliği gözlenebilmektedir (56,57).

MITF Aktivasyonu

MEK-ERK'ten aktivasyon sinyalini alan MITF geni melanosit farklılaşması ve pigment hücrelerinde melanogenez enzimlerinin ifadenmesinden sorumlu bir transkripsiyon faktörü kodlar (58). Melanomda soy bağımlı bir onkogen örneğidir ve HIF1A, melastanin, AIM1, VMD2, c-Met, prostaglandin D2 gibi pek çok farklı proteinin transkripsiyonunda görev alır (29). Aynı zamanda melanom kök (öncül) hücrelerinin gelişimi ve sağkalımında rol oynadığı düşünülmektedir MITF amplifikasyonunun, BRAF mutasyonu, p16INK4A kaybı ve metastatik melanomla ilişkili olduğu ve hasta sağkalımını düşürdüğü bilinmektedir (59). Primer ve metastatik melanomlarda MITF somatik nokta mutasyonlarına sık rastlanmamaktadır (60).

GNAQ ve GNA11 Mutasyonları

Uveal melanomlarda gözlenen GNAQ ve GNA11 mutasyonları farede hiperpigmentasyon ve dermal melanositoz ile ilişkilendirilmiştir. GNAQ varyantları protein kinaz C ve MAPK yolağını aktifleştirmekte ve hücreyi MEK inhibisyonuna duyarlı hale getirmektedir (61-63). Bu mutasyonların aktifleştirdiği MAPK yolağının inaktif hale getirilmesi hücre çoğalmasını azaltırken, hücre ölümünü artırmaktadır (64).

Sonuç

Malign melanomun oluşumu ve ilerlemesinin temelinde yatan moleküler değişimlerin iyi anlaşılması, erken tanı ve bu hastalığa karşı geliştirilen tedavi yaklaşımlarının

etkinliğinde çok önemlidir. Bu derlemede bahsedilen onkogen ve tümör baskılayıcı genlerdeki düzensizlikler hücre döngüsünü ve sinyal yollarını etkilemekte, bu durumda melanom oluşumuna ve ilerlemesine katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte sadece mutasyonlar değil, epigenetik değişimlerde göz ardı edilmemesi gereken diğer bir yaklaşımdır. Günümüzde bu değişimlerin sadece birini hedeflemektense birkaç yolağı hedefleyerek melanoma hücrelerinin proliferasyonunu durdurmak daha akılcı bir seçenek haline gelmiştir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Maio M. Melanoma as a model tumour for immuno-oncology. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 8):10-4.
- Goldstein AM. Familial melanoma, pancreatic cancer and germline CDKN2A mutations. *Hum Mutat* 2004;23:630.
- Haluska FG, Tsao H, Wu H, et al. Genetic alterations in signaling pathways in melanoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:2301-7.
- Stacey SN, Gudbjartsson DF, Sulem P, et al. Common variants on 1p36 and 1q42 are associated with cutaneous basal cell carcinoma but not with melanoma or pigmentation traits. *Nat Genet* 2008;40:1313-8.
- Brown KM, Macgregor S, Montgomery GW, et al. Common sequence variants on 20q11.22 confer melanoma susceptibility. *Nat Genet* 2008;40:838-40.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005;41:2040-59.
- Bale SJ, Dracopoli NC, Tucker MA, et al. Mapping the gene for hereditary cutaneous malignant melanoma-dysplastic nevus to chromosome 1p. *N Engl J Med* 1989;320:1367-72.
- Cannon-Albright LA, Goldgar DE, Meyer LJ, et al. Assignment of a locus for familial melanoma, MLM, to chromosome 9p13-p22. *Science* 1992;258:1148-52.
- Hussussian CJ, Struwing JP, Goldstein AM, et al. Germline p16 mutations in familial melanoma. *Nat Genet* 1994;8:15-21.
- Soufir N, Avril MF, Chompret A, et al. Prevalence of p16 and CDK4 germline mutations in 48 melanoma-prone families in France. The French Familial Melanoma Study Group. *Hum Mol Genet* 1998;7:209-16.
- Jonsson A, Tuominen R, Grafström E, et al. High frequency of p16(INK4A) promoter methylation in NRAS-mutated cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol* 2010;130:2809-17.
- Kamijo T, Weber JD, Zambetti G, et al. Functional and physical interactions of the ARF tumor suppressor with p53 and Mdm2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8292-7.
- Stott FJ, Bates S, James MC, et al. The alternative product from the human CDKN2A locus, p14(ARF), participates in a regulatory feedback loop with p53 and MDM2. *EMBO J* 1998;17:5001-14.
- Chin L, Pomerantz J, Polsky D, et al. Cooperative effects of INK4a and ras in melanoma susceptibility in vivo. *Genes Dev* 1997;11:2822-34.
- Gokce O, Dogan Turaçlı I, Ilke Onen H, et al. Flavopiridol Induces Apoptosis via Mitochondrial Pathway in B16F10 Murine Melanoma Cells and a Subcutaneous Melanoma Tumor Model. *Acta Dermatovenerol Croat* 2016;24:2-12.
- Muthusamy V, Hobbs C, Nogueira C, et al. Amplification of CDK4 and MDM2 in malignant melanoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2006;45:447-54.
- Walker GJ, Flores JF, Glendening JM, et al. Virtually 100% of melanoma cell lines harbor alterations at the DNA level within CDKN2A, CDKN2B, or one of their downstream targets. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;22:157-63.
- Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol* 2014;9:239-71.
- Houben R, Hesbacher S, Schmid CP, et al. High-level expression of wild-type p53 in melanoma cells is frequently associated with inactivity in p53 reporter gene assays. *PLoS One* 2011;6:e22096.
- Jiang X, Zhou J, Yuen NK, et al. Imatinib targeting of KIT-mutant oncoprotein in melanoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:7726-32.
- Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4340-6.
- Handolias D, Salemi R, Murray W, et al. Mutations in KIT occur at low frequency in melanomas arising from anatomical sites associated with chronic and intermittent sun exposure. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010;23:210-5.
- Abildgaard C, Guldborg P. Molecular drivers of cellular metabolic reprogramming in melanoma. *Trends Mol Med* 2015;21:164-71.
- Hocker T, Tsao H. Ultraviolet radiation and melanoma: a systematic review and analysis of reported sequence variants. *Hum Mutat* 2007;28:578-88.
- Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004;116:855-67.
- Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-54.
- Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet* 2003;33:19-20.
- Kumar R, Angelini S, Snellman E, et al. BRAF mutations are common somatic events in melanocytic nevi. *J Invest Dermatol* 2004;122:342-8.
- Tsao H, Chin L, Garraway LA, et al. Melanoma: from mutations to medicine. *Genes Dev* 2012;26:1131-55.
- Nazarian R, Shi H, Wang Q, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature* 2010;468:973-7.
- Villanueva J, Vultur A, Lee JT, et al. Acquired resistance to BRAF inhibitors mediated by a RAF kinase switch in melanoma can be overcome by cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. *Cancer Cell* 2010;18:683-95.
- Solit DB, Garraway LA, Pratilas CA, et al. BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition. *Nature* 2006;439:358-62.
- Stark MS, Woods SL, Gartside MG, et al. Frequent somatic mutations in MAP3K5 and MAP3K9 in metastatic melanoma identified by exome sequencing. *Nat Genet* 2012;44:165-9.
- Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell* 2012;150:251-63.
- Nikolaev SI, Rimoldi D, Iseli C, et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic MAP2K1 and MAP2K2 mutations in melanoma. *Nat Genet* 2012;44:133-9.
- Emery CM, Vijayendran KG, Zipser MC, et al. MEK1 mutations confer resistance to MEK and B-RAF inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:20411-6.
- Ji Z, Flaherty KT, Tsao H. Targeting the RAS pathway in melanoma. *Trends Mol Med* 2012;18:27-35.
- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005;353:2135-47.
- Gajewski TF, Salama AK, Niedzwiecki D, et al. Phase II study of the farnesyltransferase inhibitor R115777 in advanced melanoma (CALGB 500104). *J Transl Med* 2012;10:246.
- Bennett DC. Ultraviolet wavebands and melanoma initiation. *Pigment Cell Melanoma Res* 2008;21:520-4.
- Sharpless NE, Kannan K, Xu J, et al. Both products of the mouse Ink4a/Arf locus suppress melanoma formation in vivo. *Oncogene* 2003;22:5055-9.
- Bardeesy N, Bastian BC, Hezel A, et al. Dual inactivation of RB and p53 pathways in RAS-induced melanomas. *Mol Cell Biol* 2001;21:2144-53.
- Ackermann J, Fruttschi M, Kaloulis K, et al. Metastasizing melanoma formation caused by expression of activated N-RasQ61K on an INK4a-deficient background. *Cancer Res* 2005;65:4005-11.
- Nissan MH, Pratilas CA, Jones AM, et al. Loss of NF1 in cutaneous melanoma is associated with RAS activation and MEK dependence. *Cancer Res* 2014;74:2340-50.
- Andersen LB, Fountain JW, Gutmann DH, et al. Mutations in the neurofibromatosis 1 gene in sporadic malignant melanoma cell lines. *Nat Genet* 1993;3:118-21.
- Yaman B, Akalin T, Kandiloğlu G. Clinicopathological characteristics and mutation profiling in primary cutaneous melanoma. *Am J Dermatopathol* 2015;37:389-97.
- Hollander MC, Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models. *Nat Rev Cancer* 2011;11:289-301.

48. Dai DL, Martinka M, Li G. Prognostic significance of activated Akt expression in melanoma: a clinicopathologic study of 292 cases. *J Clin Oncol* 2005;23:1473-82.
49. Omholt K, Kröckel D, Ringborg U, et al. Mutations of PIK3CA are rare in cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2006;16:197-200.
50. Aguisa-Touré AH, Li G. Genetic alterations of PTEN in human melanoma. *Cell Mol Life Sci* 2012;69:1475-91.
51. Deng W, Gopal YN, Scott A, et al. Role and therapeutic potential of PI3K-mTOR signaling in de novo resistance to BRAF inhibition. *Pigment Cell Melanoma Res* 2012;25:248-58.
52. Bastian BC. Understanding the progression of melanocytic neoplasia using genomic analysis: from fields to cancer. *Oncogene* 2003;22:3081-6.
53. Pollock PM, Walker GJ, Glendening JM, et al. PTEN inactivation is rare in melanoma tumours but occurs frequently in melanoma cell lines. *Melanoma Res* 2002;12:565-75.
54. Stahl JM, Cheung M, Sharma A, et al. Loss of PTEN promotes tumor development in malignant melanoma. *Cancer Res* 2003;63:2881-90.
55. Mirmohammadsadegh A, Marini A, Nambiar S, et al. Epigenetic silencing of the PTEN gene in melanoma. *Cancer Res* 2006;66:6546-52.
56. Lin WM, Baker AC, Beroukhi R, et al. Modeling genomic diversity and tumor dependency in malignant melanoma. *Cancer Res* 2008;68:664-73.
57. Goel VK, Lazar AJ, Warneke CL, et al. Examination of mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol* 2006;126:154-60.
58. Primot A, Mogha A, Corre S, et al. ERK-regulated differential expression of the Mitf 6a/b splicing isoforms in melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010;23:93-102.
59. Garraway LA, Widlund HR, Rubin MA, et al. Integrative genomic analyses identify MITF as a lineage survival oncogene amplified in malignant melanoma. *Nature* 2005;436:117-22.
60. Cronin JC, Wunderlich J, Loftus SK, et al. Frequent mutations in the MITF pathway in melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009;22:435-44.
61. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature* 2009;457:599-602.
62. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:2191-9.
63. Shoushtari AN, Carvajal RD. GNAQ and GNA11 mutations in uveal melanoma. *Melanoma Res* 2014;24:525-34.
64. Ambrosini G, Pratilas CA, Qin LX, et al. Identification of unique MEK-dependent genes in GNAQ mutant uveal melanoma involved in cell growth, tumor cell invasion, and MEK resistance. *Clin Cancer Res* 2012;18:3552-61.



Ayşegül Polat,
Gülbahar Saraç*

Foto Dağılım Gösteren Yaygın Granüloma Annülaire Olgusu

Widespread Granuloma Annulare in Photo Distribution

Öz

Granüloma annülaire, dermis ve subkutan dokunun nispeten sık rastlanan idiyopatik bir hastalığıdır. Her ırk ve yaşta gözlenebilir, fakat kadınları daha sık etkiler (2:1). Yaygın granüloma annülaire, diffüz fakat simetrik yerleşimli, 10'dan fazla sayıda ve sıklıkla yüzlerce lezyondan oluşan, papüler veya annüler döküntüler şeklinde ortaya çıkar. Literatürde, fotosensitif dağılım gösteren yaygın granüloma annülaire olgularının nadir olması nedeniyle 49 yaşındaki kadın bir hastanın boynunda, kolların ekstansör ve ellerin dorsal yüzlerinde, fotosensitif dağılıma uyan, topikal ve intralezyoner steroid tedavisine iyi yanıt veren jeneralize bir granüloma annülaire olgusu sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Granüloma annülaire, foto dağılım, steroid tedavisi, yaygın granüloma annülaire, intralezyonel steroid, tedavi

Abstract

Granuloma annulare is relatively common idiopathic disease of dermis and subcutaneous tissue. It can be observed of all races and ages, but it effects woman more often (2:1). Widespread granuloma annulare, diffuse but symmetrically located occurs as papular or annular pustules composed of more than ten and often hundreds of lesions. Because of the rare occurrence of common granuloma annulare cases with photosensitivity distribution, we present a case of a 49 year-old woman who had generalized granuloma annulare on the neck, dorsal aspects of the hands and extensor surfaces of the arms showing photosensitive distribution and that responded well to topical and intralesional steroid treatment.

Keywords: Granuloma annulare, photo distribution, steroid treatment, diffuse granuloma annulare, intralesional steroid, treatment

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji Anabilim Dalı,
Malatya, Türkiye

*Malatya Devlet Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği,
Malatya, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Gülbahar Saraç, Malatya Devlet
Hastanesi, Dermatoloji Kliniği,
Malatya, Türkiye
Tel.: +90 312 347 46 58
E-posta: drceylan@mynet.com
ORCID-ID:
orcid.org/0000-0002-7246-6382
Geliş Tarihi/Submitted: 24.12.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 01.04.2014

©Telif Hakkı 2017 Türk Dermatoloji Derneği
Türk Dermatoloji Dergisi, Galenos
Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Granüloma annülaire (GA), iyi huylu, etiyolojisi bilinmeyen, inflamatuvar bir dermatozdur. Histolojik olarak, dejenere kollajeni çevreleyen ve palizad özelliği gösteren histiyositlerle karakterizedir (1). Lokalize GA en sık rastlanan form olmakla birlikte, jeneralize, perforan ve subkutan tipleri de vardır (2). Jeneralize GA, ağırlıklı olarak yetişkinlerde görülür. Gövde, boyun, ekstremiteler, kafa derisi, avuç içi ve ayak tabanında diffüz fakat simetrik yerleşimli, 10'dan fazla sayıda ve sıklıkla yüzlerce lezyondan oluşan, papüler veya annüler döküntüler şeklinde ortaya çıkar. Ortalama hastalık süresi 3-4 yıldır (3). Burada fotosensitif dağılıma uyan, jeneralize bir GA olgusu, nadir görülmesi sebebiyle sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Kırk dokuz yaşında kadın hasta, boynundan başlayan kaşıntılı ve kırmızı renkte kabarıklıklar şikayetiyle dermatoloji polikliniğine ilk olarak 2008 yılında başvurmuş. Hikayesinde; şikayetlerinin 4 yıl önce boynundan başlayıp giderek kollara ve parmak aralarına yayıldığı ve kullandığı çeşitli topikal kortikosteroidlerden fayda görmediği öğrenildi. Lezyonların yaz döneminde arttığını ifade ediyordu. Özgeçmişinde; 3 yıldır diabetes mellitus (DM) mevcuttu, soy geçmişinde özellik yoktu. Sistemik muayenesi doğaldı. Foto hassasiyet yapabilecek bir ilaç öyküsü yoktu. Dermatolojik muayenesinde; fotosensitif dağılıma uyacak şekilde, boynundan başlayan, her iki ön kola ve ellerin dorsal

yüzüne yayılan, deriden kabarıklık, boyutları 5 mm ile 2 cm arasında değişen, bazıları annüler karakterde olmak üzere, eritemli papül ve plaklar gözlemlendi (Resim 1-3). Laboratuvar tetkiklerinde; sedimentasyon hızı 40 mm/saat, glukoz 256 mg/dL ve HbA_{1c} %7,94 olarak tespit edildi. Histopatolojik incelemede; epidermiste ortokeratoz, fokal parakeratoz, üst dermiste dejenere kollajenöz alanı çevreleyen ve palizatlanan histiyositler, dev hücre varlığı ve perivasküler lenfosit infiltrasyonu gözlemlendi (Resim 4). Mevcut klinik ve histopatolojik bulgularla GA tanısı konan hastaya, oral antihistaminik ve potent topikal steroidler 2 hafta boyunca geceleri oklüzyon şeklinde uygulandı. İntralezyoner steroid (5 mg/mL triamsinolon asetonid) tedavisi de eklenen hastanın lezyonları 2 hafta içerisinde gerilemeye başladı. Glukoz regülasyonu için 3 yıldır gliklazid kullanan hasta, endokrinoloji bölümü ile konsülte edildi ve tedavisine metformin eklendi.



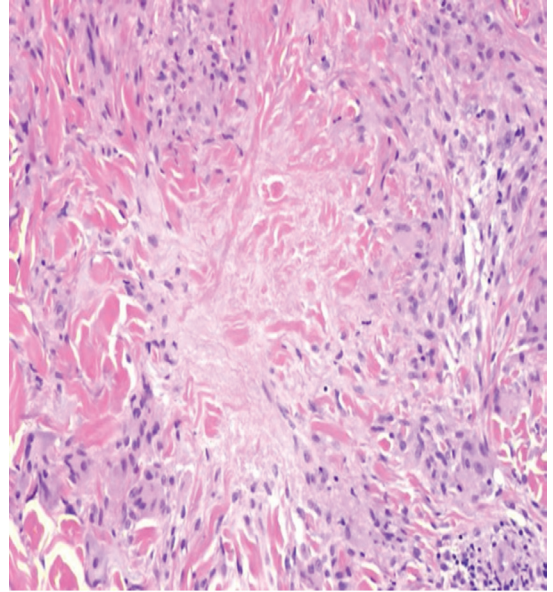
Resim 1. El sırtları ve önkol dış yüzlerindeki lezyonlar



Resim 2. Boyun yan kısmındaki lezyonlar



Resim 3. Boyun V'sindeki lezyonlar



Resim 4. Histopatolojik görünüm. Tüberküloid karakterdeki granülomlar, dejenere kollajen etrafında histiyositler (hematoksilen eozin 40x)

Tartışma

GA; iyi huylu, geçici, patolojik olarak nekrobiyotik bağ dokusunun histiyosit ve lenfositlerle infiltrasyonu ile karakterize, kutanöz inflamatuvar bir hastalıktır (4). Tablo, ilk olarak 1895 yılında T. Calcot Fox tarafından tanımlanmasına rağmen, 1902 yılında Radcliffe Crocker tarafından GA adı verilmiştir (5). GA'nın patogenezi bilinmemektedir. Bir çalışmada, Th1 hücrelerden salınan gama interferon (IFN- γ), makrofajlardan salınan tümör nekroz faktörü-alfa ve matris metalloproteinazlarının etiyopatogeneizde rol oynadığı gösterilmiştir (6).

Klasik GA; lokalize, küçük, sert, deri renginde veya soluk kırmızı renkli, halka şeklinde gruplaşan papüllerle karakterizedir. Klasik lokalize formun dışında; jeneralize, subkutan, perforan, lineer ve papüler formları da vardır. Jeneralize GA, klasik lokalize GA'dan; ileri yaşta da görülmesi, geniş bir dağılım göstermesi, sürecin uzun sürmesiyle beraber nadiren spontan düzelmenin görülmesi ve tedaviye zayıf yanıt vermesiyle ayrılır (4). Jeneralize form, tüm GA olgularının %9-15 kadarını oluşturur. İlk 10 yaş ve 30-60 yaş arasında olmak üzere bimodal dağılım gösterir (5).

Etiyolojisi bilinmemekle beraber; bazı olgular böcek ısırıkları, güneş ışınları, tüberkülin deri testi, travma, Epstein-Barr virüs, insan immün yetmezlik virüsü, varicella-zoster virüs gibi viral enfeksiyonları takiben gelişmektedir (7). İnsan lökosit antijenleri (HLA) fenotiplerinden HLA-A29 ve HLA-BW35'in jeneralize GA ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Nadiren sistemik hastalıklardan DM ve tiroid hastalıklarıyla ilişkilidir (5). Aynı hastada GA ve kanser birlikteliği nadirdir. Bu tür olguların yarısı lenfoma ve lösemili, diğer yarısı da solid tümörlü hastalardan oluşur (3). Akciğer, kolon, serviks, prostat, over ve taşlı yüzük hücreli mide karsinomu gibi solid tümörlerde, GA paraneoplastik olarak izlenmektedir. Chiu ve Tang'ın (8) sunduğu bir olguda, nadir görülen gastrointestinal stromal tümörle birlikte, jeneralize GA görülmüştür. Altta yatan neoplazi tedavi edildiğinde, diğer paraneoplastik deri hastalıklarında olduğu gibi, bu olguda da lezyonlarda gerileme izlenmiştir. Bu nedenle, malignitelere bağlı olduğu düşünülen olgularda agresif tedavi yaklaşımına gerek yoktur.

Kırk dokuz yaşındaki kadın hastamızdaki tablo; gerek histopatolojik, gerek klinik özellikleri ile tipik bir GA olgusu olarak değerlendirildi. Hastamızın kontrolsüz diyabeti mevcuttu. Altta yatan muhtemel sebeplerden olarak, 11 yıl önce geçirilmiş bir over malignitesi mevcuttu. Herhangi bir travma, böcek ısırığı ya da kronik stres söz konusu değildi.

Sarkoidoz bazen GA'ya benzer lezyonlar sergileyebilir, ancak çoğunlukla yüze yerleşmektedir (9). Hastamızdaki tipik klinik ve histopatolojik bulgular, ayırıcı tanıda herhangi bir güçlük doğurmamıştır.

GA tedavisi için; psoralen artı ultraviyole ışık tedavisi, sistemik kortikosteroidler, dapson, pentoksifilin, hidroklorokin, izotretinoin, klorambusil, IFN-γ, siklosporin, potasyum iyodür, nikotinamid, niasinamid, salisilik asit, klorpropamid, tiroksin ve dipiridamol kullanılmaktadır. Marcus ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, rifampin, ofloksasin ve minosiklin kullanılarak, 3-5 ay içinde lezyonlarda tam bir iyileşme sağlandığı, ancak bazı hastalarda hiperpigmentasyon görüldüğü rapor edilmiştir. Hertl ve ark.'nın (6) yaptığı bir çalışmada, infliksimabın, dirençli GA tedavisinde etkili olduğu gözlenmiştir (6).

Olgumuz, lokal steroid tedavisine dört hafta süre ile yanıt vermedi. Altta yatan kontrolsüz diyabetin, eklenen ikinci bir

oral antidiyabetikle kontrol altına alınması ve intralezyonel steroid uygulanmasıyla da lezyonlar birkaç hafta içinde gerileme gösterdi.

Literatürde fotosensitif dağılım gösteren GA olguları, daha çok fotosensitif ilaç kullanımına bağlı tanımlanmıştır (10). Bizim olgumuzda fotosensitif ilaç kullanım öyküsü yoktu. Fotosensitif dağılım gösteren jeneralize GA olgularının az görülmesi nedeniyle, bu hastanın rapor edilmesi uygun görülmüştür. Fotosensitif dağılım gösteren hastalıklar arasında GA'nın da bulunabileceği akılda tutulmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.P., G.S., Dizayn: A.P., G.S., Literatür Arama: A.P., Yazan: A.P., G.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Floyd MS Jr, Kokai G, McAndrew HF. Granuloma annulare of the penis in a seven-year-old boy. *Scand J Urol Nephrol* 2010;45:77-9.
2. Gass JK, Todd PM, Rytina E. Generalized granuloma annulare in a photosensitive distribution resolving with scarring and milia formation. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:53-5.
3. James WD, Berger TG, Elston DM. *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology*. 10th ed. Canada: Saunders Elsevier; 2006;703-5.
4. Yun JH, Lee JY, Kim MK, et al. Clinical and pathological features of generalized granuloma annulare with their correlation: a retrospective multicenter study in Korea. *Ann Dermatol* 2009;21:113-9.
5. Ghadially R. Granuloma annulare epidemiology, E-Medicine Medscape Reference Drugs, Diseases and Procedures. <http://emedicine.medscape.com/article/1123031-overview>.
6. Hertl MS, Haendle I, Schuler G, et al. Rapid improvement of recalcitrant disseminated granuloma annulare upon treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor, infliximab. *Br J Dermatol* 2005;152:552-5.
7. Kim JG, Lee SH, Yoon TJ. A case of atypical granuloma annulare involving both ears. *Ann Dermatol* 2009;21:413-5.
8. Chiu MLS, Tang MB. Generalized granuloma annulare associated with gastrointestinal stromal tumour: case report and review of clinical features and management. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:469-71.
9. Özkan AŞ. Granüloma annulare. In: Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editors. *Dermatoloji'de*. Cilt 2, 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008;1538-42.
10. Álvarez-Pérez A, Gómez-Bernal S, Gutiérrez-González E, et al. Granuloma annulare photoinduced by paroxetine. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012;28:47-9.



Fatma Kamer Varıcı
Balci,
Saniye Ataman*,
Erkan Güler**,
Mehmet Karakuş***,
Ayşegül Ünver
Yolasıgmaz****,
Seray Töz****,
Nevin Turgay****,
Yusuf Özbel****

Brezilya Gezisi Sonrası *Dermatobia Hominis*'in Neden Olduğu Subkutanöz Miyaz Olgusu

A Case Report: Subcutaneous Myiasis Caused by *Dermatobia Hominis* After a Trip to Brazil

Öz

Miyaz Diptera takımında bulunan çeşitli sinek cinslerine ait larvaların neden olduğu istila türü bir hastalıktır. *Dermatobia hominis* larvalarının neden olduğu subkutanöz miyaz yaygın gözlenen bir hastalıktır. Yurt dışı seyahat öyküsü olan 26 yaşında kadın hastada *D. hominis* kaynaklı subkutanöz miyazı gözlenmiştir. Altı ay Brezilya, Amazon ormanlarında bulunan hasta, seyahat dönüşünde karınının sağ alt kadranı ve sakral bölgesinde hassas ve kaşıntılı iki küçük kırmızı papül gözlemlenmiştir. Papüllerden çıkarılan iki adet larva ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne başvurmuş ve larvalar tür tayini için parazitoloji polikliniğine gönderilmiştir. Gerekli makroskopik ve mikroskopik incelemelerden sonra miyaz etkeninin *D. hominis* olduğu sonucuna varılmıştır. Coğrafi olarak doğal dağılım alanı Güney Amerika ülkeleri olan *D. hominis*'in farklı yumurta dağıtım mekanizmasını tanıtmak ve larvalarının sebep olduğu, Brezilya'ya seyahat öyküsü olan bir Türk hastada görülen ilk olgu olması nedeniyle miyaz olgularında da anamnezin önemini ortaya koymak açısından sunulması düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: *Dermatobia hominis*, bot fly, subkutanöz miyaz, larva, Brezilya, yurtdışı seyahat

Abstract

Myiasis is an invasive diseases caused by larvae of various Dipterian flies. Subcutaneous myiasis cases are commonly observed by *Dermatobia hominis* larva. A 26-year-old female patient with a history of travel abroad. Brasil diagnosed with subcutaneous myiasis originating from *D. hominis*. After spending six months in Amazon forests, Brasil, patient observed two small erythematous papules on right lower quadrant abdomen and delicate and itchy in the sacral region. Two larvae removed from the papules were sent to Ege University Medical Faculty Polyclinic of Infectious Diseases and sent to the parasitology polyclinic for the identification of larval species. After the necessary macroscopic and microscopic examinations, *D. hominis* was obtained as a result of myiasis effect. Geographically, natural distribution of *D. hominis* is South American countries. In this case report we want to introduce the mechanism of egg distribution and take attention to the importance of medical history on myiasis cases. Since it is the first case seen in Turkish patients, it is thought to be presented in terms of revealing the importance of anamnesis in myiasis cases.

Keywords: *Dermatobia hominis*, human bot fly, subcutaneous myiasis, larvae, Brasil, travel

Giriş

Miyaz, sinek larvalarının canlı veya ölü doku üzerinde larva evrelerini tamamlayana kadar beslenmesi olarak tanımlanmaktadır. *Dermatobia hominis* 12-18 mm uzunluğunda Orta ve Güney Amerika kökenli *Oestridae* ailesine dahil zorunlu miyaz etkenidir (1). Diğer *Oestridae* ailesi üyeleri gibi serbest

beslenme aktivitesi göstermemekte ve larva dönemini zorunlu miyaz türünde tamamlamaktadır.

D. hominis dişileri, konaklarına doğrudan temas etme eğiliminde olmayıp, çiftleşme sonrası oluşan yumurtalarını kan emici sinekler veya diğer zoofilik böcekler üzerine salgıladıkları yapışkan madde ile tutturup, bunları mekanik vektör

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

***Yale Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Mikrobiyal
Epidemiyoloji Anabilim Dalı,
New Haven, ABD

****Ege Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Parazitoloji Anabilim
Dalı, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Mehmet Karakuş, Yale Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Mikrobiyal
Epidemiyoloji Anabilim Dalı,
New Haven, ABD
Tel.: +90 312 347 46 58
E-posta: mehmetk1986@yahoo.com
ORCID-ID:
orcid.org/0000-0002-9460-1215
Geliş Tarihi/Submitted: 18.02.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 12.05.2014

©Telif Hakkı 2017 Türk Dermatoloji Derneği

Türk Dermatoloji Dergisi, Galenos
Yayınevi tarafından basılmıştır.

olarak kullanılmaktadırlar (2,3). Yumurtalar memeli üzerine bırakıldıktan sonra açılmakta ve larvalar kutanöz dokuya penetre olmaktadır. Larva vücuda girdikten sonra 3 evre geçirip sonrasında pupa dönemine geçmektedir. Memeli dokusunda geçen bu süre yaklaşık olarak 28 gün kadar sürmekte, kutanöz ülser ve alerjik reaksiyonlara neden olmaktadır (4,5). *D. hominis* larvalarının yumurtadan erginliğe kadar olan yaşam süresi 3-4 ay olup, pupa öncesi larva uzunluğu 2 cm'yi bulabilmektedir (6).

D. hominis kaynaklı miyazların bakteriyel süperenfeksiyonlar ve tetanos gibi komplikasyonlara neden olduğu ve başta *Staphylococcus aureus* olmak üzere 25 bakteri türüne vektörlük yaptığı bildirilmiştir (7). Mikrobiyal florada bulunan bu bakterilerin larval gelişim aşamasında pH düzenleyici görevi de bulunmaktadır (8).

D. hominis'in coğrafi dağılımı, sıcaklık, nem ve yağış miktarı gibi özellikler bakımından Güney Meksika ve Kuzey Arjantin arasında sınırlandırılmıştır. Bildirilmiş bütün *D. hominis* kaynaklı miyaz olguları bu bölgeye yapılmış bir seyahat öyküsü içermektedir (3,9-12). Son yıllarda iş ve turizm seyahatlerinin artışı ve ülkemizde gözlenen ilk *D. hominis* kaynaklı ilk miyaz olgusu olması nedeniyle yayınlanmaya değer bulunmuştur.

Olgu Sunumu

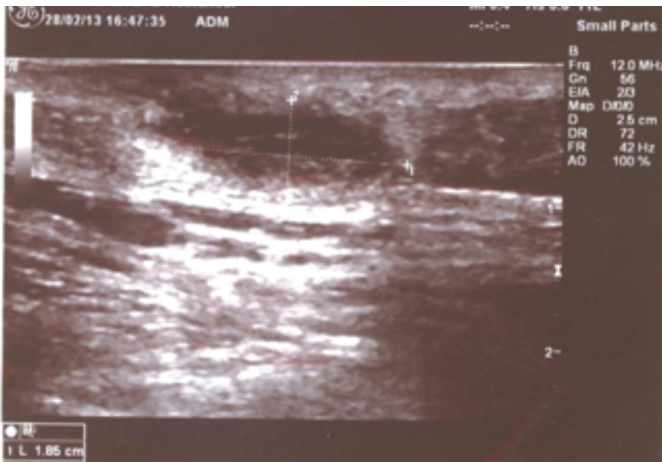
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 26 yaşındaki kadın hasta, yakın geçmişinde Brezilya seyahati öyküsü tanımlamaktadır. Hasta, Haziran 2012 - Ocak 2013 tarihleri arasında Amazon ormanlarında 6 ay süreyle bulunmuş ve seyahat sonrası karında sağ alt kadranda ve sakral bölgede deri altında ele gelen kabarıklık şikayetleri başladığını bildirmiştir. İki aylık bir süreden sonra bu bölgelerde kabarıklara kaşıntı şikayeti eşlik etmiş ve enfeksiyon bölgelerinden sarı ve bulanık bir sekresyon geldiğini gözlemlemiştir. Enfeksiyon bölgeleri, Brezilya'daki arkadaşlarının önerisiyle hasta tarafından steril bez yardımıyla kapatılıp olası miyaz etkeninin hava alması engellenmiştir. Hava alması engellendiği için kısa bir süre sonra enfeksiyon bölgelerinden çıkan 2 adet larva ile enfeksiyon hastalıkları kliniğine başvuran hastada, klinik muayene sonrasında larvaların çıktığı lezyon bölgelerinde

hiperemi ve ödem gözlenmiştir (Resim 1). Tanı amacıyla parazitoloji polikliniğine gönderilen örneklerin makroskobik ve mikroskobik incelemelerden sonra, üçüncü evre *D. hominis* larvası olduğu belirlenmiştir. Lezyon bölgelerindeki subkutanöz dokunun incelenmesi ve başka larva olup olmadığının anlaşılması için genel cerrahi kliniğinde de muayene edilen hastaya yumuşak doku ultrasonografisi gerçekleştirilmiştir. Muayene sonrası miyaz kavitesinin çıkarılmasına ve patolojik olarak incelenmesine karar verilmiştir (Resim 2). Patolojiye gönderilen örnek, nekrotizan granülatöz yangı tanısı almış ve kavitede başka larvaya rastlanılmamıştır. Subkutanöz miyaz tanısı alan olgu herhangi bir tedaviye gerek olmadığına karar verilerek gönderilmiştir.

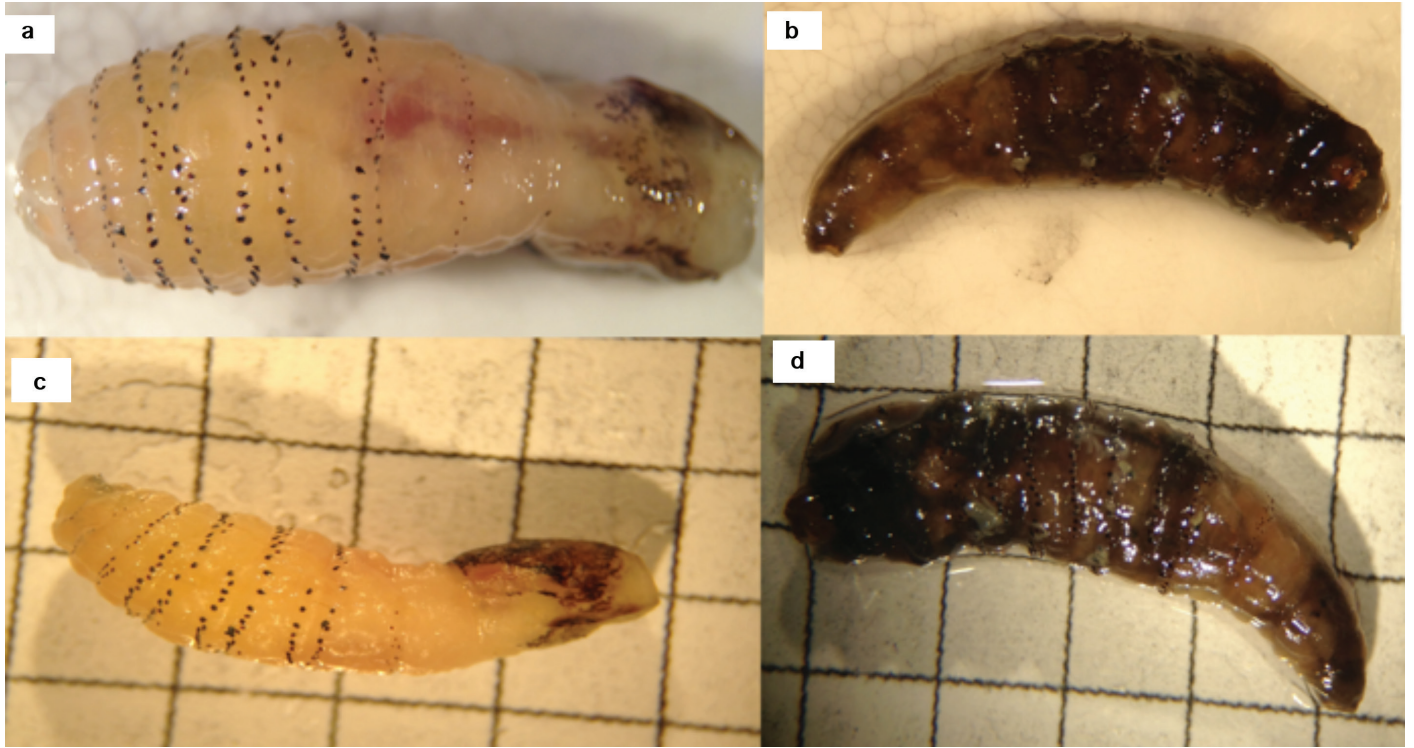
Makroskobik incelemeler sonucunda larvaların boyutlarının 9-10 mm arasında olduğu belirlenmiştir. Larvaların stereomikroskop ile incelenmesi sonucunda posterior diken ve peritrem yapılarının özelliklerine göre üçüncü evre *D. hominis* larvası olduğu belirlenmiştir (Resim 3) (13,14).



Resim 1. Miyaz etkeni *Dermatobia hominis*'in çıkarıldığı lezyon bölgesi



Resim 2. Miyaz ultrasonografisi ve patolojik örnek alınması



Resim 3. Hastadan çıkarılan 2 miyaz larvası, a) 1 numaralı miyaz larvası, b) 2 numaralı miyaz larvası, c) 1 numaralı miyaz larvası ölçüm 9 mm, d) 2 numaralı miyaz larvası ölçümü 1 mm

Tartışma

Miyaz, Diptera takımının çeşitli ailelerinde yer alan sinek larvalarının memeli konak üzerinde larval gelişimlerini tamamlamak üzere parazitlenmesi olarak tanımlanabilir. Zorunlu ve rastlantısal şekillerde gözlenmekte olup her iki tipte de pupa aşamasını tamamlamak için bulunduğu dokudan uzaklaşması gerekmektedir. Miyaz, etken larvanın bulunduğu yere göre nasal, oftalmik, aural ve kutanöz gibi isimlerle adlandırılmaktadır. Kutanoz miyaz da gözlenen klinik tablo itibarıyla subkutanöz, fronküler ve yara miyazı şeklinde üçe ayrılmaktadır (15).

İnsanlarda görülen *D. hominis* kaynaklı miyaz olguları konusunda yapılan çalışmalar incelendiğinde büyük bir kısmının subkutanöz miyaz olduğu görülmektedir. Messahel ve ark. (16) 52 yaşında Gambia'ya seyahat öyküsü olan ve skuamöz hücre karsinomlu bir hastada, başka bir böcek ısırması sonucunda oluşan *D. hominis* kaynaklı kutanoz miyaz bildirmiştir. Hu ve ark. (17) ise 29 yaşında Amazon ormanları seyahat öyküsü olan bir hastada fronküler miyaz olgusu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada, 57 yaşındaki hasta Belize'de dağ tırmanışı yaparken bir böcek tarafından ısırılması sonucunda *D. hominis* kaynaklı kutanoz miyaz tanısı almıştır (18). Dünya çapında bildirilen bazı *D. hominis* kaynaklı miyaz olguları incelendiğinde, vektörlüğün kan emen başka bir omurgasız tarafından gerçekleştirildiği, hastaların hepsinin endemik bölgelere seyahat öyküsünün olduğu ve miyaz olgularının çoğunda *S. aureus* kaynaklı sekonder enfeksiyon geliştiği görülmektedir (3,9-12,15,18-21).

Bildirilen *D. hominis* kaynaklı miyaz olgularının az bir kısmı asemptomatik olarak kaydedilmiştir (16). *D. hominis*

larvalarının üç farklı evresinde ve sebep oldukları fronküler lezyonda yapılan bakteri izolasyon çalışması sonucunda, 25 farklı bakteri türüne rastlanmıştır (8). Larvada bulunan bakteri çeşitliliği, larval gelişim ilerledikçe artmaktadır. Erken teşhis ve tedavi, sekonder enfeksiyonların gelişmesini engellemek açısından önem taşımaktadır. Larvanın canlı ve düzgün çıkarılmaması, larval mikrofloranın içeriği nedeniyle çeşitli sekonder enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Kritik dokuların istilası ile sekonder enfeksiyon gelişmesi sonucunda, ölümlü sonuçlanan bir meningoensefalit olgusu da bulunmaktadır (22). De Lello ve Boulard (23) yapmış oldukları bir çalışmada *D. hominis*'in larval gelişim aşamaları sırasında, konağın humoral immün cevabını baskılayıp, larval evrenin tamamlanmasına kadar bu baskılanmanın devam ettiğini bildirmişlerdir. Gordon ve ark. (24) bazı hastalarda miyaz kaynaklı reaksiyon sonrası lenfosit artışı ve yara ağzına makrofaj göçü sebebiyle, yara bölgesinden iltihaplı sekresyon geldiğini gözlemişlerdir. Bu olguda larvaların bütünlüğünün bozulmadan çıkarılmış olması nedeniyle herhangi bir sekonder enfeksiyon gelişmediği düşünülmektedir.

Ülkemizde *D. hominis* kaynaklı bildirilmiş bir miyaz olgusu olmamasının yanı sıra *Calliphoridae* kaynaklı miyaz olguları bulunmaktadır. Dik ve ark. (25) yapmış olduğu çalışmada *Calliphoridae* kaynaklı iki kulak, bir travmatik, bir anal ve bir nazal olmak üzere beş olgu bildirilmiştir. Balcioğlu ve ark. (26) ise, psikiyatrik bozukluğu olan bir hastada subungual miyaz tespit etmişlerdir. Kılıç ve ark. (27) 56 yaşında bir hastada *Lucilia sericata* kaynaklı postoperatif yara miyazisi bildirmişlerdir. Ayrıca, diyabetli bir hastada eksternal miyaz olgusu (28) ve skuamöz hücre karsinomlu bir hastada ise yara miyazı bildirilmiştir (29). Eyigör ve ark. (30) 33 yaşında bir

hastada *Oestrus ovis* kaynaklı naso-oftalmik miyaz, Türk ve ark. (31) yoğun bakım ünitesinde yatan bir hastada *Sarcophaga* kaynaklı nasomiyaz ve *Drosophila melonagaster* kaynaklı nasal miyaz olgusu bildirilmiştir (32).

Önceki çalışmalarda incelendiğinde görülebileceği gibi *D. hominis* kaynaklı miyazların önlenmesinde sadece etken sinekle savaşmak hiçbir fayda sağlamayacaktır. *D. hominis* ile simpatrik yaşam gösteren sivrisinekler üzerine yapılmış insektisit direnç çalışmalarıyla, bölgede kullanılan insektisitlere karşı direncin gelişmekte olduğunu göstermektedir (33,34). Herhangi bir kan emen omurgasızın mekanik vektörlük yapabildiği *D. hominis* miyazı ile savaşta, entegre mücadele yöntemlerinin uygulanıp, insektisit direnç grafiklerinin hazırlanmasının vektör popülasyonunun sınırlandırılmasında yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Olgumuz ülkemizde seyahat sonrası gözlenen *D. hominis* kaynaklı ilk miyaz olgusudur. Meksika, Güney Amerika ve Orta Amerika gibi endemik bölgelere seyahat edecek olan kişilerin, repellent ve cibinlik kullanımı gibi kişisel korunma önlemlerini uygulamaları miyazın yanı sıra vektörle bulaşan diğer tüm hastalıklardan korunmayı da sağlayabilecektir.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.G., Konsept: F.K.V.B., M.K., Dizayn: F.K.V.B., M.K., A.Ü.Y., S.T., N.T., Y.Ö., Veri Toplama veya İşleme: F.K.V.B., S.A., M.K., Analiz veya Yorumlama: M.K., Literatür Arama: M.K., Yazan: M.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Catts EP. Biology of the New World Bot Flies: Cuterebridae. Ann Rev Entomol 1982;27:313-38.
- Bangsgaard R, Holst B, Krogh E, et al. Palpebral myiasis in a Danish traveler caused by the human bot-fly (*Dermatobia hominis*). Acta Ophthalmol Scand 2000;78:487-9.
- Cottom JM, Hyer CF, Lee TH. *Dermatobia hominis* (botfly) infestation of the lower extremity: a case report. J Foot Ankle Surg 2008;47:51-5.
- Neel WW, Urbina O, Viale E, et al. Combate del Torsalo *Dermatobia hominis* (L. Jr.) por medio de insecticidas en Turrialba, Costa Rica. Turrialba 1955;5:139-46.
- Graham, OH. Problems in livestock control of mutual interest to Mexico and the United States. Folia Ent Mex 1964;71:7-8.
- Wolf R, Orion E, Matz H. Stowaways with wings: two case reports on high-flying insects. Dermatol Online J 2003;9:10.
- Baird JK, Baird CR, Sabrosky CW. North American cuterebrid myiasis. Report of seventeen new infections of human beings and review of the disease. J Am Acad Dermatol 1989;21:763-72.
- Sancho E, Caballero M, Ruiz-Martínez I. The associated microflora to the larvae of human bot fly *Dermatobia hominis* L. Jr. (Diptera: Cuterebridae) and its furuncular lesions in cattle. Mem Inst Oswaldo Cruz 1996;91:293-8.
- Tamir J, Haik J, Orenstein A, et al. *Dermatobia hominis* myiasis among travelers returning from South America. J Am Acad Dermatol 2003;48:630-2.
- Mahal JJ, Sperling JD. Furuncular myiasis from *Dermatobia hominis*: a case of human botfly infestation. J Emerg Med 2012;43:618-21.
- Maier H, Höningmann H. Furuncular myiasis caused by *Dermatobia hominis*, the human botfly. J Am Acad Dermatol 2004;50(2 Suppl):26-30.
- Boruk M, Rosenfeld RM, Alexis R. Human botfly infestation presenting as peri-auricular mass. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006;70:335-8.
- Diñer Ş. İnsan ve Hayvanlarda Myiasis. In: Özcel MA, Daldal N, editors. Parazitolojide Arthropod Hastalıkları ve Vektörler. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayın No: 13. İzmir; 1997;169-234.
- Mathison BA, Pritt BS. Laboratory identification of arthropod ectoparasites. Clin Microbiol Rev 2014;27:48-67.
- Guse ST, Tieszen ME. Cutaneous myiasis from *Dermatobia hominis*. Wilderness Environ Med 1997;8:156-60.
- Messahel A, Sen P, Wilson A, et al. An unusual case of myiasis. J Infect Public Health 2010;3:43-5.
- Hu JM, Wang CC, Chao LL, et al. First report of furuncular myiasis caused by the larva of botfly, *Dermatobia hominis*, in a Taiwanese traveler. Asian Pac J Trop Biomed 2013;3:229-31.
- Garvin KW, Singh V. Case report: cutaneous myiasis caused by *Dermatobia hominis*, the human botfly. Travel Med Infect Dis 2007;5:199-201.
- Mattern JQ, Barbul A. Human botfly. Am J Surg 2003;185:256-7.
- Calderaro A, Peruzzi S, Gorrini C, et al. Myiasis of the scalp due to *Dermatobia hominis* in a traveler returning from Brazil. Diagn Microbiol Infect Dis 2008;60:417-8.
- Schwartz E, Gur H. *Dermatobia hominis* myiasis: an emerging disease among travelers to the Amazon basin of Bolivia. J Travel Med 2002;9:97-9.
- Céspedes FR, Arguedas J, Guillén G, et al. *Dermatobiasis* mortal. Acta Med Costarricense 1962;5:175-81.
- De Lello E, Boulard C. Rabbit antibody responses to experimental infestation with *Dermatobia hominis*. Med Vet Entomol 1990;4:303-9.
- Gordon PM, Hepburn NC, Williams AE, et al. Cutaneous myiasis due to *Dermatobia hominis*: a report of six cases. Br J Dermatol 1995;132:811-4.
- Dik B, Uslu U, Işık N. Myiasis in Animals and Humanbeings in Turkey. Kafkas Univ Vet Fak Derg 2012;18:37-42.
- Balcioğlu IC, Ecemiş T, Ayer A, et al. Subungual myiasis in a woman with psychiatric disturbance. Parasitol Int 2008;57:509-11.
- Kılıç K, Arslan MÖ, Kara M. Kars'ta Bir Kadında *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae)'nin Neden Olduğu Postoperatif Yara Myiasisi. Türkiye Parazitol Derg 2011;35:43-6.
- Gödekmerdan A, Kaplan M, Burma S, et al. Diabetli bir hastada saptanan eksternal miyazis: Olgu sunusu. Türkiye Parazitol Derg 2001;25:72-4.
- Namazi MR, Fallahzadeh MK. Wound myiasis in a patient with squamous cell carcinoma. ScientificWorldJournal 2009;9:1192-3.
- Eyigör H, Dost T, Dayanir V, et al. A case of naso-ophthalmic myiasis. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 2008;18:371-3.
- Türk M, Afşar I, Ozbel Y, et al. A case of nasomyiasis whose agent was *Sarcophaga* sp. Türkiye Parazitol Derg 2006;30:330-2.
- Aydın E, Uysal S, Akkuzu B, et al. Nasal myiasis by fruit fly larvae: a case report. Eur Arch Otorhinolaryngol 2006;263:1142-3.
- Lima EP, Paiva MH, de Araújo AP, et al. Insecticide resistance in *Aedes aegypti* populations from Ceará, Brazil. Parasit Vectors 2011;4:5.
- Rodríguez MM, Bisset JA, Milá LH, et al. [Levels of insecticide resistance and its mechanisms in a strain of *Aedes aegypti* of Santiago de Cuba]. Rev Cubana Med Trop 1999;51:83-8.

**Mehmet Ali
Koyuncu,
Adem Özdemir,
Soner Uzun**

Skabies ve Dermoskopi: Tanı Artık Daha Kolay!

Fethiye'den başvuran 40 yaşında erkek hasta 4 aydır süren şiddetli kaşıntı şikâyeti ile başvurdu. Dayanılmaz diye tanımladığı kaşıntısının kendisini depresyona soktuğunu ve yaşam kalitesini çok olumsuz etkilediğini belirten hasta, bu şikâyetle 2'si dermatolog ve 2'si dâhiliye uzmanı olmak üzere 4 ayrı doktora başvurmuş. Çeşitli kan tetkikleri ve iki kez prick testi yapılmasına karşın tanı konulamamış. Verilen antipruritik tedavilerden de yarar görmemiş.

Tüm vücutta ve geceleri artan şiddetli kaşıntı klinik olarak skabiesi akla getirdi. Buna yönelik yapılan fizik muayenede kollarda ve karında prurigo papülleri, alt karın bölgesinde ve el parmak iç yüzlerinde birkaç adet silyon izlenimi veren lezyonlar saptandı.

Dermoskopi ile hastanın karnındaki silyon benzeri lezyona bakıldı. Delta belirtisinin görülmesi üzerine skabies tanısı kuvvetlendi (Resim 1). Ardından etkeni göstermeye yönelik olarak tünelin delta belirtisinin görüldüğü uç kısmından bir kazıma yapıldı. Alınan materyal %20 potasyum hidroksit (KOH) ile muamele edildikten sonra mikroskopik olarak incelendi ve yetişkin bir sarkopt gözlemlendi (Resim 2).

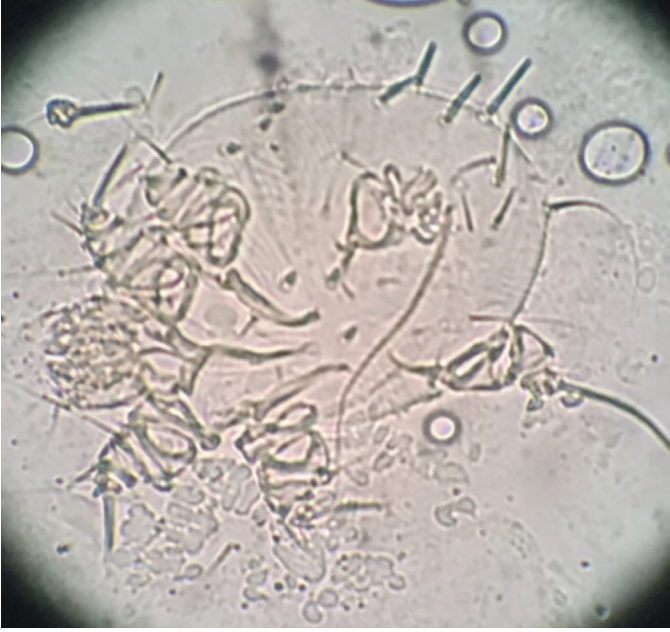


Resim 1. Okla gösterilen yer "delta" ya da "jet" bulgusu ve onu takip eden beyaz tünel (jet izi) bulgusu

Akdeniz Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Mehmet Ali Koyuncu, Akdeniz
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve
Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye
Tel.: +90 507 146 85 62
E-posta: malikoyuncu1986@
hotmail.com



Resim 2. Dermoskopik olarak delta belirtisine uyan deri bölgesinden yapılan kazıntının mikroskopik incelemesinde saptanan sarkopt (400^x)

Skabies tanısı konulan hastaya ve ailesine %5 permetrin losyon tedavisi verildi. Hasta 1 hafta sonra kendisiyle yapılan telefon görüşmesinde şikâyetlerinin tamamen geçtiğini ve son birkaç aydır ilk defa kesintisiz uyuyabildiğini belirtti.

Parazitin başına ve ön bacaklarına karşılık gelen kahverenginde delta işareti ve onu takip eden, tünele karşılık gelen beyaz lineer segment yani duman işareti (jet ve duman bulgusu) skabies açısından oldukça spesifik bir bulgu olup; dermal kazıntı yaymasına ihtiyaç olmadan tanı koyduran kolay ve invaziv olmayan bir yöntemdir (1). Dermoskopik olarak skabies tanısında delta belirtisinin değeri son Avrupa skabies rehberinde de vurgulanmıştır (2).

İpucu;

Skabies klinik şüphesi olan hastalarda dermoskopik muayene basit, hızlı ve duyarlı bir tanı aracı olabilir.

Kaynaklar

1. Argenziano G, Fabbrocini G, Delfino M. Epiluminescence microscopy. A new approach to in vivo detection of *Sarcoptes scabiei*. Arch Dermatol 1997;133:751-3.
2. Salavastru CM, Chosidow O, Boffa MJ, et al. European guideline for the management of scabies. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31:1248-53.

**Mehmet Ali
Koyuncu,
Adem Özdemir,
Soner Uzun**

Scabies and Dermoscopy: Diagnosis is Easier Now!

A 40-year-old man from Fethiye was admitted to our outpatient clinics with complaint of severe pruritus for four months. He stated that the pruritus is unbearable and got him into depression and affected his quality of life very negatively. The patient applied to 4 different doctors as 2 dermatologists and 2 internal specialists for his complaint. Several blood tests and two prick tests couldn't make a diagnosis. The given antipruritic treatments were also not beneficial.

Severe pruritus all over the body with night exacerbation has suggested us scabies. On physical examination, there were several prurigo papules on abdomen area and arms, and burrows on the inner side of fingers of the hand and lower abdomen.

Dermoscopic evaluation of the suspected lesion revealed delta sign that strengthened our diagnosis of scabies (Figure 1). Then a scraping smear was made from the region of delta sign. The material was treated with 20% potassium hydroxide and then microscopically examined and an adult sarcopt was observed (Figure 2).



Figure 1. The place shown with arrow is delta sign or jet sign, followed by the tunnel (jet trail sign)

Akdeniz University Faculty
of Medicine, Department of
Dermatology, Antalya, Turkey

Correspondence/ Yazışma Adresi:

Mehmet Ali Koyuncu, Akdeniz
University Faculty of Medicine,
Department of Dermatology,
Antalya, Turkey
Phone: +90 507 146 85 62
E-mail: malikoyuncu1986@hotmail.com

Cite this article as: Koyuncu MA,
Özdemir A, Uzun S. Scabies and
Dermoscopy: Diagnosis is
Easier Now!. *Turk Dermatol J*
2017;11:196-7.

©Copyright 2017 by Turkish Society
of Dermatology

Turkish Journal of Dermatology published
by Galenos Publishing House.



Figure 2. The adult sarcopt is seen on microscopic examination of the scrape which made from the region of the delta sign (400^x)

Patient diagnosed with scabies and 5% permethrin lotion was prescribed. After 1 week, the patient told us on telephone that the complaints had completely lost and he was able to sleep for the first time in the last few months.

The brown delta mark or jet corresponding to the parasite's head and fore legs, followed by the white linear segment corresponding to the tunnel, i.e. the trail sign (jet and trail), is a very specific finding in terms of scabies, and the dermoscopy is a simple and non-invasive method of diagnosing without the need for scrape (1). The value of the delta sign of scabies in dermoscopy has also been emphasized in the latest European scabies guide (2).

Tip;

Dermoscopic examination in patients with clinical suspicion of scabies can be a simple, fast and sensitive diagnostic tool.

References

1. Argenziano G, Fabbrocini G, Delfino M. Epiluminescence microscopy. A new approach to in vivo detection of *Sarcoptes scabiei*. *Arch Dermatol* 1997;133:751-3.
2. Salavastru CM, Chosidow O, Boffa MJ, et al. European guideline for the management of scabies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1248-53.

Hazırlayan:
Tamer İrfan Kaya

Otoimmün Büllöz Hastalıklar



EDİTÖR YORUMU

Türk Dermatoloji Derneği Büllöz Hastalıklar Çalışma Grubu kurulduğu 2009 yılından beri çalışmalarını sürdürmektedir. Bu süre zarfında çeşitli hasta bilgilendirme formları hazırlamış ve epidemiyolojik çalışmalar yürütmüştür. 2017 yılında ise "Otoimmün Büllöz Hastalıklar" isimli kitabı hazırlamıştır. Ülkemizde nispeten sık görülen otoimmün büllöz hastalıklar dermatolojinin en ciddi seyirli hastalıklarındandır ve bu hastalıkların zaman zaman tanı ve tedavilerinde güçlüklerle karşılaşmaktadır. Bu kitapta otoimmün büllöz hastalıkların epidemiyolojisi ve etiyolojisinden tanı ve tedavisine kadar tüm yönleri, son literatür verileri ışığında işlenmiştir. Türkiye'nin değişik kliniklerinden bu alanda deneyimli 28 yazarın katkısıyla gerçekleştirilen kitap, aynı zamanda bir atlas niteliğinde hazırlandığı için klasik bir kitaba kıyasla daha çok sayıda klinik fotoğraflar ve şekiller içermektedir.

Editörler: Soner Uzun, Murat Durdu, Tamer İrfan Kaya, Şebnem Aktan

Yayınevi: Türk Dermatoloji Derneği Yayınları

Baskı: Galenos Yayınevi

ISBN: 978-975-96175-3-0

Yıl: 2017

Sayfa Sayısı: 269

Fiyatı: Türk Dermatoloji Derneği tarafından dağıtımı yapılacaktır.

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Tamer İrfan Kaya,
Mersin Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Dermatoloji Anabilim Dalı,
Mersin, Türkiye
Tel.: +90 324 241 00 00
E-posta: tamerirfankaya@hotmail.com

Hazırlayan:
Tamer İrfan Kaya

Acne and Acneiform Eruptions



EDİTÖR YORUMU

Akne, akneiform erüpsiyonlar ve akne rozasea konusunda en güncel kaynaklardan birisidir. Kitap Selda Pelin Kartal ve Müzeyyen Gönül editörlüğünde ülkemizdeki dermatologlar tarafından yazılmıştır. Yayın dili İngilizcedir. Toplam 14 bölüm içermektedir. Yazılı metin illüstrasyonlar, tablolar ve fotoğraflar ile zenginleştirilmiştir. Akne tüm yönleri ile detaylı bir şekilde ele alınmıştır.

Editörler: Selda Pelin Kartal, Müzeyyen Gönül

Yayınevi: ©Intech

ISBN-13: 978-9535129899

ISBN-10: 9535129899

Yıl: 2017

Sayfa Sayısı: 220

Fiyatı: 125 Dolar

E-kitap: Ücretsiz <https://www.intechopen.com/books/acne-and-acneiform-eruptions>

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Mersin Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Dermatoloji Anabilim Dalı,
Mersin, Türkiye
Tel.: +90 324 241 00 00
E-posta: tamerirfankaya@hotmail.com

©Telif Hakkı 2017 Türk Dermatoloji Derneği

Türk Dermatoloji Dergisi, Galenos
Yayınevi tarafından basılmıştır.

2017 Hakem Dizini - 2017 Referee Index

Akın Aktaş	Melih Akyol
Ali Haydar Parlak	Meltem Uslu
Asena iğdem Doğramacı	Müge Güler Özden
Ayça Cordan Yazıcı	Murat Borlu
Ayşe Anıl Karabulut	Murat Durdu
Ayşe Serap Karadağ	Mustafa Atasoy
Ayşe Tülin Mansur	Necmettin Akdeniz
Başak Yalçın	Neslihan Şendur
Bilge Fettahloğlu Kahraman	Nilgün Bilen
Burhan Engin	Özer Arıcan
Cemal Bilaç	Özgür Emek Kocatürk Göncü
Dilek Bayramgürler	Özlem Dicle
Dilek Seçkin	Özlem Su
Emine Derviş	Rebiay Kıran
Emine Tamer	Recep Dursun
Ertan Yılmaz	Selda Pelin Kartal Durmazlar
Esen Özkaya	Serap Utaş
Güliz İkizoğlu	Soner Uzun
Gülsüm Gençoğlan	Şebnem Aktan
İdil Ünal	Şemsettin Karaca
İlknur Kıvanç Altunay	Tamer İrfan Kaya
İsmail Yılmaz	Turna İlknur
Kamil Mülayim	Ülker Gül
Kıymet Baz	Ümit Türsen
M. Turhan Şahin	Yeşim Kaymak
M. Oktay Taşkapan	Zülal Erbağcı
Mehmet Salih Gürel	

2017 Yazar Dizini - 2017 Author Index

Abdulkadir Eren	123	Elif Ateş.....	22
Adem Köşlü	44	Emine Tuğba Alataş	174
Adem Özdemir	196	Emre Karakök	109
Ahmet Metin	114	Emre Kaynak.....	42
Ahmet Ünlü	139	Erkan Alpsoy.....	75,162
Ahu Yorulmaz.....	114	Erkan Güler	192
Akın Aktaş	109	Erol Demirseren	109
Ali Bacanlı	75	Ertan Yılmaz.....	162
Ali Balevi	123	Evrin Çiftçi.....	168
Aouatef Mahfoudh.....	12	Fadime Kılınç.....	114
Aslı Akın Belli.....	174	Fatma Arzu Kılıç.....	91
Aslı Bilgiç Temel.....	162	Fatma Aydın.....	75
Asma Mahfoudh	12	Fatma Başoğlu	119
Asude Kara Polat.....	174	Fatma Kamer Varıcı Balcı	192
Atıl Avcı	66	Filiz Canpolat.....	86
Aydan Kılıçarslan.....	109	Funda Canaz.....	168
Aynur Albayrak.....	86	Gülây Bulut	37
Ayşe Akbaş.....	114	Gülbahar Saraç	189
Ayşe Akman Karakaş	75,162	Güldehan Atış	119
Ayşe Yalılı	179	Gürsoy Doğan.....	174
Ayşegül Erat.....	40	Halil Tekiner	44
Ayşegül Polat	189	Hanife Merve Akça.....	17
Ayşegül Ünver Yolasığmaz	192	Hatice Uce Özkol.....	37
Bengü Çevirgen Cemil.....	86	Hayriye Tatlı Doğan.....	109
Berna Nazlım Altınok.....	70	Hilal Kaya Erdoğan.....	17,168
Betül Ünal.....	40	Houda Kalboussi.....	12
Bilge Fettahlıoğlu Karaman	158	Işıl Bulur.....	17,168
Bülent Veli Ağırdır.....	162	İlkay Can	91
Can Ergin	86	İlknur Kıvanç Altunay	119
Cansu Bozca	131	İrem Doğan Turaçlı.....	184
Cem Aydoğan	179	İsmail Cem Temel.....	162
Ceren Memiş	40	Jülide Öncü.....	119
Çiler Çelik Özenci	70	Kemal Özyurt	66
Deniz Aksu Arıca	22	Lamia Bouzgarrou	12
Deniz Avcı.....	66	Leyla Baykal Selçuk	22
Dilek Seçkin Gençosmanoğlu	1,51	Mehmet Akif Çiftçioğlu	70
Ebru Erek Kazan	179	Mehmet Ali Koyuncu.....	196
Ebru Karagün	86	Mehmet Karakuş.....	192

2017 Yazar Dizini - 2017 Author Index

Merve Meryem Kıran.....	109	Savaş Yaylı	22
Murat Durdu.....	89,142,131	Selen Bozkurt.....	162
Mustafa Atasoy.....	66	Semih Tatlıcan.....	80
Mustafa Özdemir	123	Semra Çelebi	17
Muzaffer Bilgin	168	Semra Yiğitaslan.....	168
Najib Mrizak.....	12	Seray Töz	192
Nazım Emrah Koçer	131	Serpil Paksoy	91
Nevin Turgay	192	Sertaç Ata Güler	98
Nilgün Sallakçı	75	Sertaç Şener	114
Nuran Süngü	109	Sevgi Bahadır	22
Nursel Dilek	28	Sevtap Velipaşaoğlu	149
Olfa Elmaleel	12	Sibel Doğan	139
Osman Köse.....	144	Soner Uzun	75,40,146,196
Ömer Çalka	37	Suhan Günaştı Topal.....	75,158
Özcan Erel.....	114	Şenel Beydola	94
Özlem Dicle	70,149	Tamer Akça	98
Pelin Üstüner.....	123	Tamer İrfan Kaya	49,50,96,97,147,148,198,199
Pınar Şahin	70	Taoufik Khalfallah	12
Pınar Yıldız.....	168	Turhan Aran	22
Ragıp Ertaş	66	Varol Lütfü Aksungur	158
Salim Neşelioğlu	114	Yunus Saral	28
Saniye Ataman	192	Yusuf Özbek.....	192
Savaş Öztürk.....	91	Zeynep Nurhan Saraçoğlu	17,168

2017 Konu Dizini - 2017 Subject Index

Aft/Aphthous.....	66	Ektrin tümörler/Eccrine tumors.....	139
Ağrı/Pain	119	El egzaması/Hand eczema	158
Alerjen/Allergen.....	12	Elastisite/Elasticity	123
Alerjik kontakt dermatit/Allergic contact dermatitis.....	158	Elastisite görüntüleme teknikleri/Elasticity imaging techniques.....	123
Alopesi/Alopecia	70	Elektronistagmografi/Electronystagmography	162
Alopesi areata/Alopecia areata	114	Epidemiyoloji/Epidemiology.....	22
Anjiyokeratoma sirkumsikriptum naviforme/ Angiokeratoma circumscriptum naviforme	37	Etik kurallar/Ethical issues	98
Antioksidan/Antioxidant	114	Etkinlik/Efficacy	174
Atopik dermatit/Atopic dermatitis	51	Etyopatogenez/Etiopathogenesis	114
Ayrımcı tanı/Differential diagnosis	28	Fenol/Phenol	80
Azatioprin/Azathioprine	86	Fibromiyalji sendromu/Fibromyalgia syndrome	119
Bağışıklama/Immunization.....	149	Fonksiyonel pruritus/Functional pruritus	119
Bazal hücre/Basal cell	109	Foto dağılım/Photo distribution	189
Behçet hastalığı/Behçet's disease.....	66	Fotodermatitler/Photodermatitis.....	86
Benign/Benign	139	Fotoğraf onamı/Photography approval	98
Beyin türevli nörotrofik faktör/ Brain derived neurotrophic hormone.....	168	Fototerapi/Phototherapy.....	1,51
Bot fly/Human bot fly.....	192	Gebelik/Pregnancy	22
Brezilya/Brasil	192	Gen/Gene.....	75
Butenafin/Butenafine	174	Genital ülser/Genital ulcers.....	66
Büllöz pemfigoid/Bullous pemphigoid	149	Gözlemci/Observer	179
CD200/CD200.....	70	Granüloma annülar/Granuloma annulare	189
CD34/CD34	70	Güvenirlik ve geçerlik/Reliability and validity	179
CK15/CK15.....	70	Güvenlik/Safety	174
CTLA-4/CTLA-4.....	75	Hasta/Patients.....	179
Çocuk/Child	37	Hastane fotoğrafçısı/Hospital photographer	98
Çocukluk çağı/Childhood.....	139	Hidradenom/Hidradenoma.....	139
Deri/Skin	12,91,123	Hiperkeratoz/Hyperkeratosis	37
Deri bakımı/Skin care.....	22	İğne testi/Prick test	158
Deri reaksiyonları/Skin reaction	12	İmmünopatogenez/Immunopathogenesis.....	168
Derleme/Review	80,131	İmmüno-supresyon/Immunosuppression	149
Dermatit/Dermatitis.....	12,91	İntralezyonel steroid/Intralesional steroid.....	189
Dermatobia hominis/Dermatobia hominis.....	192	İşitme bozuklukları/Hearing loss	162
Dermatoloji/Dermatology	149	Kadın/Female	28
Dermatozlar/Dermatoses.....	28	Kalibrasyon/Calibration	1
Dijital teknoloji/Digital technology.....	98	Kalsinörin inhibitörleri/Calcineurin inhibitors	86
Dolgu reaksiyonları/Filler reactions	131	Karsinom/Carcinoma.....	109
Dozimetre/Dosimetry.....	1	Kaşıntı/Pruritus	119
E vitamini/Vitamin E.....	131	Kısmi tırnak çekimi/Partial nail avulsion	80
Ekojenite/Echogenicity.....	123	Kişisel bakım ürünü/Personal care products	22
		Konjenital/Congenital	37
		Kozmetikler/Cosmetics	22

2017 Konu Dizini - 2017 Subject Index

Kronik aktinik dermatit/ <i>Chronic actinic dermatitis</i>	86	Sınıflama/ <i>Classification</i>	28
Kronik spontan ürtiker/ <i>Chronic spontaneous urticarial</i>	17	Siklopiroks olamin/ <i>Ciclopirox olamine</i>	174
Kullanım/ <i>Utilisation</i>	22	Sinir büyüme faktörü/ <i>Nerve growth factor</i>	168
Laboratuvar/ <i>Laboratory</i>	66	Sinyal yolları/ <i>Signaling pathways</i>	184
Larva/ <i>Larvae</i>	192	Skar/ <i>Scar</i>	179
Liken planopilaris/ <i>Lichen planopilaris</i>	70	Skleroderma/ <i>Scleroderma</i>	51,123
Lipogranüloma/ <i>Lipogranuloma</i>	131	Sklerödema/ <i>Scleredema</i>	131
Lokalizasyon/ <i>Localization</i>	109	Steroid tedavisi/ <i>Steroid treatment</i>	189
Lokalize/ <i>Localized</i>	123	Subkutanöz miyaz/ <i>Subcutaneous myiasis</i>	192
Malign/ <i>Malignant</i>	109	Takrolimus/ <i>Tacrolimus</i>	86
Malign melanom/ <i>Malignant melanoma</i>	184	Tanı/ <i>Diagnose</i>	28
Matriskoemi/ <i>Matricectomy</i>	80	Tanı/ <i>Diagnosis</i>	158
Meslek hastalığı/ <i>Occupational disease</i>	91	Tarihçe/ <i>History</i>	1
Metabolik sendrom/ <i>Metabolic syndrome</i>	17,168	Tedavi/ <i>Therapy</i>	80
Mikozis fungoides/ <i>Mycosis fungoides</i>	51	Tedavi/ <i>Treatment</i>	189
Moleküler farklılıklar/ <i>Molecular variations</i>	184	Temel fotoğrafçılık bilgisi/ <i>Basics of photography</i>	98
Mutasyon/ <i>Mutation</i>	184	Tıbbi fotoğrafçılık/ <i>Medical photography</i>	98
Neoplazi/ <i>Neoplasia</i>	139	Tırnak batması/ <i>Ingrown nails</i>	80
Nestin/ <i>Nestin</i>	70	Tinea pedis/ <i>Tinea pedis</i>	174
Nörotrofin/ <i>Neurotrophin</i>	168	Tromboz/ <i>Thrombosis</i>	37
Odyometri/ <i>Audiometry</i>	162	Tüberküloz/ <i>Tuberculosis</i>	91
Oksidan/ <i>Oxidant</i>	114	Tümör baskılayıcı genler/ <i>Tumor suppressor genes</i>	184
Oksidatif stres/ <i>Oxidative stress</i>	114	Tümör nekroz faktörü-alfa/ <i>Tumor necrosis factor-alpha</i>	17
Olağan/ <i>Usual</i>	109	Türkiye/ <i>Turkey</i>	75
Olağan dışı/ <i>Unusual</i>	109	Ultrason/ <i>Ultrasonography</i>	123
Onkogenler/ <i>Oncogenes</i>	184	Ultraviyole B/ <i>Ultraviolet B</i>	1
Otoimmünite/ <i>Autoimmunity</i>	75,114	Uyluk/ <i>Thigh</i>	139
Otolog serum deri testi/ <i>Autologous serum skin test</i>	17	Ürtiker aktivite skoru/ <i>Urticaria activity score</i>	17
Ölçek/ <i>Scale</i>	179	Vasküler tümör/ <i>Vascular tumor</i>	37
Parafinoma/ <i>Paraffinoma</i>	131	Verruka/ <i>Verruca</i>	91
Patch test/ <i>Patch tests</i>	86	Vestibüler bozukluklar/ <i>Vestibular dysfunction</i>	162
Patoloji/ <i>Pathology</i>	91	Vitiligo/ <i>Vitiligo</i>	51
Pemfigus/ <i>Pemphigus</i>	75,149	Vulva/ <i>Vulva</i>	28
Polimorfizm/ <i>Polymorphism</i>	75	Yama testi/ <i>Patch test</i>	12, 158
Psoralen ultraviyole A/ <i>Psoralen ultraviolet A</i>	1	Yanık/ <i>Burns</i>	179
Psoriasis/ <i>Psoriasis</i>	51,149,162,168	Yaş/ <i>Age</i>	12
Resistin/ <i>Resistin</i>	17	Yaşam kalitesi/ <i>Quality of life</i>	119,174
Risk faktörleri/ <i>Risk factors</i>	158	Yaygın granüloma annülar/ <i>Diffuse granuloma annulare</i>	189
Semptomlar/ <i>Symptoms</i>	66	Yurtdışı seyahat/ <i>Travel</i>	192
Sensörinöral işitme kaybı/ <i>Sensorineural hearing loss</i>	162		
Sıklık/ <i>Frequency</i>	66		

Kongre Takvimi

ULUSAL KONGRELER

Kongre Adı	Tarih
DUSEK Kozmetik Kursu (Uzmanlık Sonrası Eğitim Kursu)	9-10 Aralık 2017
10. Dermatoloji Kış Okulu	13-17 Aralık 2017
27. Ulusal Dermatoloji Kongresi	16-20 Ekim 2018