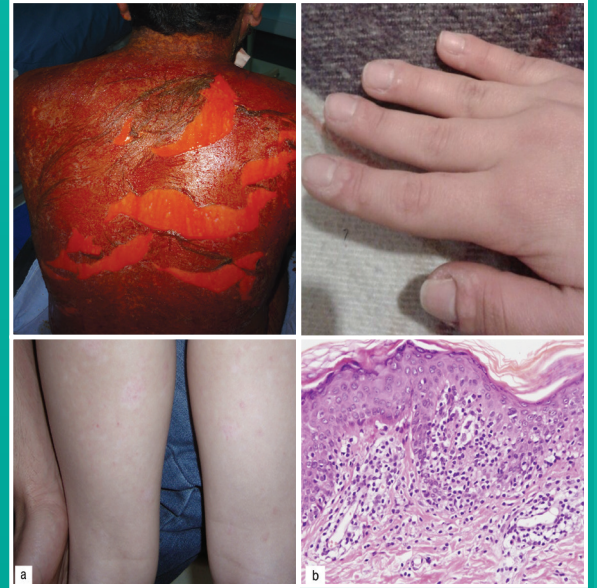




Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

- Coagulation Tests in CIU and BP Patients
KİÜ ve BP Hastalarında Koagülasyon Testleri
Pinar İncel Uysal et al.
- Methimazole and Kojic Acid in Melasma Treatment
Melazma Tedavisinde Metimazol ve Kojik Asit
Satya Wydya Yenny
- T Regulatory Cells in Chronic Spontaneous Urticaria
Kronik Spontan Ürtikerde T Regülatuar Hücreleri
Işıl Bulur et al.
- Propionibacterium acnes*'in Önemi
Importance of the Propionibacterium acnes
Meryem Güvenir ve ark.
- Toksik Epidermal Nekrolizli Olgu
Case with Toxic Epidermal Necrolysis
Tamer Kuzucuoğlu ve Hülya Yiğit Özay



Cilt - Vol.: 12 Sayı - Issue: 4 Aralık-December 2018

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



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

○ Türk Dermatoloji Derneği Adına İmtiyaz Sahibi/ Owner on Behalf of Turkish Dermatology Society

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

○ Sahibi ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü/ Owner and Responsible Manager

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

○ Editör/Editor

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

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7059-5474

○ Editör Yardımcıları/Associate Editors

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/Editorial Board

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 Ermercan
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

Türk Dermatoloji Dergisi, Türk Dermatoloji Derneği'nin resmi yayın organıdır.

The Turkish Journal of Dermatology is an official journal of the Turkish Dermatology Society.

Türk Dermatoloji Derneği Adına İmtiyaz Sahibi / Owner on Behalf of Turkish Dermatology Society

Ertan Yılmaz

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

	Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/ Galenos Publishing House Owner and Publisher Erkan Mor	Proje Koordinatörleri/Project Coordinators Eda Kolukisa Hatice Balta Lütfiye Ayhan İrtem Sedanur Sert Zeynep Altındağ	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
	Genel Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator Burak Sever	Proje Asistanları/Project Assistants Gamze Aksoy Nurcan Acarçağ	Yayıncı Sertifika No/ Publisher Certificate Number: 14521
	Web Koordinatörleri/Web Coordinators Soner Yıldırım Turgay Akpınar	Finans Koordinatörü/Finance Coordinator Sevinç Çakmak	Basım Yeri/Printing at: Üniform Basım San. ve Turizm Ltd. Şti. Matbaacılar Sanayi Sitesi 1. Cad. No: 114 34204 Bağcılar, İstanbul, Türkiye
	Grafik Departmanı/Graphics Department Ayda Alaca Çiğdem Birinci Gülşah Özgül	Araştırma&Geliştirme/Research&Development Kevser Arslantürk	Telefon/Phone: +90 (212) 429 10 00 Sertifika No/Certificate No: 42419 Basım Tarihi/Printing Date: Aralık 2018/December 2018 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

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

Güliz 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 Altınayzar

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

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



Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

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 Taşkapan

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 Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye

Rıfkiye Küçükkoçlu

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

Danışma Kurulu/Advisory Board

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



Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

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

Dışkapı 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

Guven 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

Ayten Ferahbaş

Özel Medipol Koşuyolu Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Gülsüm Gençoğlu

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



Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

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 Günıştı

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 İknur

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 Karabalut

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 Küçüköğlü

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 Özüguz

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

Bezmialem 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

Seza 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/Consultant in Biostatistics

Mehmet Orman

İzmir, Türkiye



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 kullanıma 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 firmalarınca 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. Dergiye 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.

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

Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

YAZARLARA BİLGİ

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

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

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

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 tabloların metin içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Tabloların yazıları üstte, 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 yazışmaya 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 yayımlandı 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 sahifelerin kurallarına uymak koşulu ile hazırlanan İngilizce özettir. 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 bilgidir 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 araştırmanın 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 aralıkla 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 araştırılmalarda 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 uluslar arası 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?" sunumlarında kısa bir giriş, 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.cdlib.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

Özgün Araştırmalar / Original Investigations

- 159 Effect of Omalizumab Therapy on Coagulation Parameters and Total Immunoglobulin E Levels in Patients with Chronic Idiopathic Urticaria and Bullous Pemphigoid
Kronik İdiyopatik Ürtiker ve Büllöz Pemfigoidli Hastalarda Omalizumab Tedavisinin Koagülasyon Parametrelerine ve Total İmmüoglobulin E Düzeylerine Etkisi
Pınar İncel Uysal, Yıldız Hayran, Neslihan Akdoğan, Ayşe Öktem, Ahmet Atılan, Güneş Gür Aksoy, Başak Yalçın; Ankara, Turkey
- 167 Comparison of the Use of 5% Methimazole Cream with 4% Kojic Acid in Melasma Treatment
Melazma Tedavisinde %4 Kojik Asit ile %5 Metimazol Krem Kullanımının Karşılaştırılması
Satya Wydy Yenny; Padang, West Sumatra, Indonesia
- 172 Evaluation of the Relationship Between T Regulatory Cells and Vitamin D Levels in Chronic Spontaneous Urticaria
Kronik Spontan Ürtikerde T Regülatuar Hücre Düzeyi ve D Vitamini Düzeyi İlişkisinin Değerlendirilmesi
İşıl Bulur, Hilal Kaya Erdoğan, Semra Yiğitaslan, Olga Meltem Akay, Zeynep Nurhan Saraçoğlu; İstanbul, Eskişehir, Turkey
- 177 Clinical Evaluation of Primary Cicatricial Alopecias from Turkey: A Retrospective Analysis of 97 Cases
Türkiye'den Primer Sikatrisli Alopesilerin Klinik Değerlendirmesi: 97 Olgunun Geriye Dönük Analizi
Birgül Özkesici Kurt, Yeşim Şenol, Özlem Dicle; Adıyaman, Antalya, Turkey

Derleme / Review

- 183 *Propionibacterium acnes*'in Mikrobiyoloji Dünyasındaki Yeri ve Önemi
The Importance of Propionibacterium acnes Place in Microbiology World
Meryem Güvenir, Aslı Kaptanoğlu, Kaya Süer; Lefkoşa, KKTC, İstanbul, Türkiye

Olgu Sunumları / Case Reports

- 187 Toksik Epidermal Nekrolizli Olgunun Yoğun Bakım Yönetimi
Management of Intensive Care Unit of the Case with Toxic Epidermal Necrolysis
Tamer Kuzucuoğlu, Hülya Yiğit Özyay; İstanbul, Türkiye
- 191 Bleopunktur Yöntemi ile Başarılı Bir Şekilde Tedavi Edilen Dirençli Periungual Siğil Olgusu
Successful Treatment of a Resistant Periungual Wart Case with Bleopuncture Method
Başak Yalçın, Betül Yıldırım, Ferda Artüz; Ankara, Türkiye
- 194 Mikozis Fungoidesli Bir Çocuk Hastada Sonradan Gelişen Pitriyazis Likenoides
Development of Pityriasis Lichenoides in a Pediatric Patient with Mycosis Fungoides
Can Baykal, Zeynep Yılmaz, Kurtuluş Didem Yazganoğlu, Nesimi Büyükbabani; İstanbul, Türkiye

Çeşitli / Miscellaneous

- 198 Yeni Yayınlar (Fototerapi Tedavi Kılavuzu)
New Books
Hazırlayan: Tamer İrfan Kaya; Mersin, Türkiye
- 199 Yeni Yayınlar (Akne ve Rozase Tanı ve Tedavi)
New Books
Hazırlayan: Tamer İrfan Kaya; Mersin, Türkiye

2018 İndeks / 2018 Index

2018 Hakem Dizini - 2018 Referee Index
2018 Yazar Dizini - 2018 Author Index
2018 Konu Dizini - 2018 Subject Index



Türk Dermatoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL OF DERMATOLOGY

EDİTÖRDEN / EDITORIAL

Sayın Okurlarımız, Değerli Meslektaşlarımız,

2018 yılının son sayısı ile karşınızdayız.

Dergimizin bu sayısında; "Kronik İdiyopatik Ürtiker ve Büllöz Pemfigoidli Hastalarda Omalizumab Tedavisinin Koagülasyon Parametrelerine ve Total İmmüoglobulin E Düzeylerine Etkisi", "Melazma Tedavisinde %4 Kojik Asit ile %5 Metimazol Krem Kullanımının Karşılaştırılması", "Kronik Spontan Ürtikerde T Regülatuar Hücre Düzeyi ve D Vitamini Düzeyi İlişkisinin Değerlendirilmesi" ve "Türkiye'den Primer Sikatrisli Alopesilerin Klinik Değerlendirmesi: 97 Olgunun Geriye Dönük Analizi" başlıklı 4 adet değerli özgün araştırma makalesi yayımlanacaktır.

Bu sayıda ayrıca; Meryem Güvenir, Aslı Kaptanoğlu, Kaya Süer tarafından hazırlanan "Propionibacterium acnes'in Mikrobiyoloji Dünyasındaki Yeri ve Önemi" başlıklı bir derlememiz de yer almaktadır.

"Olgu Sunumu" ve "Yeni Yayınlar"ın tanıtıldığı bölümleriyle dergimizin bu sayısının da siz okurlarımızın beğenisini kazanacağı umuduyla 2019 yılının ilk sayısında görüşmek üzere sağlık ve esenlikler dileriz.

Editör

Soner Uzun



- Pınar İncel Uysal,
● Yıldız Hayran,
● Neslihan Akdoğan,
● Ayşe Öktem,
● Ahmet Atılan,
● Güneş Gür Aksoy,
● Başak Yalçın

Effect of Omalizumab Therapy on Coagulation Parameters and Total Immunoglobulin E Levels in Patients with Chronic Idiopathic Urticaria and Bullous Pemphigoid

Kronik İdiyopatik Ürtiker ve Büllöz Pemfigoidli Hastalarda Omalizumab Tedavisinin Koagülasyon Parametrelerine ve Total İmmünoglobulin E Düzeylerine Etkisi

Abstract

Objective: The aim of this study is to assess the impact of omalizumab on coagulation biomarkers and immunoglobulin E (IgE) levels in chronic idiopathic urticaria/chronic spontaneous urticaria (CIU/CSU) and bullous pemphigoid (BP) patients.

Methods: Medical records of 31 CIU/CSU and 16 BP patients were reviewed according to the inclusion and exclusion criteria. Laboratory parameters for coagulation status and IgE levels at baseline and in the first 12-week period of omalizumab therapy were retrieved and analysed in the light of clinical response to the treatment.

Results: At baseline, in CIU/CSU patients, IgE levels were significantly higher in responders [184.5 IU/mL (62-307 IU/mL)] than non-responders [25.6 IU/mL (10.8-30.2 IU/mL)] ($p=0.021$). During the first 12 weeks of omalizumab therapy, a dramatic decrease in D-dimer levels was observed in serial measurements of CIU/CSU ($p=0.001$) and also BP patients ($p=0.017$). Total IgE levels were increased after omalizumab usage in all study groups ($p=0.003$) and elevation of IgE levels was found significant for CIU/CSU but not for BP ($p<0.001$, $p=0.278$, respectively).

Conclusion: Baseline IgE levels may be used to predict which patients will gain benefit from omalizumab therapy in CIU/CSU group. During omalizumab therapy the plasma D-dimer levels show a dramatic decrease in the group of patients who responded of CIU/CSU and BP.

Keywords: Anti-immunoglobulin E therapy, bullous pemphigoid, chronic urticaria, coagulation parameters, immunoglobulin E, omalizumab

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı kronik idiyopatik ürtiker/kronik spontan ürtiker (KİÜ/KSÜ) ve büllöz pemfigoid (BP) hastalarında omalizumabın koagülasyon biyobelirteçleri ve immünoglobulin E (IgE) seviyeleri üzerine etkisini değerlendirmektir.

Yöntemler: Dahil etme ve dışlama kriterlerine uygun olan 31 KİÜ/KSÜ ve 16 BP hastasının tıbbi kayıtları gözden geçirilmiştir. Tedavi başlanmasından hemen önce ve omalizumab tedavisinin ilk 12 haftalık periyoduna ait koagülasyon durumuna ilişkin laboratuvar parametreleri ve IgE seviyelerine ilişkin veriler alınarak tedaviye klinik cevap doğrultusunda analiz edilmiştir.

Bulgular: Başlangıçta, KİÜ/KSÜ hastalarında, IgE seviyeleri tedaviye cevap veren hastalarda [184,5 IU/mL (62-307 IU/mL)] cevapsızlardan anlamlı biçimde yüksekti [25,6 IU/mL (10,8-30,2 IU/mL)] ($p=0,021$). Omalizumab tedavisinin ilk 12 haftası sürecinde KİÜ/KSÜ hastalarında ($p=0,001$) ve ayrıca BP hastalarında ($p=0,017$) seri ölçümlerde D-dimer seviyelerinde dramatik düşüş gözlemlendi. Tüm çalışma grubunda omalizumab kullanımından sonra total IgE seviyelerinde yükselme izlendi ($p=0,003$) ve IgE yükselmesi KİÜ/KSÜ için anlamlı iken BP için değildi (sırası ile $p<0,001$, $p=0,278$).

University of Health Sciences,
Ankara Numune Training and
Research Hospital, Clinic of
Dermatology, Ankara, Turkey

Correspondence/ Yazışma Adresi:

Pınar İncel Uysal, University of
Health Sciences, Ankara Numune
Training and Research Hospital,
Clinic of Dermatology,
Ankara, Turkey
E-mail: pinarince@hotmail.com
ORCID-ID:
orcid.org/0000-0002-4540-6560
Submitted/Geliş Tarihi: 12.04.2018
Accepted/Kabul Tarihi: 10.06.2018

©Copyright 2018 by Turkish Society
of Dermatology

Turkish Journal of Dermatology published
by Galenos Publishing House.

Öz

Sonuç: Başlangıç IgE seviyeleri KIÜ/KSÜ grubunda hangi hastaların omalizumab tedavisinde fayda göreceğini tahmin etmekte kullanılabilir. Omalizumab tedavisi sürecinde plazma D-dimer seviyeleri KIÜ/KSÜ ve BP tedaviye cevap veren hastalar grubunda dramatik düşme göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Anti-immüoglobulin E tedavi, büllöz pemfigoid, kronik ürtiker, koagülasyon parametreleri, immüoglobulin E, omalizumab

Introduction

The interaction between immune reaction, inflammatory response and coagulation is evident (1,2). Coagulation system has been extensively investigated in chronic idiopathic urticaria/chronic spontaneous urticaria (CIU/CSU) patients. Activation of coagulation cascade; both of extrinsic and intrinsic pathways, has been shown in these specific studies (3-5). In patients with severe CIU/CSU, the activation of coagulation pathway seem to be in parallel with disease activity (6,7). In particular, D-dimer levels have been regarded as a predictive marker of severity of acute and chronic urticaria (7). In addition, recently, possible involvement of blood coagulation system in the pathogenesis of bullous pemphigoid (BP) has been demonstrated (8-10). Generation of thrombin has been associated with tissue damage and blister formation since in blister fluid samples, D-dimer concentrations and prothrombotic markers F1+F2 were increased (8). *In vitro* studies have shown that thrombin induces mast cell degranulation and markers of thrombin formation are present even if there is no clinical "thrombosis" (11). Indeed, the risk of thrombosis is increased in BP patients (12). It has been suggested that, reduction of the coagulation activation in clinical remission period of BP patients may also reduce overall thrombotic risk (8,13).

Omalizumab, which is a human monoclonal anti-immunoglobulin E (IgE) antibody has been shown to be effective in patients with CIU/CSU refractory to antihistamines in numerous clinical studies (14-17). Omalizumab diminishes the expression of IgE receptor on immune cells and prevents the binding of IgE to its receptor. As a result, the effect of IgE on mast cells and basophiles are neutralized (18,19). It has been exclusively approved for use in severe allergic asthma and CIU/CSU. However, recently, in the field of dermatology, the use of omalizumab has expanded beyond the realm of CIU/CSU (20). The evidence demonstrating elevated levels of circulating IgE in majority of BP patients and IgE antibodies specifically targeting BP180 autoantigen (non-collagenous 16A domain) have lead to therapeutic trials of omalizumab in BP patients with promising results (21-26).

Omalizumab is an effective treatment option for CIU/CSU and promising treatment option for BP, however all mechanisms of action still remain unclear. More recently, besides known mechanism of action of omalizumab in CIU/CSU, studies have focused on potential mechanisms of action including decreasing coagulation system involvement that contribute to efficacy of omalizumab (27). Furthermore, in a subset of patients, decrease in plasma D-dimer levels in accordance with clinical response to

omalizumab therapy in CIU/CSU patients was identified (28). On the other hand, baseline IgE levels were suggested to be predictive for the outcomes of omalizumab treatment in CSI/CIU patients (29). However there is still paucity of data regarding exact predictive factors and markers to determine whether or not the remission can occur. To date no data are available concerning both conditions; CIU/CSU and BP. With this background, we aimed to evaluate the impact of omalizumab usage on coagulation biomarkers and total IgE levels in patients with CIU/CSU and BP. In addition, we examined the link between changes in the laboratory measurements over 12 weeks period and overall response of CIU/CSU and BP patients to omalizumab therapy.

Methods**Study Design**

We conducted a retrospective self-control study. Medical records of patients with the diagnosis of CIU/CSU or BP who had received at least 12 weeks treatment of omalizumab injections in our dermatology department from December 2014 to December 2017 were reviewed. The study was performed to directly evaluate the impact of omalizumab use on coagulation parameters in patients with the diagnosis of CIU/CSU and BP. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of University of Health Sciences, Ankara Numune Training and Research Hospital with the number of E-17-1599 on 8 November 2017.

Patients

Forty-seven subjects (mean age 56 years, range 21-93 years, male/female 12/35) treated with omalizumab between the period December 2015 and December 2017 were included in the study. Subjects consisted of 31 CIU/CSU patients and 16 BP patients. The diagnosis of CIU/CSU was established as having episodes of hives and/or angioedema for a period of longer than 6 weeks. The diagnosis of CIU/CSU was made based on typical clinical characteristics. CIU/CSU patients who had not been treated with systemic corticosteroids for at least 1 week were included. BP diagnosis was based on the clinical, histopathological and immunological characteristics of the patients. All patients exhibited the generalized, classical type BP lesions. Microscopic examination of the skin samples revealed subepidermal bullae and perilesional skin exhibited linear IgG and/or C3 in the basement membrane zone (BMZ) in all patients. Circulating anti-BMZ autoantibodies and anti-BP180 antibodies were available in 10/16 cases.

Fixed dose of omalizumab was started for all patients because of lack nomograms predicting optimal dosing for CIU/CSU and BP patients. Omalizumab injections (300 mg

subcutaneously in 47 patients) was administered either 2 (10/47) or 4-week (37/47) intervals. Final treatment intervals were ranging from 2 weeks to 8 weeks. Patients who had received required tests before each omalizumab administration during first 12 weeks of treatment period were initially selected. Required tests were as follows; total IgE levels and coagulation tests, D-dimer, fibrinogen (FIB). Coagulation tests were prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), international normalized ratio (INR). Also baseline platelet (PLT) levels were included. All results were analysed in terms of the clinical response to omalizumab.

Response to therapy was identified based on the review of medical charts and grouped as complete (relief of symptoms and total improvement of lesions), partial (any subjective or objective recovery) or none for CIU/CSU patients. Complete control of BP was determined in patients without active lesions or new lesion development. Based on the medical records complete and partial responders of CIU/CSU and BP patients who have achieved complete control of disease were independently grouped as follows: responders and non-responders. Therapy response patterns to omalizumab in CIU/CSU and BP groups were recorded. Patients with clinical response before week 4 and after week 12 were grouped as early and late responders.

Demographical data (age, sex), medical history, smoking status, treatment interval, total number of omalizumab administration and the number of omalizumab administration which the clinical response has achieved of all patients were recorded. Patients with missing data were excluded. Patients with concomitant neoplastic diseases, severe systemic and infectious disease were not included. Data of patients with medical history of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis were not included. Patients who have used drugs affecting coagulation system such as anticoagulants and antiaggregants prior to admission were excluded.

Laboratory Analysis

Our department has standardized clinical and laboratory analyses for CIU/CSU and BP patients underwent omalizumab therapy such as blood routine test, coagulation parameters, D-dimer, FIB tests and total IgE levels. Results of baseline PLT, D-dimer and coagulation tests, FIB and IgE levels were recorded. Also during treatment repeated (in every 2 or 4 weeks) measurements (PT; INR; APTT; D-dimer, FIB) before omalizumab administration were retrieved from medical records. Total IgE at week 12 of omalizumab treatment was examined. The normal ranges of the laboratory parameters accepted in this study were as follows: PT: 11-15 s, APTT: 24-36 s, INR: 0.8-1.2, FIB: 200-400 mg/dL, D-dimer: 0-0.5 µg/mL, PLT: 150-450x10⁹/mL, homocysteine: 0-12 µmol/L, total IgE: 0-87 IU/mL. A value of above each upper limit was categorized as "elevated".

Statistical Analysis

Statistical analyses were carried out using SPSS software (version 21.0 for Windows; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Parametric variables were presented as means and standart

deviations and non-parametric variables were presented as medians and interquartile ranges (IQR). For categorical variables number of cases and percentages were used. Chi-square or Fisher's exact test were used for analyzing categorical variables. Kolmogorov-Smirnov and histogram analyses were used to determine whether continuous variables were normally distributed. Normally distributed numeric variables were analysed using Student's t-test and ANOVA. Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests were used for comparing non-normally distributed numeric variables. Correlations of numeric variables were assessed by Spearman and Pearson tests. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used for testing predictive values of baseline laboratory parameters for the response of omalizumab treatment. The area under the curve was calculated for assessing response pattern and sensitivity and specificity were presented if significant cut-off value was detected. The level of significance was set as $p < 0.05$.

Results

Patient Characteristics and Omalizumab Response Patterns

The medical records of 65 patients were reviewed. Among these, 18 patients were excluded because of their medical history (asthma, coronary heart disease or cerebrovascular disease) or medications they were taking. Remaining 47 patients with female predominance (35 females, 12 males) were included in the study.

Demographical, clinical and treatment characteristics of CIU/CSU and BP patients are summarized in Table 1.

Overall response rates to omalizumab treatment were similar among CSU/CIU and BP groups with the ratio of 87% and 73%, respectively ($p=0.07$) (65% complete, 22% partial response in CIU/CSU group vs). In CIU/CSU group 15 (48%) patients responded within the first week of the therapy. Median value of total number of omalizumab administration was higher in BP group than CIU/CSU group (8 versus 6, $p=0.07$). Statistically significant difference were observed in the median omalizumab dose to induce remission between CIU/CSU and BP groups ($p < 0.001$). No differences were observed between male and female subjects in response patterns and required median number of omalizumab administration up to remission ($p=0.40$). Also there was no correlation between response status and clinical characteristics including age, smoking status, presence of angioedema and disease duration.

Comparisons of Baseline Platelet Counts, Coagulation, D-dimer Tests Between Responders and Non-responders

Median values IQR of PT, INR, APTT; D-dimer, FIB and total IgE levels at baseline are shown in Table 2.

The baseline median PLT counts (IQR) was 268x10⁹/L (227.75-335) for all study group. There were not statistically significant differences in median PLT counts between CIU/CSU and BP patients ($p=0.55$). Baseline median PLT counts were similar in responders and non-responders ($p=0.55$). Also, baseline

coagulation parameters (PT; INR; APTT) were not associated with lack of therapy response ($p>0.05$). D-dimer levels were elevated in 82% (75% of CIU/CSU patients, 93% of BP patients) of all subjects [71.5 $\mu\text{g/dL}$ (IQR: 1.32-307)]. Before first omalizumab injection D-dimer levels quietly different among CIU/CSU [31 $\mu\text{g/dL}$ (IQR: 0.40-93.25)] and BP patients [324 $\mu\text{g/dL}$ (IQR: 196.25-967)] ($p<0.001$). In both groups (CIU/CSU and BP) baseline D-dimer levels were similar among different response patterns (CIU/CSU; $p=0.31$, BP; $p=0.95$). Twelve of 47 patients had elevated FIB levels 332.5 mg/dL (IQR: 295-402.75). Median values of FIB were similar in CIU/CSU patients and BP patients before omalizumab therapy ($p=0.14$). However, baseline FIB levels were lower in responders 329 mg/dL (IQR: 286.75-392) than in non-responders 403 mg/dL (IQR: 328.5-439.5) ($p=0.034$). Separate analyses for CIU/CSU and BP patients did not show statistical significance.

Comparison of Baseline Total Immunoglobulin E Levels Between Responders and Non-responders

Serum levels of baseline total IgE were elevated in 67.4% [322 IU/mL (62-336)] of patients (58% of CIU/CSU, 87% of BP). There was no difference in baseline IgE levels between responders

and non-responders in BP group ($p=0.77$). However, in CIU/CSU patients baseline IgE levels were remarkably higher in responders [184.5 IU/mL (62-307)] than in non-responders [25.6 IU/mL (10.8-30.2)] ($p=0.021$). As it was determined by ROC analyses, baseline IgE level predict response with cut-off value of 31.35 IU/mL (specificity 100%, sensitivity 85.2%) (Figure 1). There was not statistical significance between timing of omalizumab responses (between early and late responders) and baseline IgE levels in CIU/CSU patient. Median IgE levels of early, late and non-responders were 133 (IQR: 51.9-248), 123 (IQR: 31.4-256.5), 25.6 (10.8-30.2) respectively ($p=0.063$).

Comparative analyses of laboratory parameters at baseline and week 12 are shown in Table 2.

This self control study showed that omalizumab injections had significant effects on PT, INR, APTT and D-dimer tests but not for FIB (Table 2).

PT tests showed significant increase in CIU/CSU patients over 12 weeks time period ($p=0.013$). Sixty-seven percent of patients had increment during omalizumab therapy. Median difference in PT test was 1.4 s (IQR: 0.6-3.9). During omalizumab therapy INR values decreased ($p=0.006$).

Table 1. Demographical and clinical characteristics of patients with chronic idiopathic urticaria/chronic spontaneous urticaria and bullous pemphigoid undergoing omalizumab treatment

	CIU/CSU (n=31)	BP (n=16)	Overall study group (n=47)	
Age mean (SD) (years)	47.19 (12.5)	75.13 (15)	56.7 (18.86)	
Sex (male/female)	7/24	5/11	12/35	
Angioedema, n (%)	6 (19%)	-	-	
Smoking, n (%)	10 (32%)	-	10 (21%)	
Disease duration [median (interquartile range)] (months)	9 (3-41)	12 (4-48)	10.35 (3-48)	
Coexistent diseases, n (%)	Diabetes mellitus type 2	2 (6%)	4 (2%)	6 (12%)
	Hypothyroidism	-	1 (6%)	1 (2%)
	Hypertension	11 (35%)	11 (68%)	22 (46%)
	COPD	-	1 (6%)	1 (2%)
	None	20 (64%)	3 (18%)	23 (48%)
Additional systemic therapies, n (%)	Systemic antihistamines	23 ^Y (74%)	-	-
	Systemic steroids	-	4 (25%)	-
	AZT	-	3 (18%)	-
	Systemic steroid + AZT	-	2 (12%)	-
Omalizumab dose	300 mg, 4 week intervals	31 (100%)	7 (43%)	-
	300 mg, 2 week intervals	-	9 (57%)	-
Total number of omalizumab administration [median (interquartile range)] [±]	6 (3.75-9.25)	8.5 (5-20)	-	
Total number of omalizumab administration to induce remission [median (interquartile range)] [*]	1 (1-3)	4 (3-18)	2 (1-5)	
Responders with omalizumab therapy [n (%)] [±]	27 (87%)	11 (73%)	-	

BP: Bullous pemphigoid, CIU/CSU: Chronic spontaneous urticaria/chronic idiopathic urticaria, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, SD: Standard deviation, AZT: Azathioprine

^YNonsedating H1-antihistamine uses were as follows; once a day, twice a day and 4 times in a day (13/23, 6/23, 4/23, respectively)

[±] $p>0.05$

^{*} $p<0.001$

Median INR change was 0.07 s (IQR: 0.03-0.11). This decrement was particularly significant in CIU/CSU patients (p=0.02). Also, the difference was significantly correlated

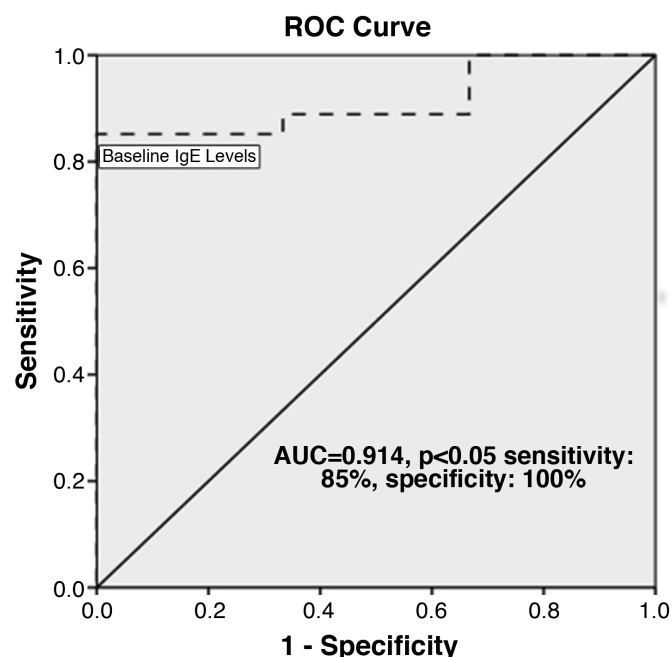


Figure 1. In chronic idiopathic urticaria/chronic spontaneous urticaria baseline immunoglobulin E levels predict the clinical response of patients

AUC: Area under the curve, ROC: Receiver operating characteristic, IgE: Immunoglobulin E

with the time of measurement (r=0.45, p=0.001). APTT results were different with the median value of difference 2 s (IQR: 0.8-2.7) in CIU/CSU patients. This decrement was not observed in BP group. We could not detect any difference in FIB levels before and after omalizumab therapy.

The impact of omalizumab therapy on D-dimer levels was examined. Decrease of levels of blood D-dimer was obvious in 82.6% of the total study population after the first injection of the drug (Figure 2). Ratio of the patients who had D-dimer level decrease was similar in both patient groups (87.6% in CIU/CSU vs 75% in BP patients, p=0.32). In serial measurements of plasma D-dimer levels, there was remarkable decrease in each group during 12 weeks treatment period (CIU/CSU; p=0.001, BP; p=0.017). D-dimer plasma levels showed a dramatic decrease after the first dose of omalizumab in all responders (p=0.003) however the decrease was not significant among non-responders (p=0.068).

Changes in levels of total IgE before and after omalizumab treatment: after 12 weeks of omalizumab treatment 82.6% [462 IU/mL (IQR: 137-606)] of the patients had elevated IgE. Overall study group had significant increase in total IgE levels in the first 12 weeks of treatment (p<0.001). This increment was significant in CIU/CSU patients (p<0.001) whereas not in BP patients (p=0.278) (Table 2) (Figure 3). Among responders ratio of the patients who had increase in total IgE levels after 12th week of omalizumab treatment was remarkably higher than non-responders (71.1% vs 50% respectively). This difference did not reach statistical significance. There was not any correlation between rate of IgE increase and response dose and timing.

	CIU/CSU		P	BP		P	Total group		P
	Before	After		Before	After		Before	After	
PT [median (interquartile range)]	12.2 (11.65-12.9)	12.7 (11.97-13.12)	0.025	12 (11.1-13.12)	12.2 (11.8-13.45)	0.64	12.15 (11.5-12.9)	12.6 (11.9-13.1)	0.035
INR [median (interquartile range)]	0.99 (0.91-1.1)	0.98 (0.90-1.04)	0.017	1.05 (0.99-1.18)	1 (0.92-1.07)	0.009	1.005 (0.93-1.13)	0.98 (0.91-1.05)	0.001
APTT [median (interquartile range)]	29.9 (28.1-32.1)	28.8 (27.6-30.45)	0.057	25.4 (23.4-31.27)	27.1 (25.9-29.1)	0.89	28.6 (27-29.85)	28.3 (26.2-31.85)	0.19
Fibrinogen [median (interquartile range)]	329 (293.25-390.5)	332 (292-368)	0.82	388 (296-438.5)	339 (312.25-446.25)	0.88	332.5 (295-402.75)	332.5 (302-383)	0.91
D-dimer [median (interquartile range)]	31 (0.40-93.25)	0.33 (0.2-0.69)	0.001	324.5 (196.25-967)	1.71 (0.7-261)	0.017	71.5 (1.32-307)	0.46 (0.23-2.07)	<0.001
Total IgE [median (interquartile range)]	116.5 (31.9-248)	274 (145-582.75)	<0.001	334.5 (170.75-1126)	406 (128-1424.25)	0.278	322 (62-336)	462 (137-606)	0.003

BP: Bullous pemphigoid, CIU/CSU: Chronic spontaneous urticaria/chronic idiopathic urticaria, APTT: Activated partial thromboplastin time, INR: International normalized ratio, PT: Prothrombin time, IgE: Immunoglobulin E

Discussion

Activation of coagulation cascade is able to enhance local inflammation such as skin edema, tissue damage and blister formation and systemic effects including thrombosis (30,31). On the other hand inflammation leads to activation of coagulation. This two way interaction

has been regarded to be involved in the pathogenesis of several skin disease (32,33). Furthermore, this interaction is considered to be common intermediate pathogenic step involved in chronic urticaria and BP (8,10). Growing evidence suggests that omalizumab is an effective and safe treatment option for CIU/CSU (4,24,34). Also it has been infrequently used in the treatment of another disease with

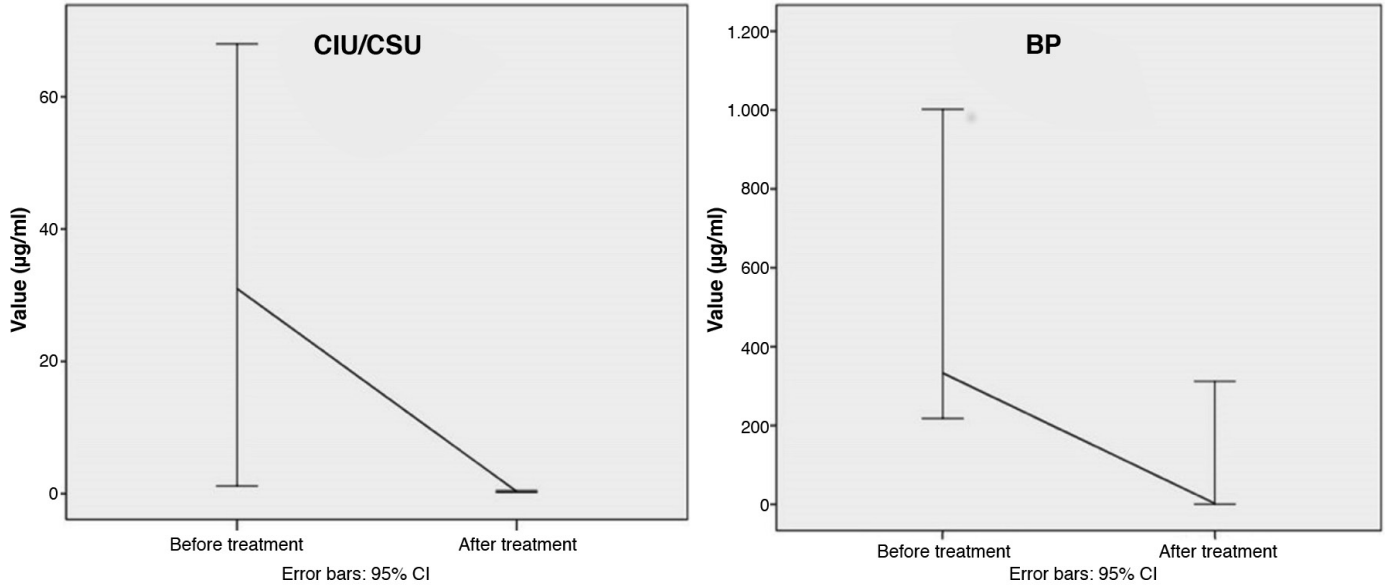


Figure 2. Influence of omalizumab therapy on D-dimer levels in chronic idiopathic urticaria/chronic spontaneous urticaria and bullous pemphigoid patients

BP: Bullous pemphigoid, CI: Confidence interval, CIU/CSU: Chronic idiopathic urticaria/chronic spontaneous urticaria

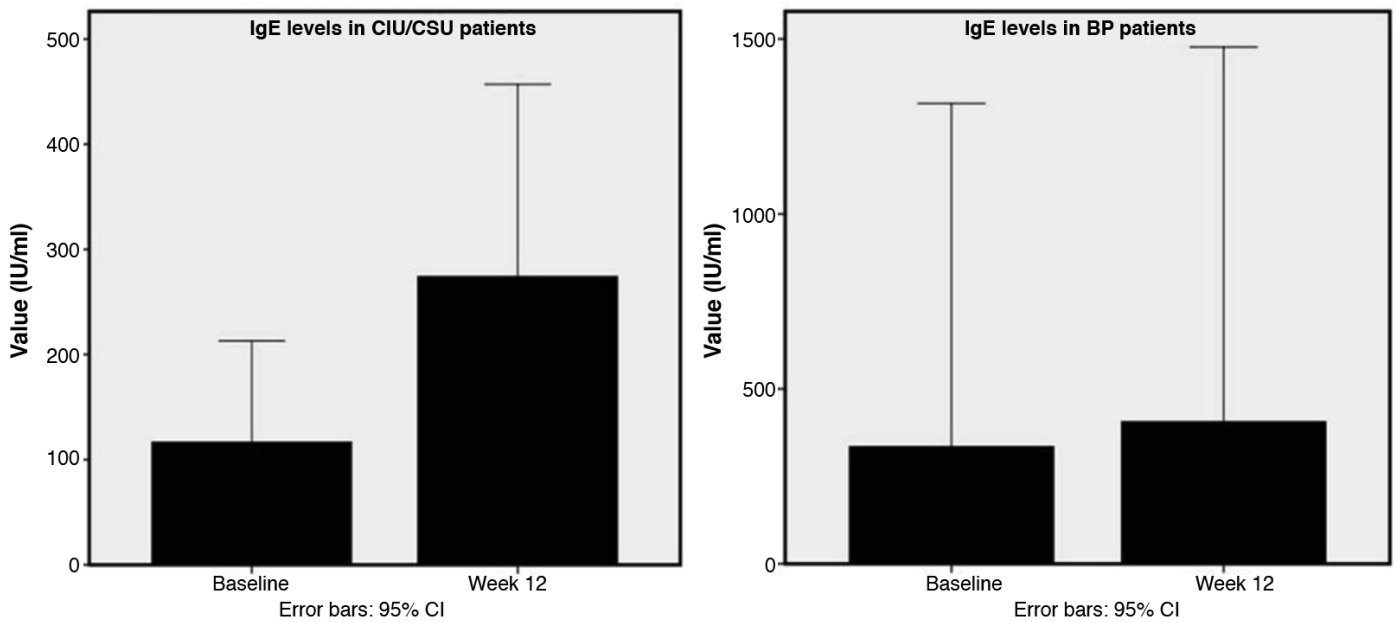


Figure 3. Changes in immunoglobulin E levels in bullous pemphigoid and chronic idiopathic urticaria/chronic spontaneous urticaria patients before and after omalizumab therapy

BP: Bullous pemphigoid, CI: Confidence interval, CIU/CSU: Chronic idiopathic urticaria/chronic spontaneous urticaria, p<0.01

activated coagulation system; BP; with generally good results (12,35,36).

Apart from reducing free IgE levels and suppression of FcεRI the effect mechanisms of omalizumab still remain unclear. However authors suggest that omalizumab diminishes the role of coagulation activation in pathogenesis of CIU/CSU (27). Recently, it has been shown that omalizumab exerts considerable effects on coagulation system in patients with CSU. In our study, significant differences of coagulation tests with omalizumab usage were detected except FIB. However, each of these changes (PT; INR; APTT) were within normal ranges. Table 2 clearly presents the changing trends of these parameters at 12 weeks of omalizumab treatment compared with before the first administration.

D-dimer appears to be a reliable marker for the severity of chronic urticaria (7). Also, it has been suggested that in BP patients D-dimer levels significantly decrease during remission (13). In addition authors have shown that, after omalizumab administration raised D-dimer levels of CSU patients decrease in parallel with activity of disease (28). Also, it has been suggested that baseline D-dimer levels seem to be predictive for the response of omalizumab (34). Furthermore, early responders had significantly higher D-dimer levels at baseline (34). In accordance with Asero et al. (34), we observed gradually decrease in D-dimer levels of CIU/CSU patients. Importantly, our BP patients had significant reduction in D-dimer levels during 12 week treatment with omalizumab. In terms of this point, omalizumab usage may ameliorate hyperactive coagulation cascade of BP patients which accounts for systemic consequences such as thromboembolism as well as physiopathological effects in skin microenvironment. All responders had very significant D-dimer decrease ($p=0.003$). Nevertheless, responders and non-responders had similar baseline D-dimer levels. Also we could not detect any correlation between higher baseline D-dimer levels and prompt response in CIU/CSU patients. This was probably because of limited number of refractory patients in each of CIU/CSU and BP group.

Another point in our study was the link between baseline IgE levels and response pattern of patients. More recently, in contrast to the asthma studies, authors have demonstrated that low baseline serum IgE level of CIU/CSU patients is correlated with a lower likelihood of clinical response to omalizumab (29,35). Our study confirms that low IgE (<31.35 IU/mL) levels before initiation of omalizumab therapy are associated with poor response to omalizumab. Of note, the difference of early responders, late responders and non-responders of CIU/CSU group in terms of baseline IgE levels was close to conventional statistical significance ($p=0.06$) because of presence of limited patients in non-responders and late responders. We believe IgE serum levels before omalizumab therapy may have clinical importance to estimate the time of response. On the other hand, our study shows that low serum levels of IgE are not linked to lack of clinical response of BP patients. Therefore, baseline IgE levels don't seem to be a useful biomarker predicting therapy

response for BP patients. During 12 weeks of omalizumab treatment considerable number of patients had elevation IgE levels. This was significant in CIU/CSU, but not in BP. Also IgE increase was more frequent among responders but not predictive for response rate. Altogether, our findings reveal necessity of studies addressing the role of baseline and serial IgE levels in BP patients treated with omalizumab.

Study Limitations

Our study had several limitations. Main limitations of the study are retrospective study design and the relatively small number of patients. Many patients were excluded, especially in BP group, because of concurrent diseases and medications that they were taking. For today, omalizumab is commonly recommended as corticosteroid sparing agent in treatment of BP. Therefore, some of our BP patients were still on steroid and/or azathioprine therapy. Patients were grouped according their response status based on medical charts. Disease activity scores such as urticaria activity score and Bullous Pemphigoid Disease Activity Index were not able to be included because of retrospective nature of the study. Owing to the high response rate omalizumab in our study population, sample size of non-responder group was too small. Given the retrospective study design other laboratory markers such as fibrin degradation products and F1+F2 could not included.

Conclusion

In fact, currently, it is not possible to predict in which patients omalizumab could be beneficial. Measurement of baseline serum IgE levels is easy, inexpensive, widely available technique which seem to be utilized as a predictive biomarker for CIU/CSU patients but not for BP patients at present. It has been suggested that omalizumab has similar effects as heparin on extrinsic pathway and D-dimer levels (36). To our knowledge our study represents influence of omalizumab therapy on coagulation parameters and IgE levels in a group of chronic urticaria and BP patients for the first time. Most striking finding of our study is impressive decrease of D-dimer levels of BP patients after the first omalizumab injection in parallel with remission of the disease, as well as CIU/CSU patients. Treatment of BP with omalizumab is still in its infancy. Owing to the increased risk of thrombotic events in these patients, it would be considerable to address anticoagulant effects of omalizumab in the treatment of BP. In conclusion, we believe this study will lead future large studies to investigate useful clinical and biological markers whether a patient is a good candidate for omalizumab, or not.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study protocol was approved by the Local Ethics Committee of University of Health Sciences, Ankara Numune Training and Research Hospital with the number of E-17-1599 on 8 November 2017.

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: P.İ.U., N.A., B.Y., Design: P.İ.U., Y.H., N.A., Data Collection or Processing: P.İ.U., Y.H., A.A., Analysis or Interpretation: P.İ.U., A.Ö., Y.H., Literature Search: N.A., G.G.A., Writing: P.İ.U.

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

- Choi G, Schultz MJ, Levi M, et al. The relationship between inflammation and the coagulation system. *Swiss Med Wkly* 2006;136:139-44.
- Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med* 2010;38:S26-34.
- Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, et al. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1113-7.
- Asero R, Cugno M, Tedeschi A. Activation of blood coagulation in plasma from chronic urticaria patients with negative autologous plasma skin test. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:201-5.
- Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, et al. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy* 2008;63:176-80.
- Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, et al. Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy* 2010;65:649-56.
- Baek YS, Jeon J, Kim JH, et al. Severity of acute and chronic urticaria correlates with D-dimer level, but not C-reactive protein or total IgE. *Clin Exp Dermatol* 2014;39:795-800.
- Marzano AV, Tedeschi A, Fanoni D, et al. Activation of blood coagulation in bullous pemphigoid: role of eosinophils, and local and systemic implications. *The British journal of dermatology* 2009;160:266-72.
- Marzano AV, Tedeschi A, Spinelli D, et al. Coagulation activation in autoimmune bullous diseases. *Clin Exp Immunol* 2009;158:31-6.
- Cugno M, Tedeschi A, Borghi A, et al. Activation of Blood Coagulation in Two Prototypic Autoimmune Skin Diseases: A Possible Link with Thrombotic Risk. *PloS One* 2015;10:e0129456.
- Razin E, Marx G. Thrombin-induced degranulation of cultured bone marrow-derived mast cells. *J Immunol* 1984;133:3282-5.
- Yang YW, Chen YH, Xirasagar S, et al. Increased risk of stroke in patients with bullous pemphigoid: a population-based follow-up study. *Stroke* 2011;42:319-23.
- Marzano AV, Tedeschi A, Polloni I, et al. Prothrombotic state and impaired fibrinolysis in bullous pemphigoid, the most frequent autoimmune blistering disease. *Clin Exp Immunol* 2013;171:76-81.
- Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, et al. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:569-73.
- Magerl M, Staubach P, Altrichter S, et al. Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:665-6.
- Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:567-73 e1.
- Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
- Khan S, Deacock S. Expanding indications of omalizumab therapy in the absence of specific IgE. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39:189.
- Holgate S, Smith N, Massanari M, et al. Effects of omalizumab on markers of inflammation in patients with allergic asthma. *Allergy* 2009;64:1728-36.
- El-Qutob D. Off-Label Uses of Omalizumab. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;50:84-96.
- Dimson OG, Giudice GJ, Fu CL, et al. Identification of a potential effector function for IgE autoantibodies in the organ-specific autoimmune disease bullous pemphigoid. *The Journal of investigative dermatology* 2003;120:784-8.
- Fairley JA, Burnett CT, Fu CL, et al. A pathogenic role for IgE in autoimmunity: bullous pemphigoid IgE reproduces the early phase of lesion development in human skin grafted to nu/nu mice. *The Journal of investigative dermatology* 2007;127:2605-11.
- Messingham KA, Noe MH, Chapman MA, et al. A novel ELISA reveals high frequencies of BP180-specific IgE production in bullous pemphigoid. *J Immunol Methods* 2009;346:18-25.
- Yu KK, Crew AB, Messingham KA, et al. Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:468-74.
- Balakirski G, Alkhateeb A, Merk HF, et al. Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab as corticosteroid-sparing agent: report of two cases and review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1778-82.
- London VA, Kim GH, Fairley JA, et al. Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *Arch Dermatol* 2012;148:1241-3.
- Kaplan AP, Gimenez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2017;72:519-33.
- Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, et al. D-Dimer Plasma Levels Parallel the Clinical Response to Omalizumab in Patients with Severe Chronic Spontaneous Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;172:40-4.
- Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, et al. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy* 2018;73:705-12.
- Cugno M, Tedeschi A, Asero R, et al. Skin autoimmunity and blood coagulation. *Autoimmunity* 2010;43:189-94.
- Tedeschi A, Asero R, Marzano AV, et al. Plasma levels and skin-eosinophil-expression of vascular endothelial growth factor in patients with chronic urticaria. *Allergy* 2009;64:1616-22.
- Asero R, Riboldi P, Tedeschi A, et al. Chronic urticaria: a disease at a crossroad between autoimmunity and coagulation. *Autoimmun Rev* 2007;7:71-6.
- Asero R, Tedeschi A, Marzano AV, et al. Chronic urticaria: a focus on pathogenesis. *F1000Res* 2017;6:1095.
- Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, et al. Elevated baseline D-dimer plasma levels are associated with a prompt response to omalizumab in patients with severe CSU. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1740-2.
- Straesser MD, Oliver E, Palacios T, et al. Serum IgE as an immunological marker to predict response to omalizumab treatment in symptomatic chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1386-8.e1.
- Yalcin AD. An overview of the effects of anti-IgE therapies. *Med Sci Monit* 2014;20:1691-9.



© Satya Wydyia
Yenny

Comparison of the Use of 5% Methimazole Cream with 4% Kojic Acid in Melasma Treatment

Melazma Tedavisinde %4 Kojik Asit ile %5 Metimazol Krem Kullanımının Karşılaştırılması

Abstract

Objective: This research aims to assess the effectiveness, patient satisfaction, and adverse effects of non-hydroquinone therapy with 5% methimazole cream compared to those using 4% kojic acid in the treatment of melasma.

Methods: A single-blind study of 45 patients with melasma, right-and left-sided treatment was performed by comparing with 5% methimazole cream and night time 4% kojic acid in random order. Sun protection factor 30 sunscreen was used in the morning and afternoon. The evaluation was carried out every 2 weeks by assessing the Melasma Area and Severity Index (MASI), mexameter score, patient satisfaction and adverse effects.

Results: Decreases in MASI score and pigment amount were higher by using 5% methimazole cream than 4% kojic acid. Patient satisfaction, concerning the use of 5% methimazole cream was higher than with 4% kojic acid. Adverse effects were mostly found with the use of 5% methimazole cream.

Conclusion: A comparison of the MASI score, pigment amount and patient satisfaction scales showed that 5% methimazole cream was superior to 4% kojic acid. Five percent methimazole cream can be used as an alternative therapy in the treatment of melasma.

Keywords: Alternative, kojic acid, melasma, Melasma Area and Severity Index, methimazole cream, therapy

Öz

Amaç: Bu araştırma, melazmanın tedavisinde %4'lük kojik asit kullananlarla karşılaştırıldığında, hidrokinon olmayan tedavinin, %5'lik metamazol krem ile etkililiğini, hasta memnuniyetini ve yan etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Yöntemler: Melazma tanısı almış 45 hastanın tek kör bir çalışması, sağ ve sol taraflı tedaviyi %5 metamazol kremi ve %4 gece kojik asit ile rastgele sırayla karşılaştırarak yapıldı. Sabah ve öğleden sonra 30 faktörlü güneş koruyucu kullanıldı. Değerlendirme Melazma Alanı ve Şiddet İndeksi (MASI), meksametre skoru, hasta memnuniyeti ve yan etkileri değerlendirilerek 2 haftada bir yapıldı.

Bulgular: MASI skorunda ve pigment miktarındaki azalmalar %5 metimazol kremi kullanılarak kojik asit %4'ten daha yüksek bulunmuştur. %5 metimazol kremi kullanımı ile ilgili hasta memnuniyeti %4 kojik asitten daha yüksekti. Yan etkiler çoğunlukla metimazol %5 krem kullanımı ile bulunmuştur.

Sonuç: MASI skorunun, pigment miktarının ve hasta memnuniyeti ölçeklerinin karşılaştırılması %5 metimazol kreminin %4 kojik asitten daha üstün olduğunu göstermiştir. Melazma tedavisinde %5 metimazol kremi alternatif tedavi olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Alternatif, kojik asit, melazma, Melazma Alanı ve Şiddet İndeksi, metimazol krem, tedavi

Andalas University Faculty
of Medicine, Department of
Dermatology, Padang,
West Sumatra, Indonesia

Correspondence/ Yazışma Adresi:

Satya Wydyia Yenny, Andalas
University Faculty of Medicine,
Department of Dermatology,
Padang, West Sumatra, Indonesia
Phone: +6275131746
E-mail: satyawidyayenny@med.
unand.ac.id
ORCID-ID:
orcid.org/0000-0001-6270-7237
Submitted/Geliş Tarihi: 16.03.2018
Accepted/Kabul Tarihi: 02.07.2018

Introduction

Melasma is a skin disorder that is difficult to treat using the existing modalities, even when patients have already avoided the risk factors triggering its occurrence (by using sunscreen and avoiding sun exposure) (1). Melasma is a skin lesion-forming cosmetic dermatology condition that affects the patient's quality of life, both psychosocially and emotionally (2). The current therapies for melasma include sunscreens, depigmenting agents, chemical peels, and the use of lasers. However, to date, there is no substance that is effective in melasma therapy. The ideal treatment should have a strong, fast, and permanent effect, and it should not trigger adverse effects (3,4).

Hydroquinone is a topical therapy accepted by the Food and Drug Administration and is effective as a melasma therapy; however, it has several adverse effects, including contact dermatitis, post-inflammatory hyperpigmentation, leukoderma, and exogenous ochronosis. The latter consists of a skin change to a bluish to blackish state with permanent characteristics (5).

Non-hydroquinone therapy, such as topical retinoids, azelaic acid, kojic acid, arbutin, and mequinol, is widely used for melasma (6). Kojic acid was mentioned in some studies as more suitable than hydroquinone. Kojic acid is considered to have a high sensitizing potential (6,7). Gavin et al. (8) reported the incidence of pigmented contact dermatitis caused by kojic acid. Draelos (9) mentioned a mutagenic effect in cell culture. In addition, some researchers have reported adverse effects of kojic acid use, such as heat and redness, which usually occur early in treatment. Based on research findings concerning the adverse effects of the use of kojic acid, it is still necessary to seek other non-hydroquinone therapies.

One of the relatively recent topical therapies used to treat melasma is 5% thiamazole (methimazole, 1-methyl-2-mercaptoimidazole), a thionamide-class antithyroid drug that works by inhibiting peroxidase in the process of melanogenesis (10). The present research aims to compare the effectiveness, patient satisfaction, and adverse effects of non-hydroquinone therapy with 5% methimazole cream and 4% kojic acid in treating melasma, used as an alternative to hydroquinone use.

Methods

This was a single-blind study comparing left- and right-sided face treatment in a randomized fashion (randomized right-left comparison study). The research was randomized to 45 nurses at Dr. M. Djamil Central Public Hospital, Padang from April 2016 to April 2017. The Committee of the Research Ethics of the Faculty of Medicine, Andalas University, with regards of the protection of human rights and welfare in medical/health research, has carefully reviewed and approved the research protocol of this study with number 034/KEP/FK/2016.

The inclusion criteria were the following: women aged >18 years, suffering from melasma, working indoors from 09.00 to 15.00, and signed an informed consent form. The informed

consent stated that the patients have got an explanation and realized the purpose, benefits, and risks which will be happened voluntarily and without being force. Exclusion criteria included pregnancy or lactation, use of hormonal contraceptives for <3 years, a history of hypersensitivity to thiamazole and kojic acid, and a history of topical/systemic melasma treatment (less than 3 months).

At the first visit, review of the patient's history and basic clinical assessment was conducted by the investigator, including a clinical examination of the degree of melasma based on the Melasma Area and Severity Index (MASI) (light, moderate/severe), Mexameter index examination on both sides of the concern things related to patients' identity, the duration of melasma, the probable cause of melasma, the site of melasma, frequently used cosmetics, history of previous melasma treatment, family history of melasma, hobbies, contraceptives used, hormone replacement therapy, history of thyroid abnormalities, and use of sunscreen. The examination of melasma lesions included the clinical pattern and light weight of melasma. The melasma clinical pattern was divided into three types (nominal scale): centrophasal type (cheeks, forehead, upper lip/nose, nose, and chin), malar type (cheeks and nose), and mandibular type (mandibular area). The light weight assessment of melasma was conducted by MASI, assessed by location, color/darkness, and homogeneity. The assessed sites were the forehead area (F=forehead), right malar (MR=malar right), left malar (ML=malar left), and chin (C=chin) representing 30%, 30%, 30%, and 10% of the face.

The percentage of total area involvement (A) in each of the four areas was evaluated on a scale of 0-6 (0=no involvement, 1=1%-9%, 2=10%-29%, 3=30%-49%, 4=50%-69%, 5=70%-89%, 6=90%-100%). Darkness (D) of melasma was compared to that of the surrounding normal skin, and homogeneity (H) of hyperpigmentation was measured on a scale of 0-4 (0=none, 1=vague, 2=mild, 3=real, 4=very dark). The MASI score was then calculated for each half of the face using the following equation: $0.15 (DF + HF) - AF + 0.15 (DMR + HMR) AMR + 0.15 (DML + HML) AML + 0.05 (DC + HC) AC$. Results were also documented photographically.

Each participant received a 5% methimazole cream (right cheek) and 4% kojic acid (left cheek) and sunscreen. The medicine was applied once daily at night on different faces, while sunscreen was used in the morning and in the afternoon. Participants were asked to note the side effects that arose and were given a control card containing the schedule of the next visit with an interval of 2 weeks between visits. The patient control was performed every 2 weeks during the 12-week study period, by recording the MASI value, the Mexameter index, adverse side effects, and the patient's satisfaction scale score. Patient global assessment scores, which were an assessment given by patients to their skin disorders, were divided into three categories, namely 0, completely clear, no evidence of hyperpigmentation; 1, only minor visual evidence of hyperpigmentation; and 2, significant evidence of hyperpigmentation.

At the end of the study, clinical evaluations were conducted, pigment count was examined, and results were documented photographically. At each visit, all adverse effects due to treatment were recorded, namely erythema, itching, burning, or peeling skin.

Results

The mean (range) age of patients suffering from melasma was 48.7 (45-64) years, most of whom suffered from the malar pattern with mixed-type melasma (75.5%).

Figure 1 shows that on the first visit (H0), there was no difference between the left and right face MASI scores of 11.7 and 11.9, respectively. From H0 to H4, there was no difference in MASI score on either side of the face. From H4 to H12, there was a slightly greater decrease in the MASI score on the side of the face with 5% methimazole cream compared with kojic acid, showing that the use of 5% methimazole cream gave slightly better results than 4% kojic acid.

Table 1 shows the difference in MASI reduction with the use of 5% methimazole cream and 4% kojic acid. It was found that 5% methimazole cream outperformed 4% kojic acid; however, there was no significant difference between treatments (p=0.299).

Table 2 shows the difference in pigment reduction with the use of 5% methimazole cream and 4% kojic acid; however, it was not statistically significant (p=0.755).

Figure 2 shows patient satisfaction with the use of 5% methimazole cream compared with 4% kojic acid. There was no patient who gave a satisfaction scale score 0, stating "completely clear, no evidence of hyperpigmentation". The number of patients who gave a satisfaction scale score of 1, stating "there is only minor visual evidence of hyperpigmentation", was found to be higher with 5% methimazole cream than with 4% kojic acid. Next, the number who gave a satisfaction scale score of 2, stating "significant evidence of hyperpigmentation", was found to be higher with 4% kojic acid than with 5% methimazole cream.

The following adverse effects were found: nine of the patients treated with 5% methimazole cream experienced redness, burning, and itching. Similarly, adverse effects were

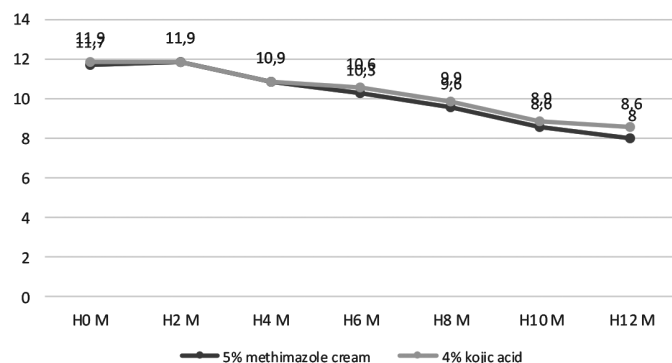


Figure 1. Diagram of right and left facial Melasma Area and Severity Index changes at each visit

also experienced by five patients treated with 4% kojic acid. Adverse effects were felt for longer by those treated with 4% kojic acid cream than by those treated with 5% methimazole cream.

Discussion

The use of 5% methimazole cream for melasma therapy has been researched previously. Malek et al. (10) reported a study on the use of 5% methimazole cream on two melasma patients who were hydroquinone resistant. The study was carried out for 8 weeks and found good results: there was a decrease in MASI score, and overall patient satisfaction with therapy was good (10). However, there has been no research reports comparing the use of 5% methimazole cream with other therapies.

The present research showed that after 12 weeks of treatment with 5% methimazole cream and 4% kojic acid, there was little difference in the MASI score, the amount of pigment,

Table 1. Difference in the reduction in Melasma Area and Severity Index on the right and left sides of the face

Treatment	n	Average difference in Melasma Area and Severity Index from H0 to H12	p value
5% methimazole cream	45	3.7+2.4	0.299
4% kojic acid	45	3.2+1.9	

Table 2. The difference in pigment reduction by the index of Mexameter on the right and left sides of the face

Treatment	n	Average difference in pigmentation from H0 to H12	p value
5% methimazole cream	45	7.12+4.1	0.755
4% kojic acid	45	7.5+4.2	

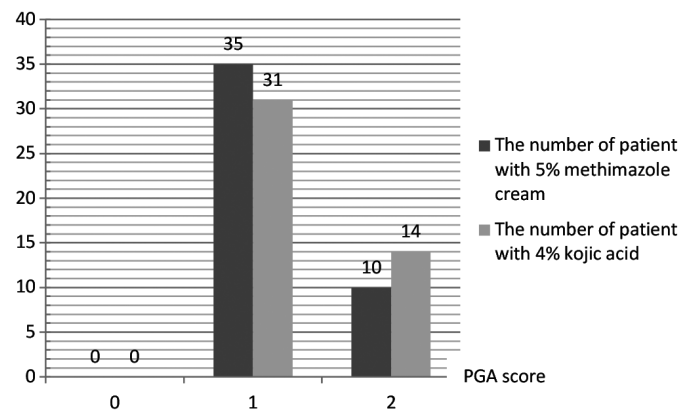


Figure 2. Comparison of patient global assessment score with the use of 5% methimazole cream and 4% kojic acid after the study

PGA: Patient global assessment

and patient satisfaction. This research evaluated the MASI score and the amount of pigment every 2 weeks. Figure 1 shows the ratio of the decrease in the MASI found on the right and left cheeks every 2 weeks during the research. A decrease in the MASI score can be seen on the left and right cheeks. At the end of the study (12 weeks), there was a decrease of 8.0 in the MASI score on the right side of the face 8.6 on the left side of the face. Therefore, the use of 5% methimazole cream gave almost the same result as 4% kojic acid. This corresponds to a change in the amount of pigment ascertained with the Mexameter index, which found no significant difference in the reduction in the amount of pigment between the two treatments (Table 1).

The difference in MASI score reduction and the amount of pigment was not significant because the mechanism of action of both topical drugs affects the process of melanogenesis, in the same way, that is, by inhibiting the activity of tyrosinase. There was little difference in the results because to inhibit the activity of tyrosinase, kojic acid chelates the Cu found associated with the tyrosinase enzyme, so the enzyme becomes inactive (7). Meanwhile, methimazole is an antithyroid drug of the thionamide class that works by inhibiting peroxidase (10,11).

Patient satisfaction scale scores after the study were found to be various in comparison. According to the number of patients reporting a satisfaction scale score of 1, more patients were satisfied with the use of 5% methimazole cream than 4% kojic acid, although the difference was not statistically significant. In contrast, according to those who reported a satisfaction scale score of 2, patients were more satisfied being treated with 4% kojic acid cream than with 5% methimazole cream. At the end of the study, no patients reported a satisfaction scale score of 0 with either of the creams used. These results may be due to different types of melasma suffered by patients, as most of the patients were suffering from mixed-type melasma (epidermal and dermal). Dermal type melasma is less responsive to conventional therapy; therefore, it requires other therapeutic modalities, such as chemical peeling and lasers. In addition, the dermal type requires a longer treatment time, and this study was conducted for only 12 weeks.

The adverse effects found with the use of 5% methimazole cream and 4% kojic acid were almost the same: patients experienced redness, burning sensations, and itching. The adverse effects with the use of 5% methimazole cream were felt especially in the first 2 weeks of the study, subsequently diminished, and then disappeared. With kojic acid cream treatment, these adverse effects were felt for long. The results are consistent with research conducted by Kasraee et al. (11) on the safety of topical methimazole as a melasma therapy. In that study, adverse effects with the use of topical methimazole, characterized by a burning sensation and redness, were reported (11). Malek et al. (10) reported successful topical methimazole treatment in two hydroquinone-resistant melasma patients who also experienced adverse effects, namely a burning sensation and redness. Research by Sardesai et al. (12) investigating 17

melasma patients found side effects of kojic acid in 14% of melasma patients, characterized by redness and a burning sensation. Gajjala et al. (13) also reported adverse effects of kojic acid characterized by redness, a burning sensation, and itching in 26% of melasma patients.

Study Limitations

This study's main limitation is that dermal type melasma is less responsive to conventional therapy; therefore, it requires other therapeutic modalities, such as chemical peeling and lasers. In addition, the dermal type requires a longer treatment time.

Conclusion

A comparison of MASI scores, the amount of pigment, and patient satisfaction scales indicated that 5% methimazole cream was superior to 4% kojic acid, although the difference was not statistically significant. In conclusion, 5% methimazole cream can be used as an alternative melasma therapy.

Ethics

Ethics Committee Approval: The Committee of the Research Ethics of the Faculty of Medicine, Andalas University with regards of the protection of human rights and welfare in medical/health research, has carefully reviewed and approved the research protocol of this study with number 034/KEP/FK/2016.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients/parents of the patients who participated in this study.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Financial Disclosure: This research is funded by Research and Technology Ministry through DIPA Funding Andalas University 2016 with number 9112/UN.16.2/KP/2016 (contract number: 123/BBPT/PMP/FK-Unand-2016 Dipa-042.01.2.400928/2016).

References

1. Lapeere H, Boone B, Schepper SD, et al. Hypomelanoses and hypomelanosis. In: Goldsmith LA, Katz SJ, Gilchrist BA, et al. eds. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine, 8th ed, vol 1. New York. Mc Graw Hill/ 2012.
2. Ali R, Aman S, Nadeem M, et al. Quality of life in patients with melasma. J Pak Assoc Dermatol 2013;23:143-8.
3. Shankar KDSR, Somani VK, Kohli M, et al. A cross-sectional, multicentric clinico-epidemiological study of melasma in India. Dermatol Ther 2014;3:71-81.
4. Oluwatobi A, Goddec O, Elbuluk N. Melasma: An up-to-date comprehensive review. Dermatol Ther 2017;7:305-18.
5. Osman HM, Shayoub ME, Ahmed ME, et al. Assessment of using cosmetics containing hydroquinone among Sudanese women. JCDSA 2015;5:73-7.
6. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: A comprehensive update part I. J Am Acad Dermatol 2011;65:689-97.
7. Shankar K, Godse K, Aurangabadkar S. Evidence-based treatment for melasma: Expert opinion and a review. Dermatol Ther 2014;4:165-86.
8. Gavin JG, Vilas DG, Redondo VF, et al. Pigmented contact dermatitis due to kojic acid. Contact Dermatitis 2010;63-4.
9. Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. Dermatol Ther 2007;20:308-13.
10. Malek J, Chadraoi A, Nikolic D, et al. Hydroquinone-resistant melasma using topical methimazole. Dermatol Ther 2013;26:69-72.

11. Kasraee B, Ardekani GH, Handjani F, et al. Safety of topical methimazole for the treatment of melasma. *Skin Pharmacol Physiol* 2008;21:300-5.
12. Sardesai VR, Kolte JN, Srinivas BN. A clinical study of melasma and a comparison of the therapeutic effect of certain currently available topical modalities for its treatment. *Indian J Dermatol* 2013;58:1-6.
13. Gajjala S, Ali SY, Chowdary N, et al. The comparative study of hydroquinone and kojic acid in the treatment of melasma in Shadan Institute of Medical Science Teaching Hospital and Research Centre, Himayathsagar road, Hyderabad (Telangana State). *IOSR-JDMS* 2016;15:1-5.



ID Işıl Bulur,
 ID Hilal Kaya
 Erdoğan*,
 ID Semra
 Yiğitaslan**,
 ID Olga Meltem
 Akay***,
 ID Zeynep Nurhan
 Saraçoğlu*

Evaluation of the Relationship Between T Regulatory Cells and Vitamin D Levels in Chronic Spontaneous Urticaria

Kronik Spontan Ürtikerde T Regülatuvar Hücre Düzeyi ve D Vitamini Düzeyi İlişkisinin Değerlendirilmesi

Abstract

Objective: T regulatory (Treg) cells play a role in autoimmunity and vitamin D is one of the factors involved in regulation of Treg cells. In this study, it is aimed to evaluate the relationship between Treg cells and disease-related parameters and serum vitamin D levels in chronic spontaneous urticaria (CSU) patients.

Methods: The percentage of Treg cells were evaluated by flow cytometric analysis and serum 25 hydroxy vitamin D (25(OH)Vit D) levels were determined by commercial available ELISA kit.

Results: Thirty eight CSU patients and 30 healthy controls were included in the study. The percentage of CD4⁺CD25⁺ and CD4⁺FOXP3⁺ T cells in the patient group were found lower than in the control group (p=0.018, p=0.000). No difference was detected between groups in terms of the percentage of CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ T cells and the 25(OH) Vit D levels (p=0.192, p=0.218). There was no significant relationship between disease duration, weekly urticaria activity score, autologous serum skin test (ASST), serum 25(OH) Vit D levels and the percentage of Treg cells in CSU patients.

Conclusion: The percentage of CD4⁺CD25⁺ and CD4⁺FOXP3⁺ T cells in CSU patients were observed to be lower than control group independent from the serum 25(OH)Vit D levels, ASST positivity, disease duration and severity. This result suggests that Treg cells are one of the factors involved in the pathogenesis of CSU.

Keywords: Chronic spontaneous urticaria, T regulatory cells, vitamin D, urticaria activity score, autologous serum skin test, autoimmunity

Öz

Amaç: T regülatuvar (Treg) hücreler otoimmünitede rol alır ve D vitamini Treg hücre regülasyonunda rol alan faktörlerden biridir. Bu çalışmada kronik spontan ürtiker (KSÜ) hastalarında Treg hücreleri ile hastalık ilişkili parametrelerin ve serum vitamin D düzeyi ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Treg hücrelerinin yüzdeleri flow sitometrik analiz ile serum 25 hidroksi vitamin D (25(OH)Vit D) düzeyi ise ticari hazır ELISA kiti ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 38 KSÜ ve 30 sağlıklı kontrol dahil edildi. CD4⁺CD25⁺ ve CD4⁺FOXP3⁺ T hücre yüzdesi hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük düzeyde bulundu (p=0,018, p=0,000). CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ T hücre yüzdesi ve serum 25(OH)Vit D düzeyi açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı (p=0,192, p=0,218). KSÜ hastalarında hastalık süresi, haftalık ürtiker aktivite skoru, otolog serum deri testi (OSDT) ve serum 25(OH)Vit D düzeyi ile Treg hücre yüzdesi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p>0,05).

Sonuç: Çalışmamızda KSÜ hastalarında CD4⁺CD25⁺ ve CD4⁺FOXP3⁺ T hücrelerinin serum 25(OH)Vit D, OSDT pozitifliği, hastalık süre ve şiddetinden bağımsız olarak kontrol grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi. Bu sonuç Treg hücrelerinin KSÜ patogenezinde yer alan faktörlerden biri olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik spontan ürtiker, regülatuvar T hücreleri, D vitamini, Ürtiker Aktivite Skoru, otolog serum deri testi, otoimmünite

Maltepe University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Istanbul, Turkey

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

** Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Eskişehir, Turkey

***Koç University Faculty of Medicine, Department of Hematology, Istanbul, Turkey

Correspondence/ Yazışma Adresi:

Işıl Bulur, Maltepe University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Istanbul, Turkey
 Phone: +90 532 647 75 04
 E-mail: isilbulur@yahoo.com
 ORCID-ID:
 orcid.org/0000-0002-6041-3806
 Submitted/Geliş Tarihi: 26.05.2018
 Accepted/Kabul Tarihi: 05.08.2018

©Copyright 2018 by Turkish Society of Dermatology

Turkish Journal of Dermatology published by Galenos Publishing House.

Introduction

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is used to describe urticaria persists longer than 6 weeks by excluding the inducible chronic urticaria according to the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)/the Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN)/the European Dermatology Forum (EDF)/World Allergy Organization (WAO) guideline (1). CSU can be associated with autoimmune disorders and antibodies against high-affinity immunoglobulin E (IgE) receptor and IgE can be found in CSU patients (2,3). The role of tissue T cells in chronic urticaria pathogenesis has been investigated and CD4⁺ T cells is thought to play important role in the pathogenesis of the disease (4,5).

T regulatory (Treg) cells are one of the T cell subtypes playing a role in immune tolerance and the inflammatory response against self-antigens and are co-expressed as CD4, CD25 and FOXP3 (6,8). Treg cells are classified as CD4⁺CD25⁺, CD4⁺FOXP3⁺ and CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ (9). Treg cells have been reported to have lower percentages in the blood or defective function in allergic, autoimmune disorders and also chronic urticaria (10-15).

Vitamin D is considered to be an immune modulatory molecule and low vitamin D levels have been reported in autoimmune disorders (16). Vitamin D has been shown to inhibit T cell proliferation and regulate Treg cells differentiation and activation (17-19).

We aimed to evaluate the relationship between Treg cells and disease-related parameters and the vitamin D levels in CSU patients in this study.

Methods

A total of 38 CSU patients and 30 healthy volunteers were included in the study. All patients and volunteers were involved to the study after having received informed consent. This study was approved by Eskişehir Osmangazi University Clinical Research Ethics Committee (approval number: 04-2016). In accordance with the EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline, patients diagnosed with CSU were included in the study (1). Subjects who were pregnant or lactating, were suffering from or treated for liver or kidney dysfunction, those with a history of systemic inflammatory disease, who had received systemic immunosuppression treatment within the past month, or with an accompanying dermatologic disease other than CSU were excluded. The demographic information of the patients and disease-related parameters; duration of urticaria, autologous serum skin test (ASST) positivity and weekly urticaria activity score (UAS7) were evaluated.

The Evaluation of Urticaria Activity Score

UAS was used to evaluate the disease activity in CSU patients. The number of raised plaques (0, none; 1, <10 plaques; 2, 10-50 plaques; 3, >50 plaques) and pruritus severity (0=no pruritus; 1=mild; 2=moderate; 3=severe) were scored. The UAS score was determined as the weekly UAS7 between 0 and 42 points (1).

Evaluation of Autologous Serum Skin Test

ASST evaluation was performed according to EAACI/GA²LEN/EDF/WAO (1). The result was accepted as positive if the diameter of the erythematous papule response to autologous serum was 1.5 mm or more larger than the response to physiological saline.

Collection of Blood Samples

Serum blood samples were collected between October and April, considering the effect of ultraviolet radiation on the vitamin D level. A total of 5 mL of venous blood was collected from the patients and controls. Two mL was placed in a tube containing tri-potassium ethylenediaminetetra-acetic acid for flow cytometric analysis. The other 3 mL was collected in a plain tube, centrifuged, and stored at -80 °C until it was used for assessment of vitamin D. The serum 25 hydroxy vitamin D (25(OH)Vit D) levels were assessed with a commercial ELISA kit.

Flow Cytometric Analysis

Cell surface markers on peripheral mononuclear cells were evaluated with CD4-peridinin-chlorophyll proteins (eBioscience) and CD25-fluorescein isothiocyanate (BD Bioscience: San Jose, California, USA) surface antigens. We then added 100 µL blood with the cell content adjusted to 1x10⁶. Incubation for 15-20 min at room temperature followed. The next step was a 10 min incubation with 2 cc of erythrocyte lysing solution at room temperature. The solution was then centrifuged at 1.800 rpm for 5 min. The supernatant was removed and washed with phosphate buffer saline (PBS). The pellet was vortexed after adding 1 mL freshly prepared fixation/permeabilization solution and kept in the dark for 30-60 min at 4 °C. It was then washed twice with 2 mL permeabilization solution. The supernatant was again removed and 20 µL (FOXP3) phycoerythrin (eBioscience) was added after keeping the solution in the dark at °C for 30 min. Permeabilization solution at a volume of 2 mL was then used to wash 2 times. The supernatant was taken for resuspension with PBS. We then counted 25.000-30.000 cells with FACSCalibur flow cytometry. Only the CD4⁺ helper T cells were gated for the analysis (Figure 1).

Statistical Analysis

The IBM SPSS Statistics 21.0 software program was used for data analysis. Continuous data are presented as mean ± standard deviation. Categorical data are presented as percentages (%). The Shapiro-Wilk test was used to analyze the compliance of the data with a normal distribution. The Mann-Whitney U test was used in the comparison of the groups not complying with a normal distribution. The presence of correlation between the data was evaluated with the Spearman correlation test. P<0.05 was accepted as the criterion for statistical significance.

Results

We included a total of 38 CSU (29 females, 9 males) patients and 30 healthy controls (21 females, 9 males) in the study.

The mean age was 43.7 ± 15.1 years in the CSU patient group and 46.2 ± 10.1 years in the control group. No significant difference was found between the patient and the control groups in terms of gender and mean age ($p=0.558$, $p=0.528$). The mean disease duration in CSU patients was 28.1 ± 38.5 (2-180) months. This duration was ≤ 1 year in 24 (63.1%), 1- ≤ 5 years in 11 (28.9%), 5- ≤ 10 years in 2 (0.05%) patients and longer than 10 years in 1 (0.03%) patient. Mean UAS7 of the CSU patients was 28.7 ± 8.1 . ASST was negative in 16 (42.1%) and positive in 22 (57.9%) of the patients. The percentage of CD4+CD25+ T cells was 4.1 ± 2.8 in the CSU patients and 5.4 ± 1.9 in the control group. The percentage of CD4+CD25+ T cells in the patient group was statistically significantly lower than in the control group ($p=0.018$). The percentage of CD4+FOXP3+ T cells was 2.6 ± 1.8 in the CSU patients and 4.2 ± 2.0 in the control group. The percentage of CD4+FOXP3+ T cell in the patient group was statistically significantly lower than in the control group ($p=0.000$). The percentage of CD4+CD25+FOXP3+ T cells was 1.9 ± 1.6 in the CSU patients and 1.9 ± 1.0 in the control group. The percentage of CD4+CD25+FOXP3+ T cells was found to be similar in both groups ($p=0.192$). The serum 25(OH)Vit D levels were 11.2 ± 2.5 ng/mL in the patient group and 11.7 ± 4.6 ng/mL in the control group. The serum 25(OH)Vit D levels were found statistically similar in the patient and control groups ($p=0.218$). The demographic and clinical characteristics of the patients and control groups were presented in Table 1.

No significant relationship was found between the percentages of CD4+CD25+, CD4+FOXP3+, CD4+CD25+FOXP3+ T cells and duration of disease, UAS7, ASST and serum 25(OH)Vit D levels ($p>0.05$; Table 2).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patient and control groups

	Patient n=38	Control n=30	P
Gender (Female/male)	29/9	21/9	0.558
Age (year)	44 (17-72) 43.7 ± 15.1	50 (25-66) 46.2 ± 10.1	0.528
Disease duration (month)	12 (2-180) 28.1 ± 38.5	-	-
UAS7	28.7 ± 8.1	-	-
ASST			
Negative	16 (42.1%)	-	-
Positive	22 (57.9%)	-	-
CD4+CD25+ T cells (%)	4.1 ± 2.8	5.4 ± 1.9	0.018
CD4+FOXP3+ T cells (%)	2.6 ± 1.8	4.2 ± 2.0	0.000
CD4+CD25+FOXP3+ T cells (%)	1.9 ± 1.6	1.9 ± 1.0	0.192
25(OH)Vit D ng/mL	11.2 ± 2.5	11.7 ± 4.6	0.218

ASST: Autologous serum skin test, UAS7: Weekly urticaria activity score, 25(OH)Vit D: 25 hydroxy vitamin D

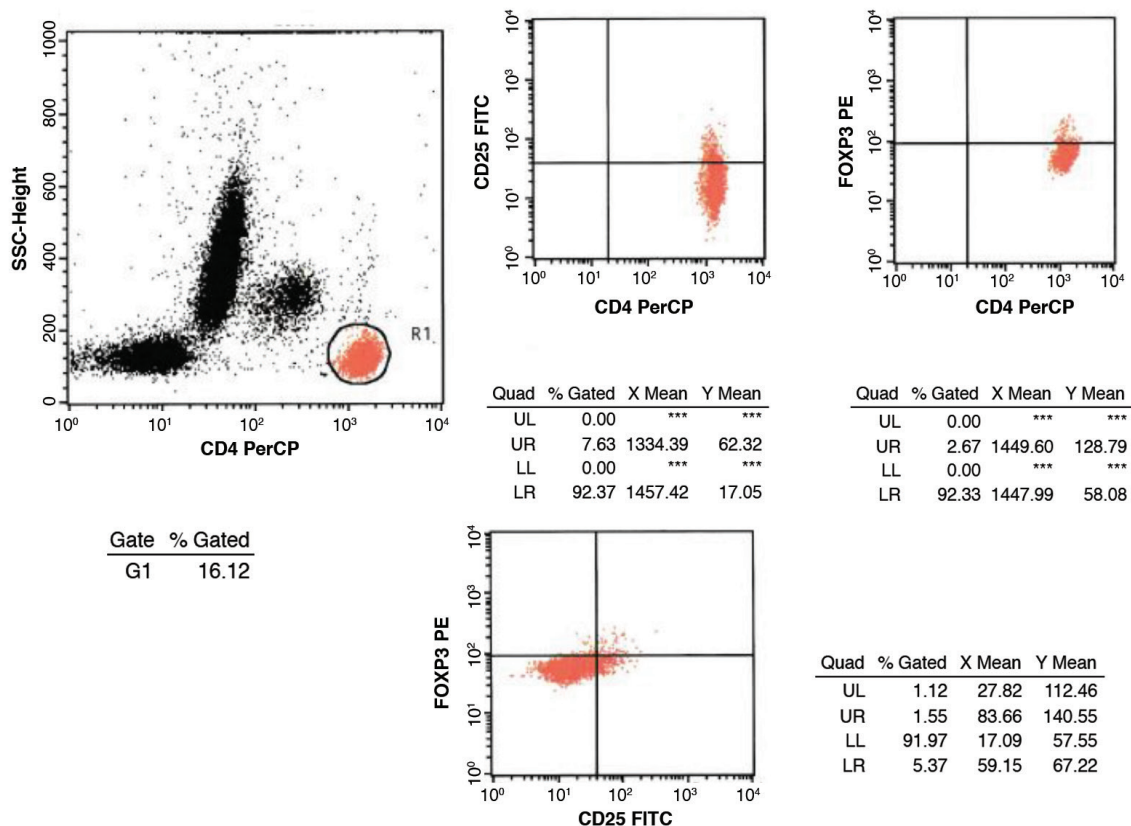


Figure 1. Flow cytometric analysis of T regulatory cells

Table 2. The evaluation of relationship between T regulatory cells subgroups and autologous serum skin test, disease duration, weekly urticaria activity score and 25 hydroxy vitamin D

	CD4 ⁺ CD25 ⁺ (%) r/p	CD4 ⁺ FOXP3 ⁺ (%) r/p	CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ (%) r/p
Disease duration (months)	0.184/0.270	0.020/0.544	-0.148/0.375
UAS7	0.087/0.603	0.147/0.380	0.106/0.527
ASST	-0.114/0.495	0.093/0.581	-0.015/0.738
25(OH)Vit D ng/mL	0.068/0.685	0.035/0.833	0.260/0.116

ASST: Autologous serum skin test, UAS7: Weekly urticaria activity score summed over 7 days, 25(OH)Vit D: 25 hydroxy vitamin D

Discussion

Although autoimmunity is thought to play a role in more than one third of the urticaria patients, the immunopathogenesis regarding the disease has not yet been clarified. Treg cells are classified as CD4⁺CD25⁺, CD4⁺FOXP3⁺ and CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺, and FOXP3 is essential for Treg cells function (9). Although they play an important role in the development of immunotolerance by suppressing the inflammatory response developing against self-antigens, the exact role of Treg cells' subtypes is not known. Autoimmune disorders develop with a disturbance in the control of self-reactive T lymphocytes (20,21). CD4⁺CD25⁺ Treg cells suppress the functions of various types of hematopoietic cells in the peripheral blood and they are highly specific for the suppression of effector T cells. Treg cells therefore play an important role in immune homeostasis and are protective against autoimmunity development (19,20). Low number of or defective Treg cells have been reported to play a role in the development of autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, type 1 diabetes, multiple sclerosis and also myasthenia gravis (19,22).

There are a limited number of publications reporting that Treg cells are low or have defective function in chronic urticaria. Sun et al. (11) classified chronic urticaria as a chronic idiopathic urticaria (CIU) and chronic autoimmune urticaria (CAU) by using basophil histamine release in their study where they evaluated Treg cells levels. They found lower CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ regulatory T cells and FOXP3 levels in CAU patients than in the control and CIU groups, while the FOXP3 expression levels were similar in the CIU patients and the healthy group (11). They suggested that the reduced number of CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ regulatory T cells in CAU patients may result from the migration of these lymphocytes to the inflammation on urticaria plaque (11). On the other hand, they also emphasized that FOXP3 reduction may be related to autoimmunity in chronic urticaria (11). Chen et al. (12) found high level of CD4⁺CD25⁺ T cell percentage and observed a decrease in CD4⁺CD25⁺ and CD4⁺CD25⁻ cytokine release in chronic urticaria patients. They indicated that Treg cells have defective function in chronic urticaria patients (12). Arshi et al. (13) found significantly lower CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ T cell levels in chronic urticaria patients than the control group while the serum interleukin (IL)-10, transforming growth

factor- β , and IL-17 levels were similar in the two groups. These findings suggest that reduced number of Treg cells or its defective functions related to autoimmune nature of CSU.

Similar to the studies in the literature, we found lower percentages of CD4⁺CD25⁺ and CD4⁺FOXP3⁺ Treg cells in CSU patients than the healthy controls, while no difference was found in terms of the percentage of CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Treg cells.

One of the immunomodulatory effects of vitamin D is to inhibit the T helper (Th)1 and Th17 response and induce the Treg cells response. Low vitamin D levels lead to increase in the pro-inflammatory cytokine levels and imbalance in the Treg cell levels (18,19,23,24). The serum vitamin D levels have been reported to be lower in chronic urticaria patients than in healthy controls (25-28). Besides, it is reported that the replacement vitamin D reduces the symptoms and improve quality of life in patients with chronic urticaria (29). To date, the relationship between vitamin D levels and Treg cells levels have not been reported in chronic urticaria patients. In our study, 25(OH)Vit D levels were found to be similar in both groups and no relationship was found between Treg cell groups and serum 25(OH)Vit D levels. These results indicate that the Treg cells levels decreases independently from the vitamin D levels in CSU patients.

ASST is a clinical test for *in vivo* detection of functional circulating autoantibodies in chronic urticaria. The positivity of ASST level supports immunologic pathogenesis in CSU patients. Although there are publications showing that 25(OH)Vit D levels are lower in ASST-positive urticaria patients, some studies report that 25(OH)Vit D levels have no difference between ASST positive and negative groups (25-28). In our study, no difference was found between Treg cell subtypes and ASST positive and negative patient groups. The studies conducted on this subject have not reported a relationship between disease activity and disease duration and Treg cells. In this study there was no relationship between the percentages of Treg cells and duration of the disease and UAS7. This result indicates that Treg cells have a contribution to disease pathogenesis independent from the disease severity and duration.

Study Limitations

The effect of the treatment on Treg cells levels in urticaria patients was not shown in this study.

Conclusion

The data we have obtained from our study supports that Treg cells are involved in immunopathogenesis in CSU patients. The clarification of the role of Treg cells in disease pathogenesis will be helpful in establishing treatment alternatives in CSU patients.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by Eskişehir Osmangazi University Clinical Research Ethics Committee (approval number: 04-2016).

Informed Consent: It was taken.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: I.B., Concept: I.B., Design: I.B., O.M.A., Z.N.S., Data Collection or Processing: I.B., H.K.E., Analysis or Interpretation: S.Y., Literature Search: I.B., H.K.E., S.Y., O.M.A., 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

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73:1393-414.
- Niimi N, Francis DM, Kermani F, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996;106:1001-6.
- Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:218.
- Caproni M, Volpi W, Macchia D, et al. Infiltrating cells and related cytokines in lesional skin of patients with chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test. *Exp Dermatol* 2003;12:621-8.
- Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, et al. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:694-700.
- Lam-Tse WK, Lernmark A, Drexhage HA. Animal models of endocrine/organ-specific autoimmune diseases: do they really help us to understand human autoimmunity? *Springer Semin Immunopathol* 2002;24:297-321.
- Gangi E, Vasu C, Cheatem D, et al. IL-10-producing CD4+CD25+regulatory T cells play a critical role in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-induced suppression of experimental autoimmune thyroiditis. *J Immunol* 2005;174:7006-13.
- Bossowski A, Borysewicz-Sańczyk H, Wawrusiewicz-Kurylonek N, et al. Analysis of chosen polymorphisms in FoxP3 gene in children and adolescents with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity* 2014;47:395-400.
- Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003;4:330-6.
- Dos Santos JC, Azor MH, Nojima VY, et al. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and imbalanced regulatory T-cell cytokines production in chronic idiopathic urticaria. *Int Immunopharmacol* 2008;8:1433-40.
- Sun RS, Sui JF, Chen XH, et al. Detection of CD4+ CD25+ FOXP3+ regulatory T cells in peripheral blood of patients with chronic autoimmune urticaria. *Australas J Dermatol* 2011;52:e15-8.
- Chen WC, Chiang BL, Liu HE, et al. Defective functions of circulating CD4+CD25+ and CD4+CD25- T cells in patients with chronic ordinary urticaria. *J Dermatol Sci* 2008;51:121-30.
- Arshi S, Babaie D, Nabavi M, et al. Circulating level of CD4+ CD25+ FOXP3+ T cells in patients with chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2014;53:e561-6.
- Ling EM, Smith T, Nguyen XD, et al. Relation of CD4+CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet* 2004;363:608-15.
- Kriegel MA, Lohmann T, Gabler C, et al. Defective suppressor function of human CD4+ CD25+ regulatory T cells in autoimmune polyglandular syndrome type II. *J Exp Med* 2004;199:1285-91.
- Klecha AJ, Barreiro Arcos ML, Frick L, et al. Immune-endocrine interactions in autoimmune thyroid diseases. *Neuroimmunomodulation* 2008;15:68-75.
- Holick MF. Vitamin D: extraskelletal health. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:141-6.
- Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, et al. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients* 2015;7:3011-21.
- Yang CY, Leung PS, Adamopoulos IE, et al. The implication of vitamin D and autoimmunity: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45:217-26.
- Honda T, Miyachi Y, Kabashima K. Regulatory T cells in cutaneous immune responses. *J Dermatol Sci* 2011;63:75-82.
- van der Aar AM, Sibiryak DS, Bakdash G, et al. Vitamin D3 targets epidermal and dermal dendritic cells for induction of distinct regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1532-40.e7.
- Alahgholi-Hajibehzad M, Ofazer P, Aysal F, et al. Regulatory function of CD4+CD25++ T cells in patients with myasthenia gravis is associated with phenotypic changes and STAT5 signaling: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates the suppressor activity. *J Neuroimmunol* 2015;281:51-60.
- Baek F, Takiishi T, Korf H, et al. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:482-96.
- Kongsbak M, von Essen MR, Levring TB, et al. Vitamin D-binding protein controls T cell responses to vitamin D. *BMC Immunol* 2014;15:35.
- Woo YR, Jung KE, Koo DW, et al. Vitamin D as a Marker for Disease Severity in Chronic Urticaria and Its Possible Role in Pathogenesis. *Ann Dermatol* 2015;27:423-30.
- Thorp WA, Goldner W, Meza J, et al. Reduced vitamin D levels in adult subjects with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:413.
- Chandrashekar L, Rajappa M, Munisamy M, et al. 25-Hydroxy vitamin D levels in chronic urticaria and its correlation with disease severity from a tertiary care centre in South India. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:e115-8.
- Grzanka A, Machura E, Mazur B, et al. Relationship between vitamin D status and the inflammatory state in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Inflamm (Lond)* 2014;11:2.
- Oguz Topal I, Kocaturk E, Gungor S, et al. Does replacement of vitamin D reduce the symptom scores and improve quality of life in patients with chronic urticaria? *J Dermatolog Treat* 2016;27:163-6.



© Birgül Özkesici
Kurt,
© Yeşim Şenol*,
© Özlem Dicle**

Clinical Evaluation of Primary Cicatricial Alopecias from Turkey: A Retrospective Analysis of 97 Cases

Türkiye'den Primer Sikatrisli Alopesilerin Klinik Değerlendirmesi: 97 Olgunun Geriye Dönük Analizi

Abstract

Objective: Primary cicatricial alopecias (PCA) are a rare group of hair diseases with irreversible hair loss. The objective of the current study was to evaluate the demographic data, clinical findings, disease course and accompanying diseases in a series of PCA cases.

Methods: Retrospective analysis was performed on medical records of 97 patients diagnosed as PCA utilizing electronic data base search at Akdeniz University Hospital Hair Diseases Unit.

Results: The incidence of PCA among hair diseases was determined as 6%. Lichen planopilaris (LPP) (41.2%) was the most common diagnosis of PCA, followed by frontal fibrosing alopecia (FFA) (15.4%) and dissecting cellulitis (9.3%). The ratio of lymphocytic cicatricial alopecia to neutrophilic cicatricial alopecia was found 6.3:1. Female to male ratio was 1.8:1 ($p<0.01$). The mean age was 44.22 ± 15.19 years. The cases with FFA were significantly older (62.2 ± 9.21 years) and folliculitis decalvans were significantly younger (17.5 ± 4.95 years) ($p<0.01$). The most frequent complaint of the patients was itching of the scalp (30%) and 66.7% of the patients with itching had been diagnosed as LPP and FFA. No significant relationship was observed between PCA groups and the concomitant diseases.

Conclusion: The gender and age distribution of the patients with PCA are similar to those described in the literature. LPP is the most frequent PCA diagnosis and the most frequent complaint is itching of the scalp in these patients.

Keywords: Clinical features, discoid lupus erythematosus, dissecting cellulitis, frontal fibrosing alopecia, lichen planopilaris, primary cicatricial alopecia

Öz

Amaç: Primer sikatrisli alopesiler (PSA) geri dönüşümsüz kıl kaybı ile seyreden nadir görülen bir grup saç hastalığıdır. Bu çalışmada bir seri PSA olgusunda, demografik verilerin, klinik bulguların, hastalık sürecinin ve eşlik eden hastalıkların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Saç Hastalıkları Ünitesi'nde PSA tanısı konulan 97 hastanın elektronik veri tabanı araştırması kullanılarak dosya verileri geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Saç hastalıkları arasında PSA görülme oranı %6,0 olarak saptandı. Liken planopilaris (LPP) (%41,2) en sık saptanan tanı olup bunu frontal fibrozan alopesi (FFA) (%15,4) ve dissekan selülit (%9,3) izliyordu. Lenfositik sikatrisli alopesilerin nötrofilik sikatrisli alopesilere oranı 6,3:1 olarak bulundu. Kadın erkek oranı 1,8:1 olarak bulundu ($p<0,01$). Ortalama yaş $44,22\pm 15,19$ yıl idi. FFA olguları anlamlı olarak daha ileri yaşta ($62,2\pm 9,21$ yaş) ve folikülitis dekalvans olguları anlamlı olarak daha genç yaşta ($17,5\pm 4,95$ yaş) ($p<0,01$). En sık saptanan yakınma saçlı deride kaşıntı (%30) olup kaşıntı yakınması olan hastaların %66,7'sine LPP ve FFA olarak tanı konmuştu. PSA grupları ile eşlik eden hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: PSA hastalarının cinsiyet ve yaş dağılımı literatürde tanımlananlarla benzerlik göstermektedir. En sık konulan PSA tanısı LPP'dir ve bu hastalarda en sık yakınma saçlı deride kaşıntı olarak saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Klinik özellikler, diskoid lupus eritematozus, dissekan selülit, frontal fibrozan alopesi, liken planopilaris, primer sikatrisli alopesi

Adıyaman University Training and Research Hospital, Clinic of Dermatology, Adıyaman, Turkey

*Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Medical Training, Antalya, Turkey

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

Correspondence/ Yazışma Adresi:

Özlem Dicle, Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venerology, Antalya, Turkey
E-mail: odicle@akdeniz.edu.tr
ORCID-ID:
orcid.org/0000-0001-6022-7221
Submitted/Geliş Tarihi: 27.04.2018
Accepted/Kabul Tarihi: 17.08.2018

©Copyright 2018 by Turkish Society of Dermatology

Turkish Journal of Dermatology published by Galenos Publishing House.

Introduction

Primary cicatricial alopecias (PCA) are a group of hair disease characterized by permanent hair follicle destruction and irreversible hair loss. Although, it's thought that the inflammation targeting the hair follicle results in the disease, the etiopathogenesis of PCA remains poorly understood (1). PCA were classified, according to a consensus meeting on cicatricial alopecia by North American Hair Research Society in 2001, into 3 main groups: lymphocytic, neutrophilic, and mixed, based on the histologically predominant type of inflammatory cells which is still in use (Table 1) (2). Today, optimal management and treatment guidelines for the PCA have not been established. They are relatively rare diseases and controlled trials are limited. In this group of diseases, demonstration of the demographic and clinical characteristics of the patients may lead the formation of patient profiles and clarification of the etiopathogenetic mechanism by the identification of the potential trigger factors.

The aim of this study is to evaluate the demographic and clinical characteristics, disease process and accompanying diseases in a series of PCA patients in order to give information that will provide a better understanding of this group of diseases.

Methods

This retrospective descriptive study was carried out in a regional tertiary referral center for hair disorders in Turkey. All patients who admitted to the Akdeniz University Hospital Hair Diseases Unit from May 2011 to May 2014 and who had a diagnosis of PCA were included to the study. Data

were collected utilizing electronic database search. The parameters including the patient demographics, symptoms noted at admission, duration of symptoms, diagnosis, diagnostic methods, serological tests and comorbidities such as diabetes mellitus, hypertension, coronary artery disease and thyroid disease were recorded. Patients' records were kept confidential.

Statistical Analysis

Data obtained from patients' digital records were analyzed by using SPSS version 18.0. Mean and standard deviation for quantitative variables and percentage for qualitative variables were calculated. The chi-square test and ANOVA test were used for statistical analysis. Fisher's exact test and Yates-corrected chi-square were performed if necessary. P value <0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 97 patients with PCA, identified among 1617 patients who evaluated in the Akdeniz University Hospital Hair Diseases Unit were enrolled in to the study. PCA were found to be 6.0% of all hair diseases. The age range of the patients was 14-82 years with the mean age of 44.22±15.19 years (female, n=62; male, n=35). The diagnosis was established by clinical and dermoscopic examination and biopsy. The biopsy was mostly performed in patients with lichen planopilaris (LPP). Trichoscopy was done 90.7% of the patients and direct immunofluorescence was done 27.8% of the patients. Patients whose lesions were present for a long time and had no activity at least for 2 years and the diagnosis could not be confirmed were defined as late stage (LS)-PCA without final diagnosis. The types of PCA and demographic data of the patients are summarized in the Table 2.

In this cohort, the ratio of lymphocytic cicatricial alopecia to neutrophilic cicatricial alopecia was found 6.3:1. The most frequent type of PCA was LPP (41.2%), followed by frontal fibrosing alopecia (FFA) (15.4%). Among patients with PCA, female predominance was seen with a female to male ratio of 1.8:1 (chi-square: 29.6; p<0.01). While the most common type of PCA in women and men was LPP (40.3%, 42.9%; respectively) the second most common diagnosis in women was FFA (24.2%) and in men was dissecting cellulitis (DC) (25.7%). It was observed that all patients with FFA and central centrifugal cicatricial alopecia (CCCA) were female and all the patients with folliculitis decalvans (FD) and DC were male (p<0.01) (Table 2).

The patients with FFA were the oldest and the patients with FD were the youngest age group; the mean age of 62.2±9.21 and 17.5±4.95, respectively (Figure 1). In ANOVA analysis, used for assessing the age of the patients, there was a difference between the groups (p<0.001). FFA and FD were found to differ from the other groups with the post hoc test.

Eighty of patients with final diagnosis were evaluated to the symptoms in the admission. In addition to hair loss and baldness, symptoms such as itching, burning, stinging, pain, pustules on the scalp, scaling, redness and wound-crust formation were also noted. There were one or more of

Table 1. Classification of primary cicatricial alopecias

Lymphocytic primary cicatricial alopecia
• Chronic cutaneous lupus erythematosus (discoïd lupus erythematosus)
• Lichen planopilaris
- Classic lichen planopilaris
- Frontal fibrosing alopecia
- Graham Little syndrome
• Classic pseudopelade of Brocq
• Central centrifugal cicatricial alopecia
• Alopecia mucinosa
• Keratosis follicularis spinulosa decalvans
Neutrophilic primary cicatricial alopecia
• Folliculitis decalvans
• Dissecting cellulites/folliculitis (perifolliculitis abscedens et suffodiens)
Mixed cicatricial alopecia
• Folliculitis (acne) keloidalis
• Folliculitis (acne) necrotica
• Erosive pustular dermatosis

these complaints together. Itching was the most prominent symptom (30%). The 66.7% of patients with itching were patients with LPP. Pustules on the scalp was found to be the second most common complaint and, was found to be main symptom of the patients with DC and FD (77.8%, 100%; respectively). While patients with LPP were describing their unpleasant sensations such as burning, stinging and pain around the follicle, the patients with FD and DC were defined such sensations as pain on the scalp (Table 3).

When the time between the onset of the first symptoms and the admission of our unit was evaluated, it noted that the symptoms of 61.9% of patients were present for 1 to 5 years (Figure 2).

In our cohort, 13 (86.7%) patients with FFA were in menopause, and the remaining 2 patients were also perimenopausal. Regarding of comorbidities, it was observed that hypertension

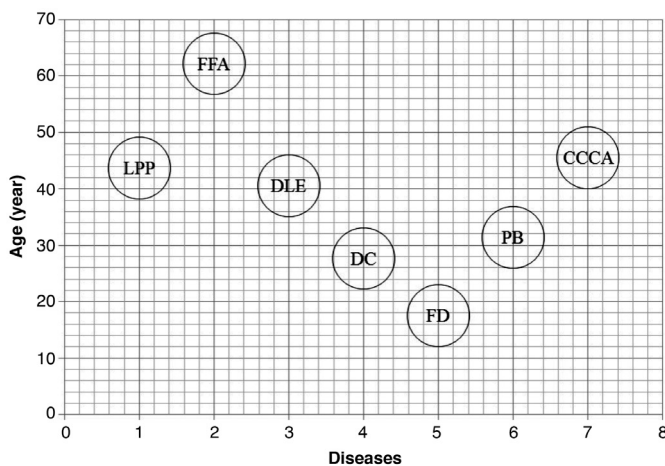


Figure 1. The mean age of patients with primary cicatricial alopecias

LPP: Lichen planopilaris, FFA: Frontal fibrosing alopecia, DLE: Discoid lupus erythematosus, DC: Dissecting cellulitis, FD: Folliculitis decalvans, PB: Pseudopelade of Brocq, CCCA: Central centrifugal cicatricial alopecia

(40%) was often accompanying the patients with FFA. Serology for hepatitis B and C was performed on 28 patients with LPP and only 1 patient was found as hepatitis B carrier. A total of 46 patients were evaluated for thyroid autoantibodies [anti-thyroid peroxidase (TPO) and anti-human thyroglobulin (HTG)] and 14 (30.4%) cases had elevated levels. In terms of concomitant thyroid disease in the history, it was detected that the incidence was 12.5% in all patients and most common in patients with LPP (20%). In general, in the terms of accompanying diseases to the type of PCA, there was no statistically significant difference in statistical analysis (chi-square: 6.1, p>0.05) (Table 4).

Discussion

PCA are a relatively rare diseases in the practice of dermatology. In the literature, the prevalenced PCA were reported ranging between 2.1%-7.3% in the hair diseases (3-5). In these studies, as in our study, the prevalence of PCA seems to be higher in evaluations made in the centers that specialized in hair diseases than general dermatology clinics. In the study of Whiting (3), which is the first report and has the largest series,

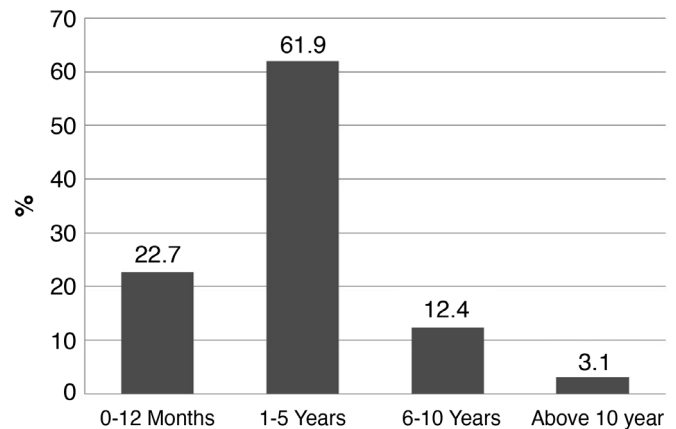


Figure 2. The time elapsed between the onset of symptoms and the admission of the hair diseases unit

Table 2. Types of primary cicatricial alopecias and demographic data of the patients				
Disease	Number of the patients n (%)	Biopsy cases n (%)	Gender Female-male n (%)	Age (year) Min-max (Mean ± SD)
LPP	40 (41.2)	26 (65)	25 (62.5)-1 (37.5)	17-67 (43.73±11.91)
FFA	15 (15.4)	8 (53.3)	15 (100)-0 (0)	48-77 (62.2±9.21)
DC	9 (9.3)	2 (22.2)	0 (0)-9 (100)	18-51 (27.67±10.78)
DLE	7 (7.2)	3 (42.7)	5 (71.4)-2 (28.6)	17-50 (40.57±12.44)
PB	5 (5.2)	4 (80)	3 (60)-2 (40)	21-37 (31.4±6.19)
FD	2 (2.1)	1 (50)	0 (0)-2 (100)	14-21 (17.5±4.95)
CCCA	2 (2.1)	2 (100)	2 (100)-0 (0)	36-55 (45.5±13.44)
LS-PCA	17 (17.5)	4 (23.5)	12 (70.6)-5 (29.4)	27-82 (46.53±14.68)
Total	97 (100)	50 (51.5)	62 (63.9)-35 (36.1)	14-82 (44.22±15.19)

LPP: Lichen planopilaris, FFA: Frontal fibrosing alopecia, DC: Dissecting cellulitis, DLE: Discoid lupus erythematosus, PB: Pseudopelade of Brocq, FD: Folliculitis decalvans, CCCA: Central centrifugal cicatricial alopecia, LS-PCA: Late stage primary cicatricial alopecias, SD: Standard deviation

358 cases who applied to the hair diseases clinic and whose diagnosis of PCA confirmed histologically in 10-year period were evaluated. Although, secondary cicatricial alopecias caused by tinea capitis, late stage androgenetic alopecia and tractional alopecia were included, the vast majority of the study group was PCA cases (80%). In this study pseudopelad (32.4%) was the most common diagnosis, and followed by LPP (10.1%), FD (8.9%), discoid lupus erythematosus (DLE) (8.7%) and acne keloidalis (8.4%). However, the term pseudopelad had been used to define all non-specific scarring alopecia whose definitive diagnosis could not be reached (3).

Tan et al. (4) observed that most of the biopsy specimens of 112 PCA cases were histologically predominantly lymphocytic in a 5-year retrospective study and, the ratio of lymphocytic to neutrophilic PCA was reported as 4:1. DLE (33.9%), pseudopelad (24.1%) and LPP (22.3%) were the most frequently diagnosed diseases (4). The lowest ratio of PCA (2.1%) in the hair diseases was reported in a study from China. In this study 59 patients with PCA were evaluated in 6-year period, unlike other studies neutrophilic cicatricial alopecia was found more than lymphocytic ones (1.3:1) (5). The most common type of PCA observed in the studies differs among geographical regions. While LPP (25.7%) was the most

common diagnosis in the study of Trachsler and Trueb (6), FD was the first one in a study from China with the ratio of 40.7%. In another study from Brazil, 39 patients were evaluated, and the most common diagnosis was found as DLE (43.6%) (7). In a study from Iran with the evaluation of 100 patients with PCA in a 7-year period, FD (30%) was the first one (8). Although, this can be explained by ethnic differences, the results may also have been affected by the methodology of studies and the differences of the centers. In a survey, conducted in the United Kingdom, it was found that while the diagnosis of FFA was as high as 35.3% in an admission of trichologists, it decreased to 15% in general dermatologists. The same survey showed that patients with acne keloidalis and DLE more commonly applied to the general dermatology clinics than hair clinic (general clinic-hair clinic: 19.6%-13.8%; 20.6%-12.7%; respectively) (9). In the present study the number of cases with DLE (7.2%) was quite less compared to other studies. Similarly, this finding suggests that DLE cases often applied to the general dermatology clinic. On the other hand, the high rate of cases with FFA (15.4%) in our series may depend on that the study was carried out in the hair disorders clinic.

In this study, the biopsy was done to 51.3% of all PCA patients. Histopathological examination was done mostly in

Table 3. Main symptoms of the patients (except hair loss and/or baldness)

Symptoms	LPP n=40	FFA n=15	DC n=9	DLE n=7	PB n=5	FD n=2	CCCA n=2	Total n=80
Itch, n (%)	16 (40)	4 (26.7)	1 (11.1)	2 (28.6)	1 (20)	0	0	24 (30)
Pustules, n (%)	5 (12.5)	0	7 (77.8)	0	0	2 (100)	0	14 (17.5)
Burning, n (%)	4 (10)	2 (13.3)	1 (11.1)	2 (28.6)	1 (20)	0	0	10 (12.5)
Stinging, n (%)	1 (2.5)	1 (6.7)	1 (11.1)	0	1 (20)	0	0	4 (5)
Pain, n (%)	3 (7.5)	1 (6.7)	1 (11.1)	1 (14.3)	0	1 (50)	0	7 (8.8)
Scaling, n (%)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0	1 (1.3)
Redness, n (%)	0	0	0	0	1 (20)	0	0	1 (1.3)
Wound-crust, n (%)	3 (7.5)	0	3 (33.3)	0	1 (20)	0	0	7 (8.8)
No complaint, n (%)	20 (50)	10 (66.7)	0	5 (71.4)	3 (60)	0	0	38 (47.5)

LPP: Lichen planopilaris, FFA: Frontal fibrosing alopecia, DC: Dissecting cellulitis, DLE: Discoid lupus erythematosus, PB: Pseudopelade of Brocq, FD: Folliculitis decalvans, CCCA: Central centrifugal cicatricial alopecia

Table 4. Comorbidities in patients with primary cicatricial alopecias

PCA	DM n (%)	HT n (%)	CAD + HT n (%)	Dyslipidemia n (%)	TD n (%)
LPP, n=40	3 (7.5)	4 (10)	5 (12.5)	3 (7.5)	8 (20)
FFA, n=15	3 (20)	6 (40)	7 (46.7)	3 (20)	1 (6.7)
DC, n=9	0	0	0	0	0
DLE, n=7	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	1 (14.3)
PB, n=5	0	0	0	0	0
FD, n=2	0	0	0	0	0
CCCA, n=2	0	0	0	0	0
Total, n=80	6 (7.5)	11 (13.75)	13 (16.25)	6 (7.5)	10 (12.5)

PCA: Primary cicatricial alopecias, LPP: Lichen planopilaris, FFA: Frontal fibrosing alopecia, DC: Dissecting cellulitis, DLE: Discoid lupus erythematosus, PB: Pseudopelade of Brocq, FD: Folliculitis decalvans, CCCA: Central centrifugal cicatricial alopecia, DM: Diabetes mellitus, HT: Hypertension, CAD: Coronary artery disease, TD: Thyroid disease

lymphocytic types of PCA, such as the patients with CCCA, pseudopelade of Brocq (PB), LPP, FFA and DLE (100%, 80%, 65%, 53.3%, 42.7%; respectively). Whiting (3), in his paper suggested that in chronic cases clinical findings were more helpful to the diagnosis and immunofluorescence evaluation contributed to the diagnosis only in 27% of their cases. Another study showed that the biopsy was done more frequently in lymphocytic PCA (DLE, PB, LPP). Despite the fact that the differential diagnosis and classification of PCA were based on type of inflammatory infiltrate, the diagnosis of neutrophilic PCA was often depend on clinical findings. The biopsy ratio in all PCA cases was reported as 23.1% (9). In our study, histopathological examination was done in about half of the cases for the diagnosis, and immunofluorescence examination rate was 27.8%. Although this can be seen as a limitation of the retrospective methodology, histopathological and immunofluorescence examination rates of the present study are consistent with the literature. On the other hand, trichoscopic examination was used in almost all cases (97.3%) for the diagnosis. In recent years, an increasing number of distinctive dermoscopic examination findings were defined for PCA. And today, beside clinical signs trichoscopy (dermoscopy of the scalp) have being used more and more widely in the diagnosis and follow-up of these patients (10-12).

In the study 17 (17.5%) patients were in the late stage. So, they had non-specific clinicopathological findings and whose disease activity has not been detected at least for 2 years, which were defined as "burn-out". When the patients applied in this stage, follicular destruction had been completed, fibrous tissue settled and there was no inflammatory infiltrate. These are common late stage findings of all PCA. In this stage reaching a definitive diagnosis, even in experienced centers is not always possible (1). While the term of pseudopelade is regarded as a separate entity in general, by some researchers it is also considered as the common end stage of many cicatricial alopecia (13,14). The frequency of pseudopelad within all PCA was reported as 40.6%, 24.1% and 10% in the studies conducted in different hair diseases centers (3,4,6). The differences between the studies are based on the demographic characteristics of patients, the properties of the centers or clinicopathological diagnostic criteria of pseudopelad. Therefore, in this study we prefer to classify cases with LS-PCA as a separate title, besides of classic PB cases.

In the literature in general, as also in our study, while lymphocytic cicatricial alopecias were more frequent in women, neutrophilic ones were more frequent in men (4,5,13,15-20). In a study from Iran, Nejad et al. (8) reported that in their case series men were more frequently affected to PCA than women. And, they linked this data with the socio-cultural differences such as the covering of their heads and women's home life (8).

The mean age of our patients with PCA was 44.22 ± 15.19 years. The patients with FFA were the oldest, the patients with FD were the youngest group and the difference was statistically significant. The similar mean age of PCA was reported in the

literature (3,5,7,13,15). Meinhard et al. (20) were found that patients with FFA were more elderly than LPP was statistically significant.

Regarding the main symptoms of our patients in admission, we found that the most frequent symptom was itching, followed by pustules on the scalp. According to the type of PCA, 40% of patients with LPP and 26.7% of patients with FFA were found to apply with the complaint of itching. The most common symptom in LPP and FFA is also reported as itching in the literature (15,16,21). Tan et al. (4) described the most prominent symptoms of LPP as itching of the scalp (90%) and pain (72%). As a symptom, pustule formation on the scalp was more frequent in neutrophilic PCA, with 77.8% of the DC and 100% of the FD. We believe that the symptoms of itching and pustules on the scalp should be a warning sign for the diagnosis of PCA.

On the other hand, in the study the time period between the onset of the patients' first symptoms and admission to our unit was also remarkable. More than three-quarters of the patients expressed their complaints for more than 1 year at the application. In the study of Tan et al. (4) this period is under 1 year in the majority of cases with LPP and DLE. The mean time period for the diagnosis was reported as 3.7 years only for cases with pseudopelad because of the difficulty of clinicopathological diagnosis (4). As a result of our study it was thought that late application can be an important issue in our region.

When the concomitant diseases of 80 cases with final diagnosis were evaluated, it was found that comorbidities were higher in patients with FFA who were the group of advanced age. In this group, 40% hypertension, 20% diabetes mellitus, 20% dyslipidemia and 6.7% thyroid disease were detected. In a multicenter study, including 355 FFA cases, accompanying comorbidities were reported as 25% dyslipidemia, 15% hypothyroidism, 9% hypertension (15). In our study despite high rates of accompanying diseases in FFA, there was no statistically significant relationship between the types of PCA and comorbidities. In addition, 86.7% of patients with FFA were in menopause, and the remaining 2 patients were perimenopausal with menstruation irregularities. In several studies, more than 80% of the FFA patients were also reported as postmenopausal (15-17). Probably, more common accompanying diseases in this group of PCA is associated with advanced mean age and postmenopausal cases. In a study conducted in Germany, 104 patients with LPP and FFA were evaluated, no difference between patients with LPP and the general population in terms of hypertension and metabolic diseases was reported. Thyroid diseases were observed more frequent in patients with FFA than LPP. But, this may be associated with being postmenopausal and can be explained by subclinical hypothyroidism that become obvious in the postmenopausal period. Again, in the same study although viral hepatitis was considered as a trigger of the disease in patients with lichen planus, the same togetherness was not observed for the LPP and reported that doing serologic tests for hepatitis was not necessary

in the patients with LPP (20). Similarly, Chierigato et al. (22) were reported that the routine serology of hepatitis B and C and the values of autoantibodies were normal in patients with LPP. In present study, serology for hepatitis B and C have done in 28 patients with LPP and, only 1 patient was detected as hepatitis B carrier. Besides hepatitis serology, thyroid autoantibodies (anti-TPO and anti-HTG) were evaluated in a total of 46 patients and was detected high in 14 (30.4%) of these cases. The anti-TPO and/or anti-HTG antibody positivity was detected in 8 (32%) of 25 patients with LPP, 5 of 11 patients with FFA (22%) and 1 of 4 patients with pseudopelad. In terms of concomitant thyroid disease in the personal history, this ratio was 12.5% in all patients, higher in patients with LPP (20%). In a study of Atanaskova Mesinkovska et al. (23) it was noted that the LPP may be accompanied with thyroid disease. In this case-control study, the ratio of thyroid disease was found as 34% in patients with LPP and especially association of hypothyroidism (29%) was highlighted (23). In the studies that evaluated patients with DLE who has cicatricial alopecia, antinuclear antibodies (ANA) positivity has been reported as 15.8% and 42.8% (4,24). On the other hand, none of the patients with DLE had ANA positivity in this study. Relatively small number of patients with DLE may explain this difference.

Study Limitations

The retrospective methodology is the limitation of this study.

Conclusion

PCA were 6% of the hair diseases in our region. It was more frequently in women. LPP was the most commonly diagnosed PCA in our region. We believe that, itching and pustules accompanied with scarring alopecia should be the warning signs leading to diagnosis of PCA for this group of patients. Although in the present study, there was no statistically significant association in terms of concomitant diseases, should be careful in terms of thyroid disease especially in patients with LPP and FFA. The retrospective methodology is the limitation of this study. We believe that further multicenter national prospective researches supporting to the demographic and clinicopathological data on patients with PCA will make an important contribution to better understanding of this diseases.

Ethics

Ethics Committee Approval: Retrospective study.

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Ö.D., B.Ö.K., Concept: Ö.D., Design: Ö.D., Data Collection or Processing: B.Ö.K., Y.Ş., Analysis or Interpretation: Ö.D., Y.Ş., B.Ö.K., Literature Search: Ö.D., B.Ö.K., Writing: Ö.D., B.Ö.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. Harries MJ, Trueb RM, Tosti A, et al. How not to get scar(r)ed: pointers to the correct diagnosis in patients with suspected primary cicatricial alopecia. *Br J Dermatol* 2009;160:482-501.
2. Olsen EA, Bergfeld WF, Cotsarelis G, et al. Summary of North American Hair Research Society (NAHRS)-sponsored workshop on cicatricial alopecia, Duke University Medical Center, February 10 and 11, 2001. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:103-10.
3. Whiting DA. Cicatricial alopecia: clinico-pathological findings and treatment. *Clin Dermatol* 2001;19:211-25.
4. Tan E, Martinka M, Ball N, et al. Primary cicatricial alopecias: clinicopathology of 112 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:25-32.
5. Qi S, Zhao Y, Zhang X, et al. Clinical features of primary cicatricial alopecia in Chinese patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014;80:306-12.
6. Trachsler S, Trueb RM. Value of direct immunofluorescence for differential diagnosis of cicatricial alopecia. *Dermatology* 2005;211:98-102.
7. Moure ER, Romiti R, Machado MC, et al. Primary cicatricial alopecias: a review of histopathologic findings in 38 patients from a clinical university hospital in Sao Paulo, Brasil. *Clinics (Sao Paulo)* 2008;63:747-52.
8. Nejad SB, Khodaeiani E, Amirinia M, et al. Evaluation of cicatricial alopecia in Iran. *Pak J Biol Sci* 2013;16:1609-11.
9. Griffin LL, Michaelides C, Griffiths CE, et al. Primary cicatricial alopecias: a U.K. survey. *Br J Dermatol* 2012;167:694-7.
10. Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, et al. Trichoscopy of cicatricial alopecia. *J Drugs Dermatol* 2012;11:753-8.
11. Gökdemir G, Ari S. Sikatrisyel alopeside dermoskopik bulgular. *Türkderm* 2013;47:223-6.
12. Abedini R, Kamyab Hesari K, Daneshpazhooh M, et al. Validity of trichoscopy in the diagnosis of primary cicatricial alopecias. *Int J Dermatol* 2016;55:1106-14.
13. Ross EK, Tan E, Shapiro J. Update on primary cicatricial alopecias. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1-37.
14. Alzolibani AA, Kang H, Otberg N, et al. Pseudopelade of Brocq. *Dermatol Ther* 2008;21:257-63.
15. Vañó-Galván S, Molina-Ruiz AM, Serrano-Falcón C, et al. Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:670-8.
16. Samrao A, Chew AL, Price V. Frontal fibrosing alopecia: a clinical review of 36 patients. *Br J Dermatol* 2010;163:1296-300.
17. Chew AL, Bashir SJ, Wain EM, et al. Expanding the spectrum of frontal fibrosing alopecia: a unifying concept. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:653-60.
18. Kang H, Alzolibani AA, Otberg N, et al. Lichen planopilaris. *Dermatol Ther* 2008;21:249-56.
19. Whiting DA, Olsen EA. Central centrifugal cicatricial alopecia. *Dermatol Ther* 2008;21:268-78.
20. Meinhard J, Stroux A, Lünemann L, et al. Lichen planopilaris: epidemiology and prevalence of subtypes - a retrospective analysis in 104 patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12:229-36.
21. Lyakhovitsky A, Amichai B, Sizopoulou C, et al. A case series of 46 patients with lichen planopilaris: Demographics, clinical evaluation, and treatment experience. *J Dermatolog Treat* 2014;1:1-5.
22. Chierigato C, Zini A, Barba A, et al. Lichen planopilaris: report of 30 cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2003;42:342-5.
23. Atanaskova Mesinkovska N, Brankov N, Piliang M, et al. Association of lichen planopilaris with thyroid disease: a retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:889-92.
24. Fabbri P, Amato L, Chiarini C, et al. Scarring alopecia in discoid lupus erythematosus: a clinical, histopathologic and immunopathologic study. *Lupus* 2004;13:455-62.



© Meryem Güvenir,
 © Aslı Kaptanoğlu*,
 © Kaya Süer**

Propionibacterium acnes'in Mikrobiyoloji Dünyasındaki Yeri ve Önemi

The Importance of *Propionibacterium acnes* Place in Microbiology World

Öz

Propionibacterium acnes, en çok akne patogeneğinde kabul edilen önemi ile tanınmaktadır. Ancak *P. acnes*'in kemotaktik maddeler ürettiği ve kompleman sistemini de aktive ettiği bilinmektedir. Son yıllarda artan moleküler çalışmalar ile başka hastalıkların patogeneğinde önemli yer aldığı ve fırsatçı patojen özellikleri sergilediği de gösterilmiştir. Ayrıca yapılan çeşitli araştırmalar ile immün sistem üzerindeki etkisinin tedavi amaçlı kullanılmasına çalışılmaktadır. Bu derleme ile *P. acnes*'in özellikleri ve patogenezi güncel literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Propionibacterium acnes*, akne vulgaris, patogenezi, mikrobiyoloji, fırsatçı patojen, biyofilm

Abstract

Propionibacterium acnes is most commonly recognized for its acne pathogenesis. However, it is known that *P. acnes* produces chemotactic substances and activates the compleman system. Recently, it has also been shown to take an important place in the pathogenesis of other diseases and exhibit opportunistic pathogenic properties with increased number of molecular studies. In addition, various studies have been carried out in order to use its effects on the immunity for therapeutic purposes. In this review, the features and pathogenesis of *P. acnes* have been reviewed in the light of current literature.

Keywords: *Propionibacterium acnes*, acne vulgaris, pathogenesis, microbiology, opportunistic pathogen, biofilm

Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Meryem Güvenir, Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC
E-posta: meryemguvenir@hotmail.com
ORCID-ID:
orcid.org/0000-0002-9702-9947
Geliş Tarihi/Submitted: 15.09.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 14.11.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Dermatoloji Derneği
Türk Dermatoloji Dergisi, Galenos
Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Propionibacterium acnes oral flora, kolon, konjunktiva, dış kulak yolu ve derinin normal florasının bir parçası olup, filosebasöz foliküllerin oluşumu esnasında da predominant role sahip olduğu bilinmektedir (1). Aknenin etiopatogeneğinde de *P. acnes* gibi mikroorganizmaların önemli bir yeri olduğu bilinmektedir (2). *P. acnes* endokardit ve osteomyelit gibi fırsatçı enfeksiyonlar ve prostetik kalp kapaklarında enfeksiyon etkeni olarak düşünülmektedir (3). *P. acnes*'in aksilla bölgesinde sebasöz foliküller ile ilişkili olduğu ve bu bakterinin omuz, femur başından dize kadar birçok "prostetik eklem" enfeksiyonu ile ilişkili olduğu hipotezi de bildirilmiştir (3). Bazı hastalarda *P. acnes* endokardit, intravasküler enfeksiyon, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, endoftalmi

ve nadiren artrit gibi enfeksiyonlara da sebep olmaktadır (4).

Tarihsel Süreç

P. acnes, *Propionibacterium avidum*, *Propionibacterium granulosum*, *Propionibacterium innocuum* ve *Propionibacterium propionicum*'dan oluşan insan kutanöz propionibakteri ailesinin bir üyesidir (1). Tarihsel olarak, *P. acnes*, *Bacillus acnes*, *Corynebacterium acnes* ve *Corynebacterium parvum* adları ile anılan türler propionik asit oluşturmaları ve hücre duvarındaki yapısal farklılıkları nedeniyle propionibakteri cinsi içerisine alınmışlardır (1).

P. acnes, akne vulgaris etkeni olduğu bilinen ve metabolik yan ürün olarak propionik asit üreten, koagülaz negatif stafillokoklar ve difteroid basiller gibi filosebasöz foliküllerin içinde bulunan nonpatojenik anaerobik

bakterilerden biridir (1). "Otoriter anaerob" olarak bilinmesine rağmen %100 oksijenli ortamları tolere edebildiği ancak büyümesinde yavaşlama olduğu rapor edilmiştir (1).

Yapılan bazı çalışmalarda *P. acnes* sayısının normal bireylere göre akne hastalarında daha fazla bulunduğu gösterilmesine rağmen, bazı çalışmalarda enfekte ve enfekte olmayan foliküllerdeki *P. acnes* yoğunluğu karşılaştırıldığında herhangi bir fark bulunamamıştır. Bütün bunlara rağmen, *P. acnes*'in anormal kolonizasyonu ve enflamasyon mediatörlerinin indüklenmesi ile akne oluşumu gerçekleştiği düşünülmektedir (1).

Propionibacterium acnes

P. acnes Gram-pozitif, yavaş ürer, anaerobik basil morfolojisine sahiptir. Deri, nazofarinks, oral kavite, gastrointestinal ve genitouriner sistemlerin normal florasında bulunur (5). Boyutları 0,4-1 µm X1-10 olup, dallanma gösteren, hareketsiz, sporsuz difteroid benzeri morfolojiye sahip basillerdir ve pleomorfik yapıya sahiptirler. Gram-pozitif hücre duvar yapısı kuruluğa, osmotik basınca ve mekanik strese karşı dirençli olmalarına neden olmaktadır (6). *P. acnes* vücudun normal florasında nonpatojenik olarak bulunmakta; ancak kan kültürü ve vücut sıvılarında üretildiğinde kontaminasyon olarak bildirilmektedir (7).

Mikrobiyolojik kültür sonucunda kontaminasyon olarak karşımıza çıkmasına karşın beyin apsesi, subdural ve epidural ampiyem gibi santral sinir sisteminde enfeksiyon oluşturduğu bilinmektedir (5). Patojen olarak *P. acnes*'in identifikasyonu ve kültürü anaerobik koşullar ile uzun inkübasyon süresi nedeniyle zordur (4).

***Propionibacterium acnes*: Laboratuvar Tanısı**

Anaerobik ortamda glikoz, gliserol, riboz, fruktoz, mannoz ve N-asetilglikozamin bulunan ortamlarda üreyebilmekte ve derinin kıl folikülü ve sebasöz bez içeren pilosebasöz kısmında yağ ve sebümü parçalamak için lipaz enzimlerini kullanmaktadır (8). Lipaz enzimi ile deride bulunan lipidleri parçalaması bakterinin deride kolay bir şekilde kolonize olmasında önemli bir faktördür (9). *P. acnes* koyun ve insan eritrositleri içeren besiyerlerinde ko-hemolitik reaksiyon oluşturabilmektedir. Bu reaksiyon, ilk defa 1944 yılında bulunan Christie-Atkins-Munch-Petersen reaksiyonu ile benzerdir (10). Besiyerinde koloniler 1-2 mm çapında kubbe şeklinde ve pembe renkten oluşmaktadır. Kanlı agardan yapılan Gram boyamalarında ise Gram-pozitif kokobasiller görülmektedir (11). *P. acnes* biyokimyasal olarak katalaz ve indol pozitifdir. İndol pozitifliği *P. acnes*'i diğer *Propionibacterium* grubunda yer alan bakterilerden ayırmaktadır. Eskülin hidrolizi, H₂S oluşumu, lesitinaz aktivitesi ve deoksiribonükleaz aktivitesi negatiftir (11). Karbonhidratlardan glikoza etkili olup, maltoz ve sükroza etkisi yoktur (12).

***Propionibacterium acnes* ve Akne Vulgaris Etiyopatogenez**

Deride kommensal olarak bulunan *P. acnes* akne vulgaris oluşumunda rol almaktadır (13). *P. acnes*'in akne oluşumu ile ilişkili olduğu bilinmesine karşın bu konu ile ilgili mekanizmalar henüz daha tam olarak netleşmemiştir (13). *P.*

acnes patogenezi, biyoaktif ekstraselüler ürünler üretebilmesi ve bu ürünlerin immün sistem ile etkileşimi sonucu gerçekleşir. *P. acnes* birçok ekstraselüler enzim üretir ve bu metabolitler direkt olarak konak dokuya hasar vermektedir (1). Hiyalüronidaz, ekstraselüler matrikste hiyalüronik asidi degrade eder; aderans ve invazyona yardımcı olur. *P. acnes* genomunda bulunan siyalidaz ve endoglikoseramidaz enzimlerinin konak doku degradasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir (1). Konak doku hasarı sonucu oluşan enflamasyon veya *P. acnes* tarafından immünolojik faktörlerin üretilmesi sonrasında kutanöz enfeksiyonlar oluşmasına neden olur (1). Ayrıca, *P. acnes*'in biyofilm oluşturarak enfeksiyon bölgesine antibiyotiklerin etki göstermesini sınırladığı da bilinmektedir (1).

Birçok antimikrobiyal peptidin enflamasyon sinyali olmadan sağlıklı deride eksprese edildiği bilinmektedir. Bunun nedeninin antimikrobiyal peptitlerin proenflamatuvar sitokin/kemokin olmadan indüklenebileceği ve kalıcı deri mikrobiyotasının enflamasyon olmadan antimikrobiyal peptit oluşumuna olanak sağlayabileceği olduğu düşünülmektedir (14). Sitokinler normal sebasöz glandlarda bulunurlar ve birçok faktör tarafından etkilenirler (2). Aknenin patogenezi enflamasyonun başlaması ve devamında rol oynayan mekanizmalar karmaşıktır. *P. acnes* ile oluşan enflamasyonda hem Th-1 hem Th-2 hücrelerinin, bazı enflamatuvar mediatörlerin ve sitokinlerin, peptidazların, serum lipidlerinin ve nöropeptidler gibi hedef reseptörlerin de yer aldığı bilinmektedir (2). İnterlökin (IL)-1a, tümör nekroz faktör (TNF), IL-6 ve IL-8'in stressiz sebase kültürlerin supernatantında bulunduğu bildirilmiştir. Uyarılmış çevrelerde (stresli ortamlarda), sitokin salınımında önemli derecede artış olduğu da bilinmektedir.

Toll benzeri reseptörler (TLR) transmembran proteinleridir; mikroorganizma ve diğer istilacılara karşı doğal bağışıklıkta kritik role sahiptirler. İnsanda 10 tane TLR tanımlanmıştır. TLR, IL-1a etkisini taklit eder ve proenflamatuvar sitokinlerin, prostaglandinlerin, leukotrienlerin ve kemokinlerin üretilmesini teşvik eder. İnsan monositlerinde kemokin/sitokin sentezi *P. acnes* tarafından TLR-2 aktivasyonu ile indüklenir fakat insan keratinositlerinde aktif TLR-2 ve 4 ve CD14 ekspresyonu *P. acnes* tarafından uyarılır (14). *P. acnes*, IL-1β, IL-8, IL-12 ve TNF-α'yı içeren proenflamatuvar sitokinleri uyarmaktadır. Ayrıca *P. acnes*'in sitokinleri TLR-2 aracılığı ile uyardığı da bilinmektedir. Özetle; *P. acnes* TLR-2 aktivasyonu aracılığı ile doğal bağışıklık sistemini uyarmakta ve böylelikle hem erken hem de geç akne lezyonlarına katkıda bulunmaktadır (2).

Son yapılan çalışmalarda büyüme hormonunun (GH), insülinin, insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1), kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH), adenokortikotropin hormonun, melanokortinin ve glükokortikoidlerin de enflamasyonda yer aldıkları bildirilmiştir (2). CRH hipotalamusta salgılanan nöropeptit orijinli bir hormondur ve deriden de salgılanır (13). Yapılan çalışmalarda CRH'nin enflamasyon ve sebüm oluşumunda, ayrıca keratinosit farklılaşmasında önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir (13).

IGF-1'in şekerler tarafından ve leptin reseptörlerinin ise yağ hücreleri tarafından uyarılmakta olduğu rapor edilmiştir (15). Yapılan çalışmalar sonucunda leptinin enflamasyonun uyarılmasında; ayrıca akne enflamasyon oluşumu ve diyet arasında aracı olabilecek önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir (15). Sebum üretimi, puberte döneminin ortalarında GH ve IGF-1 düzeyleri maksimum seviyeye ulaştığı için akne vulgaris çoğunlukla ilk kez puberte döneminde başlamaktadır (2).

Akne vulgaris, özellikle puberte döneminde androjenlerin etkisiyle sebum üretiminde artış, duktal hiperkornifikasyon ve pilosebace ünitede bulunan *P. acnes*'in de rol aldığı enflamasyon sonucu görülen bir deri hastalığıdır (16). Artan *P. acnes* bakterileri, yağ bezlerinin tıkalı olan kanallarından içeri girerek lipaz trigliseritlerini parçalayarak ortaya çıkan propionik asit nedeniyle yağ bezlerinde bir iltihaba sebep olmaktadır (17).

Akne genellikle ergenlik hastalığı olarak bilinmektedir; ancak her yaşta görülmesi mümkündür. Ergenlik sonrası akne hastalığını ikiye ayırabiliriz: Ergenlik sonrası (tru late onset acne) ve kalıcı ergin akne (ergenlik döneminden başlayıp kalıcı olan dönem). Yaş dönemleri arasındaki bu sınıflandırmadan dolayı 3 tip klinik akne tipi bulunmaktadır ve bu üç farklı yaş grubu arasında klinik olarak yüzde yerleşim bölgelerinde, yerleşim yerlerindeki sebum sekresyonu ve patogenezinde farklılıklar görülmektedir (18).

***Propionibacterium acnes*'in Antimikrobiyal Maddelere Direnci**

Akne vulgariste antibakteriyel tedavinin yaygın kullanılması antibiyotik dirençli *P. acnes* kökenlerinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (16). Antibiyotik direnci ilk olarak 1979 yılında bildirilmiş ve son yıllarda ise dünya genelinde bir sorun haline gelmiştir (3). Yıllar içinde 1979'daki %20'lik oran, 2000'de %64'e yükselmiş olup; klindamisin ve eritromisin için direnç oranları tetrasiklinlere göre daha yüksektir. Ayrıca antibiyotiğe dirençli *P. acnes* prevalansı dünyanın farklı yerlerinde farklılık göstermektedir (19). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise eritromisine direnç %50, klindamisine direnç %25,6, ampisiline direnç %77,77, trimetoprim-sulfametoksazol direnci %19,23 olarak bulunmuştur (20). Ayrıca Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ve Avrupa Komisyonu tarafından çocuklardaki akne tedavisinde antibiyotik kullanımı önerilmemektedir ve antibiyotiklerin uzun dönemde meydana gelebilecek etkileri üzerine çalışmalar hala daha sürmektedir (17).

P. acnes'e direnç oluşmasına neden olan faktörleri şu şekilde sıralayabiliriz:

- Tedavi amaçlı kullanılan düşük dozdaki antibiyotikler; dirençli *P. acnes* suşlarının artmasına ve normal deri florasında yer alan bakterilerin direnç genlerine sahip olmalarına neden olabilir,
- Akne tanısı konmuş hastalarda dirençli suşların var olabileceği göz önüne alınarak, antibiyotik tedavisinin ona göre verilmesi gerekmektedir. Kontrolsüz antibiyotik kullanımı dirençli suşların daha da artmasına sebep olabilir,

- Birden fazla direnç mekanizmasına sahip propionibakterilerin farklı kimyasal yapıda olan antibiyotiklerin bir arada ya da sürekli kullanılmasından oluşabileceği düşünülmektedir,

- Etkili tedavinin yapılamaması dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (21).

***Propionibacterium acnes*'te Direnç Mekanizmaları**

P. acnes'in transpozona (Tn-5432) sahip olması ve bu transpozon ile taşınan makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS_B) direncinin akne de sık antibiyotik kullanımı ile toplumda yaygınlaşması beklenmektedir. MLS_B antibiyotiklerinden bir tanesinde direnç geliştirmesini sağlayan gen olduğunda diğer antibiyotiklerin de çapraz direnç geliştirmesine neden olmaktadır (22).

En sık görülen MLS_B direnç mekanizması 23S rRNA'nın peptiltransferaz bölgesinin 5 ucunda kodlamada görev alan gende meydana gelen 3 farklı nokta mutasyonlarıdır. Bu mutasyonların hepsi çapraz direnç gösteren bir *P. acnes* fenotipine neden olmaktadır (21).

Etik

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

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Mizutani H. Propionibacterium acnes vaccination induces regulatory T cells and Th1 immune responses and improves mouse atopic dermatitis. Exp Dermatol 2011;20:157-8.
2. Ekiz Ö, Balta İ. Acne Vulgaris and Acne Rosacea: An Update in Etiopathogenesis. J Clin Anal Med 2014;5(Suppl 2):226-30.
3. Butler-Wu SM, Burns EM, Pottinger PS, et al. Optimization of Periprosthetic Culture for Diagnosis of Propionibacterium acnes Prosthetic Joint Infection. Journal of Clin Microbiology 2011;49:2490-5.
4. Park HJ, Na S, Park SY, et al. Clinical Significance of Propionibacterium acnes Recovered from blood cultures: Analysis of 524 Episodes. Journal of Clinical Microbiology 2011;49:1598-601.
5. Chung S, Kim JS, Seo SW, et al. A Case of Brain Abscess caused by Propionibacterium acnes 13 Months after Neurosurgery and Confirmed by 16S rRNA Gene Sequency. Korean J Lab Med 2011;31:122-6.
6. Bojar RA, Holland KT. Acne and Propionibacterium acnes. Clinics in Dermatology 2004;22:375-9.
7. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji 8. Basım. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, 1993; 340-1.
8. Smith CB. Propionibacterium acnes (İnternette). Erisim11.09.2017, http://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Propionibacterium_acnes
9. Brüggeman H. Insights the pathogenic potential of Propionibacterium acnes from its complete genome. Semin Cutan Med Surg 2005;24:67-72.
10. Valanne S, McDowell A, Ramage G, et al. CAMP factor homologues in Propionibacterium acnes: a new protein family differentially expressed by types I and II. Microbiology 2005;151:1369-79.
11. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et al. Color Atlas and Text Book of Diagnostic Microbiology 6th ed. J.H. Philadelphia: Lippincott, 2006.

12. Gübelin W, Martínez MA, Molina MT, et al. Antimicrobial susceptibility of strains of *Propionibacterium acnes* isolated from inflammatory acne. *Rev Latinoam Microbiol* 2006;48:14-6.
13. Isard O, Knol A, Castex-Rizzi N, et al. Cutaneous induction of corticotropin releasing hormone by *Propionibacterium acnes* extract. *Dermo-Endocrinology* 2009;1:96-9.
14. Crouzet J, Claudépierre P, Aribi EH, et al. Two cases of discitis due to *Propionibacterium acnes*. *Rev Rhum Engl Ed* 1998;65:68-71.
15. Dreno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J EADV* 2017;31:8-12.
16. Ergin Ç, Ergin Ş, Kaleli İ, et al. Screening of Antibiotic Resistant *Propionibacterium Acnes* From Acne Vulgaris Patients: Data From Pamukkale University. *Türkderm* 2007;41:19-21.
17. Serpi M, Özdemir ZÖ, Salman Y. Bazı Bitki Ekstreerinin *Propionibacterium acnes* Üzerine Antibakteriyel Etkilerinin Araştırılması. *KSÜ Doğa Bil Derg* 2012;15:7-11.
18. Holland C, Mak TN, Zimny-Arndt U, et al. Proteomic identification of secreted proteins of *Propionibacterium acnes*. *BMC Microbiol* 2010;27:10:230.
19. Dessinioti C, Katsambas A. *Propionibacterium acnes* and antimicrobial resistance in acne. *Clin Dermatol* 2017;35:163-7.
20. Çiğ FA, Akyol M, Özçelik S, ve ark. Akne Vulgarisli olgulardan izole edilen koagülaz negatif stafilokoklar ve *propionobacterium acnes* türlerinin antibiyotik direnci. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;27:57-62.
21. Nord CA, Oprica C. Antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes*. Microbiological and clinical aspects. *Anaerobe* 2006;12:207-10.
22. Çetin ES, Günes H, Aynali A, et al. Makrolid-Linkozamid-Streptogramin B Direnci Gözlenen Klinik Stafilokok izolatlarında Fusidik Asidin in-vitro Aktivitesinin Belirlenmesi. *ANKEM Derg* 2008;22:59-63.



© Tamer
Kuzucuoğlu,
© Hülya Yiğit Özay

Toksik Epidermal Nekrolizli Olgunun Yoğun Bakım Yönetimi

Management of Intensive Care Unit of the Case with Toxic Epidermal Necrolysis

Öz

Toksik epidermal nekroliz (TEN); çoğunlukla ilaçlara bağlı, vücut yüzeyinin %30'undan fazlasını tutan ve tüm mukozaları etkileyen ve epiderminin yaygın olarak kaybıyla karakterize ağır otoimmün ve idiosenkrazik bir reaksiyondur. TEN'in tüm dünyada görülme insidansının 0,4-1,3 milyon olduğu tahmin edilmektedir. TEN'de mortalite hızı %30-50 arasındadır ve primer ölüm nedeni sepsis ve multipl organ yetmezliğidir. Mortalite ve morbidite tayininde SCORTEN Mortalite Skalası yaygın olarak kullanılmakta ve büyük oranda da doğru sonuçlar vermektedir. TEN'de lezyonlar yanığa benzediğinden ve sepsis olasılığı olduğundan yanık yoğun bakımlarında (YYB) izlenmeleri yaygın kabul görmektedir. Olguda üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle sefuroksim aksetil oral kullanımının 3. gününde TEN gelişen 30 yaşındaki erkek hastanın YYB'de takibi literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Epidermal nekroliz, toksik, sepsis, yoğun bakım, SCORTEN Mortalite Skalası, Nikolsky bulgusu

Abstract

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a severe autoimmune idiosyncratic reaction, which is mostly caused by drugs, involves for more than 30% of the body surface and affects the entire mucosa, and is characterized by extensive epidermal loss. The worldwide incidence of TEN is estimated to be 0.4-1.3 million. The mortality rate of TEN is between 30-50%, and primary death cause is septicemia and multiple organ failure. The Scorten Mortality Scoring is widely used in assay of mortality and morbidity and gives substantially correct results. Since lesions are similar with burns and the possibility of sepsis in TEN, their follow-up in the burn intensive care unit (BICU) is widely accepted. In this case report, a 30-year-old male patient who developed TEN on the third day of cefuroxime axetil oral use due to upper respiratory tract infection was presented in the BICU follow-up, in company with the literature data.

Keywords: Epidermal necrolysis, toxic, sepsis, intensive care, SCORTEN Mortality Scale, Nikolsky's sign

İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anestezi ve
Reanimasyon Kliniği,
İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Tamer Kuzucuoğlu, İstanbul
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Anestezi ve
Reanimasyon Kliniği, İstanbul,
Türkiye
Tel.: +90 216 441 39 00
E-posta: tkuzucuoğlu@yahoo.com.tr
ORCID-ID:
orcid.org/0000-0003-4416-4181
Geliş Tarihi/Submitted: 11.06.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 31.10.2014

©Telif Hakkı 2018 Türk Dermatoloji Derneği
Türk Dermatoloji Dergisi, Galenos
Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Lyell (1) tarafından 1956 yılında tanımlanan toksik epidermal nekrolizin (TEN) etiyolojisinde 220'den fazla farklı ilaç hedefte olmasına karşın; en sık sulfonamid grubu antibiyotikler, antiepileptikler, oksikam ve steroid olmayan antienflamatuvarlar sorumlu ilaçlar olarak suçlanmaktadır. Hastalığın nedeninin ilaca karşı tip 4 ilaç reaksiyonu olduğu anlaşılmış ve epidermal hasarın temel nedeninin ise apoptosis olayının tetiklenmesi olduğu belirlenmiştir (2). TEN olgularında kadınların erkeklere

nazarın daha sıklıkla enfeksiyona sekonder TEN'e daha yatkın oldukları bildirilmektedir (1). Enfeksiyon sonrası görülen TEN, çocuklarda daha sıklıkla ortaya çıkmakta, ilaçlara bağlı görülme insidansı ise erişkinlerde daha fazla olmaktadır (3). TEN tedavisinde en önemli unsur etken olan ilacın durdurulmasıdır (3). TEN'li hastaların ilk müdahalesinde amaç; yeterli analjezi sağlama, ikincil enfeksiyonları önleme, ısı kaybını azaltıcı, sıvı ve elektrolit dengesini korumayı sağlamak yönündedir (3). TEN'de görülen deri lezyonu; purpurik merkezli, eritematöz maküler döküntü şeklinde olup;

saçlı deri, gövde ve yüzde sıklıkla oluşmakta, çoğunlukla da ağrılı olmaktadır (4). TEN'de hastalığın prognozunun SCORTEN Mortalite Skalası (SMS) ile doğru olarak saptandığı gösterilmiştir (4).

Olgu Sunumu

Kendisinin yoğun bakım onamı ve yazılı izni alınarak yanık yoğun bakıma (YYB) kabul edilen otuz yaşındaki 82 kg ağırlığında erkek hasta, on gün önce üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) nedeniyle sefuroksim aksetil oral kullanımı takiben 3. günde ateş ve vücudunda yaygın makülopapüler döküntü gelişmesi üzerine bir sağlık kurumunda TEN ön tanısıyla yatırılarak ilaç tedavisi sonlandırılmış. Vücudunun %60'ına yayılan büllöz lezyonları olan hastaya, prednol 1 gr 1x1 intravenöz (IV) uygulanmış; ancak lezyonların daha da artması üzerine ünitemiz YYB'ye kabul edilerek 28-30 °C ısıda izole odada tedavi altına alındı. Histopatolojik tetkik istenmeyen hastanın bilinen sistemik bir hastalığı yoktu. Hastanın YYB'deki ilk muayenesinde; şuur açık, koopere, oryante, Glasgow Koma Skalası: 15, tansiyon arteryel: 128/81 mmHg, kalp tepe atımı: 87 dk., ateş: 38,8 °C, oda havasında spontane soluyor, her iki akciğer solunuma eşit katılıyor, diürez var ve yeterli (idrar output 1,5 mL/kg/saat) idi. Biyokimya, hemogram ve kan gazında patoloji saptanmadı. Hastanın hepatit markerleri ve antikor düzeyleri normal sınırlarda idi ve hastanın vücudunun %85-90'ını kaplayan yaygın makülopapüler ve morbiliform Nikolsky (+) lezyonları mevcuttu (Resim 1). Ağız, burun ve



Resim 1. Hastanın dorsal bölgesinde makülopapüler döküntüler ve (+) Nikolsky bulgusu

bilateral gözde mukozal tutulum mevcuttu. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi 2:6 olan hastanın SMS'ye göre 3 faktör (yanık yüzeyi >%10, kan NaHCO₃: 19 mmol/L, kalp atım hızı: >120 dk.) pozitif olduğundan beklenen mortalitesi: %35 idi (Tablo 1). Hastaya minimal invaziv yaklaşımla sağ vena subclavia'dan santral venöz basınç (SVB) kateteri takıldı ve elektrokardiyografi, pulse oksimetre ve foley sonda (no:16) takılarak monitörize edildi. SVB'si 6-8 cm H₂O ve idrar çıkışı 1-1,5 mL/kg/saat olacak şekilde kristalloid (ringer laktat) sıvı desteğine başlandı. Mide koruyucu pantaprozol, analjezik olarak tramadol hidroklorik asit verildi. Harris Benedict'e uygun kalori gereksinmesi (30 kalori/kg/gün) hesaplanarak oral beslenme sağlandı. Olgumuzda gövde lezyonlarının bulunduğu deri alanında hareketle ortaya çıkan ağrıları mevcut idi ve hastanın ağrıları IV analjezikler (tramadol hidroklorür) kullanılarak, vizüel ağrı skoru <3 düzeyine indirilerek kontrol altına alındı.

Yatışının 2. gününde lezyonlar artarak vücudunun %90-100'ünü kapladı (Resim 2). Hastaya yüksek doz IV immünoglobulin (IVIg) kompleksi (0,2-0,75 g/kg/gün) toplam 40 gr, 4 gün süreyle IV infüzyon şeklinde verildi. Yatışını takiben kan ve yara kültürleri alındı. Sepsis laboratuvar kriterleri olan kan prokalsitonin (PRC), laktat ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde belirgin yükselmelere rastlanmadı. Yatışının 6. gününde ateşin 38,8 °C olması, doku kültüründe Gram (-) bakteriyel ve SVB kateterinden alınan kan kültürünün pozitif asinetobakter üreme sinyali vermesi üzerine imipenem 4x500 mg ve kolistin 3x100 mg IV başlandı. SVB kateteri çekilerek ucu kültüre gönderildi. Ertesi gün deri lezyonları gerilemeye başladı. Ateş: 39,2 °C ve kan ve kateter kültürlerinde *Acinetobacter baumannii* üredi. Kolistin dozu 3x150 mg'a yükseltildi. Tedaviye tigesiklin eklendi. Tedavinin 7. gününde, kolistin dozu 3x120 mg, 8. gününde 3x100 mg olarak düzenlendi. Tigesiklin tedavisi 10 günde, imipenem + kolistin tedavisi 14 günde tamamlandı. Genel durumu izin verdikçe iki gün ara ile sedasyon eşliğinde yıkama tankına alındı ve %7,5'lik povidon iyotlu scrub'lu ısıtılmış steril suya batırılarak hidromasaj ve hidrosound yöntemi ile spontane debridmanı



Resim 2. Hastanın vücudunun %100'ünü kaplayan döküntüler

sağlandı. Hastaya kurulama ve taşınma sırasında Nikolsky bulgularının pozitif olması nedeniyle olabildiğince nazik davranıldı. Açık pansuman sırasında %2'lik mupirosin pomat ve krem kullanıldı. Ağız mukozası ve aftöz lezyonların bakımı için antiseptikli sıvılarla atuşman yapılarak, göz korneasındaki lezyonlarda antibiyotikli sıvı ve pomat kullanıldı. Hastalara gerekmedikçe invaziv işlemlerden kaçınıldı. Yatışının 24. gününde döküntüler %20 düzeyine geriledi; Nikolsky (-), hemodinami, laboratuvar ve kan gazı stabil ve kan laktat, CRP, PRC ve lökosit sayısı normal olarak şifa ile servise taburcu edildi.

Tartışma

SMS skorlamasına göre F3 ve üzeri riskli TEN'li olguların YYB'ye alınmaları ve tedavilerinin eğitimli personel tarafından verilmesinin hastaların prognozu yönünden lüzumlu olduğu belirtilmektedir (4). Bu nedenle SMS faktörleri ve mortalite oranlarına göre hastamızın %35 gibi bir mortalite hızına sahip olduğu görüldü ve F3 riskli grupta olması dolayısı ile YYB'de tedavisinin sürdürülmesi planlandı (Tablo 1).

TEN'de genellikle yüksek ateş, öksürük, boğaz ağrısı, kas ağrısı, kırıklık ve influenza benzeri semptomlar öncü bulgular olmaktadır. Hastamızın da ateş, öksürük, boğaz ağrısı, kas ağrısı şikayetleri nedeniyle gittiği sağlık kurumunda ÜSYE teşhisi konularak ilaç tedavisi aldığı bilinmekte idi. TEN olgularının çoğunluğunun, genellikle ilaç tedavisi başladıktan sonra 1-3 hafta içinde meydana geldiği; ancak bazı olgularda tedavi başlangıcından 8 hafta sonraya kadar görülebildiği bir kısım yazarlarca belirtilmektedir (5). Olgumuzda ilaç kullanımının 3. günü döküntülü lezyonlar görülmeye başlanmıştı ve zamanla diffüz şekilde artan yayılım söz konusu idi. TEN'li hastalarda gözde kornea erozyonları, ülserleri ve akut konjonktivit şeklinde tutulumlar olmaktadır (5). Hastamızda da ağız mukozası ve bilateral göz kapaklarında tutulum mevcuttu; ancak diğer sistemlerde lezyonlara bağlı komplikasyonlara rastlanmadı. TEN'de tipik olarak daha az agresif sıvı replasmanı gerektiren daha az ciddi mikrovasküler hasar mevcut olduğundan ciddi yanıklarda kullanılan yoğun sıvı resüsitasyonun bu hastalarda uygulanmaması

gerektiği bildirilmiştir (6). Ancak TEN'de görülen anlamlı sıvı kayıplarının, sıvı alınıcı yetersiz olduğunda hipovolemi, akut tübüler nekroz ve şoka neden olduğu bildirilmektedir (6). TEN'de hemodinaminin sağlanmasında ortalama arteryel kan basıncı: >65 mmHg, SVB: 8-12 mmHg ve yeterli doku perfüzyonu ve renal perfüzyon için merkezi oksijenasyon: >%70'in genellikle yeterli olduğu belirtilmektedir (6). İdrar çıkışının 0,5-1 mL/kg/saat fizyolojik nokta olarak kabul edildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (7). Olgumuzda YYB takipleri sırasında hemodinamik parametreleri stabil tutularak, idrar çıkışı 1 mL/kg/saat olacak şekilde sıvı resüsitasyonu planlandı.

TEN'li hastalarda hastane öncesi bakımın yanıklı hastalarınkine benzer olduğu ve hipotermik ortamda oksijen gereksinmesi artacağından 30-32 °C'lık bir ortam sağlanarak hipotermi önlenmeye çalışılması gerektiği belirtilmektedir (8). Olgumuzda izole odada 28-30 °C ısı altında tutularak fizyolojik olarak stabil edilmiştir. TEN'li hastalarda enerji gereksinimleri ve protein kayıpları önemli olabilmekte ve doku tamirinde gecikmeye sebep olabildikleri bildirilmektedir (9). Hastamıza Harris Benedict enerji destek formülüne uygun kalori verilerek serum albümin düzeyi 2,5 g/L üzerinde olacak şekilde albümin replasmanı uygulandı.

TEN'li olgularda mukozada deri değiştirme ve ödem sonucu solunum sıkıntısı görülebileceği ve bu durumda endotrakeal entübasyon ve ventilasyon gerekebileceği belirtilmektedir (10). Ancak hastamızda entübasyon gerektirecek ileri düzey solunum yetmezliğine rastlanmadı.

TEN'li olgularda sepsis veya stafilokokal haşlanmış deri sendromu şüphesi söz konusu değilse antibiyotik profilaksisinin endike olmadığı belirtilmektedir (11). Bu yüzden olgumuza profilaktik antibiyotik uygulaması yapılmamıştır.

TEN'in standart tedavisinde; immünomodülatör olarak plazmaferez, kortikosteroid, siklofosamid, siklosporin, TNF- α inhibitörleri, talidomid ve IVIg'ı da kapsayan geniş tedavi spektrumun etkili olduğu kanıtlanmıştır (12). Tartışmalı olmakla birlikte, TEN başlangıç fazında T hücre aktivasyonunu inhibe eden ve enflamasyonu azaltan glikokortikoidler tavsiye edilmektedir (13). Bu nedenle hastamıza metil prednizolon sodyum süksinat (prednol-L: 4x250 mg) 5 gün süreyle uygulandı; akabinde azaltılarak 7. günde kesildi. Tedavinin olumlu etkileri görüldü ve kortikosteroidlerin yan etkilerine rastlanmadı. Hastaya fas-fas ligandı aracılığı ile apoptosisi direkt inhibe eden (0,2-0,75 g/kg) IVIg tedavisi toplam 40 g 4 gün süreyle verildi ve olumlu yanıtlar alındığı görüldü.

TEN ile ilişkili yaraların debride edilip edilmeyeceği ile ilgili tartışma literatürde halen devam etmektedir (13). Bugüne kadar debridmanı destekleyen kesin kanıt bulunamamıştır. Bizim merkezimizde debridman uygulaması yapılmamakta, hidromasaj yöntemi ile deri lezyonları iyileştirilmeye çalışılmaktadır. TEN'deki deri lezyonları yaklaşık 2 hafta içinde iyileşmekte; ancak mukozal membran lezyonlarının iyileşmesi uzun sürmektedir ve karakteristik yara izi kalmaktadır. Bir kısım hastada enfeksiyon alanlarında veya basınç noktaları üzerinde skarlaşma oluşabilmektedir (11,12). Ancak

Tablo 1. SCORTEN Mortalite Skalası (4)

Faktörleri	Mortalite oranları
Yaş >40	0-1 faktör=%3 2 faktör=%12
KAH >120 dk.	3 faktör=%35 4 faktör=%58
Kanser veya hematolojik malignite	5 veya daha fazla faktör=%90
Tutulan vücut yüzeyi >%10	-
Kan üre nitrojen >10 mmol/L (28 mg/dL)	-
Serum bikarbonat seviyesi <20 mL/L (20 meq/L)	-
Kan glikoz düzeyi >14 mmol/L (252 mg/dL)	-
KAH: Kalp atım hızı	

olguda yatışının 60. gününde lezyon alanlarında skarlaşma bulgusuna rastlanmamıştır.

Günümüzde oluşum mekanizması tam olarak anlaşılamayan TEN'de ilaçların başlıca etken olduğu kabul edilmektedir. Bu hastaların YYB'de izole odada multidisipliner bir şekilde izlenmesi; minimal invaziv yaklaşım, minimal ilaç uygulamaları ile sürveyans kültürlerinin düzenli alınarak uygun antibiyoterapi ile takibi tedavinin esasını teşkil etmektedir.

Etik

Hasta Onayı: Alındı.

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: T.K., H.Y.Ö., Konsept: T.K., H.Y.Ö., Dizayn: T.K., H.Y.Ö., Veri Toplama veya İşleme: T.K., H.Y.Ö., Analiz veya Yorumlama: T.K., H.Y.Ö., Literatür Arama: T.K., H.Y.Ö., Yazan: T.K., H.Y.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956;68:355-61.
2. Friedmann PS, Leew MS, Friedmann AC, et al. Mechanisms in cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Clin Exp Allergy* 2003;33:861-72.
3. Sever C, Kulaççı Y, Öksüz S, ve ark. Amoksisilinin Neden Olduğu Toksik Epidermal Nekroliz. *J Clin Anal Med* 2011;2:121-3.
4. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-53.
5. Struck MF, Hilbert P, Mockenhaupt M, et al. Severe cutaneous adverse reactions: emergency approach to non-burn epidermolytic syndromes. *Intensive Care Med* 2010;36:22-32.
6. Endorf FW, Cancio LC, Gibran NS. Toxic epidermal necrolysis clinical guidelines. *J Burn Care Res* 2008;29:706-12.
7. Keskin Ö, Yıldırım İ, Kalemoglu M, ve ark. Naproksen Sodyum Kullanımı Sonucu Gelişen Toksik Epidermal Nekroliz Olgusu. *Nobel Med* 2005;1:28-31.
8. Endorf FW, Cancio LC, Gibran NS. Toxic epidermal necrolysis clinical guidelines. *J Burn Care Res* 2008;29:706-12.
9. Abood GJ, Nickoloff BJ, Gamelli RL. Treatment strategies in toxic epidermal necrolysis syndrome: where are we at? *J Burn Care Res* 2008;29:269-76.
10. Nagy N, McGrath JA. Blistering skin diseases: a bridge between dermatopathology and molecular biology. *Histopathology* 2010;56:91-9.
11. Posadas SJ, Padial A, Torres MJ, et al. Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B, and Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:155-61.
12. Yavuz C, Gürgey E. Toksik epidermal nekrozda tedavi yaklaşımları. *Türkiye klinikleri Dermatol* 2006;16:59-68.
13. Dicle Ö, Yılmaz E, Alpsoy E. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Retrospective Evaluation. *Turkderm* 2009;43:15-20.



① Başak Yalçın,
 ② Betül Yıldırım*,
 ③ Ferda Artüz*

Bleopunktur Yöntemi ile Başarılı Bir Şekilde Tedavi Edilen Dirençli Periungual Siğil Olgusu

Successful Treatment of a Resistant Periungual Wart Case with Bleopuncture Method

Öz

Periungual siğillerin tedavisi zordur. Kutanöz siğillerin tedavisinde kullanılan klasik tedavi yöntemleri periungual bölgedeki lezyonların kolay ulaşılabilir olmaması ve kalıcı tırnak hasarına da neden olabilmesi nedeniyle tercih edilmez. İntralezyonel bleomisin tedavisi periungual siğillerde oldukça etkin ve güvenlidir. Ağrı nedeniyle uygulanması zor olan intralezyonel bleomisin tedavisi yerine kullanılan bleopunktur yöntemi de etkin, güvenli ve konforlu bir yöntemdir. Bu olgu, bleopunktur yöntemi ile hızlı ve etkin bir şekilde tedavi edilen dirençli bir periungual siğil olgusudur.

Anahtar kelimeler: Bleopunktur, periungual, siğil, tedavi, bleomisin, ağrı

Abstract

The treatment of periungual warts is difficult. Classical treatment modalities used in the treatment of cutaneous warts are not preferred because the lesions in the periungual area are not easily accessible and can cause permanent nail destruction. Intralezyonel bleomycin treatment is quite effective and safe in periungual warts. The bleopuncture method used to instead of intralezyonel bleomycin which is difficult to apply due to pain is also effective, safe and a comfortable method. In this case report, a case of resistant periungual wart, which was treated quickly and effectively with bleopuncture method, is presented.

Keywords: Bleopuncture, periungual, wart, treatment, bleomycin, pain

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

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Deri ve
Zührevi Hastalıklar Kliniği,
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Başak Yalçın, Yıldırım Beyazıt
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve
Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
Tel.: +90 505 378 06 38
E-posta: yalcinbasak@yahoo.com
ORCID-ID:
orcid.org/0000-0003-2297-1409
Geliş Tarihi/Submitted: 29.09.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 24.11.2014

©Telif Hakkı 2018 Türk Dermatoloji Derneği
Türk Dermatoloji Dergisi, Galenos
Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

İnsan papillom virüsler (HPV) tarafından meydana gelen kutanöz siğiller derinin sık görülen viral hastalıklarındandır. Periungual siğiller kutanöz siğillerin bir alt tipidir; genellikle HPV 1, 2, 4, 27 ve 57 tarafından meydana gelir ve daha agresif/destrüktif bir seyir izler. Asıl olarak hiponişium veya tırnak kıvrımlarından köken alan bu hastalık sıklıkla tırnak altına ve tırnak matrisine doğru da uzanır (1,2). Yerleşim yeri itibarı ile zor ulaşılabilen bir bölgede olması ve destrüktif tedavilerin ciddi tırnak bozukluklarına yol açabilmesi nedeniyle periungual siğillerin tedavisi diğer kutanöz siğillerin tedavisinden farklı ve daha zordur. Kutanöz siğillerde sıkça kullanılan bazı yöntemler düşük etkinlik, zor uygulanım ve yüksek yan etki profili nedeniyle periungual siğillerde tercih edilmez (2).

Biz burada; diğer tedavilere dirençli, şiddetli ve yaygın periungual siğilleri olan, tek seans

bleopunktur yöntemi ile klinik olarak tam iyileşme gösteren bir olgu sunmaktayız.

Olgu Sunumu

On yedi yaşında kadın hasta periungual siğiller nedeniyle kliniğimize başvurdu. Siğillerin 6 yıl önce başladığı, o süreçte hastaya birkaç seans kriyoterapi yapıldığı ve uzun süre kullanmak üzere topikal salisilik asit + 5-florourasil (FU) kombinasyonu önerildiği öğrenildi. Bu tedavileri 6 ay süre ile düzenli olarak kullanmasına rağmen klinik bir düzelleme elde edemeyen hastanın, tedavileri sonlandırdığı ve son 3 yıldır alternatif yöntemler dışında herhangi bir tıbbi tedavi yöntemi kullanmadığı öğrenildi. Hastanın dermatolojik muayenesinde, el tırnaklarının tamamını etkileyecek şekilde proksimal ve lateral tırnak kıvrımlarına ve 5 tırnakta da hiponişiuma yerleşim gösteren deri renginde verrüköz lezyonlar tespit

edildi. Hastaya kliniğimizde 15 günde bir olacak şekilde 8 seans kriyoterapi uygulandı. Seans aralarında, %40 topikal salisilik asit, topikal salisilik asit + 5-FU kombinasyonu, %10 potasyum hidrokset ve tretinoin tedavileri dönüşümlü olarak önerildi. Ancak iyileşme sağlanamadı (Resim 1).

Hastaya intralezyonel bleomisin tedavisi planlandı. Ancak ağrılı olması nedeniyle hasta tarafından kabul edilmedi. Bunun üzerine bleopunktur tedavisi planlandı. Tedavi uygulanmadan önce lezyonlara lidokain + prilokain hidroklorür kombinasyonu oklüzyon altında 2 saat boyunca uygulandı. İki saatin sonunda tedavi uygulanacak bölge uygun şekilde temizlendikten sonra her bir lezyona kanatacak şekilde lanset ile çok sayıda delik açıldı. Bu bölgelere 15 mg bleomisin, 15 mL serum fizyolojik içinde olacak şekilde hazırlanan 1 U/mL bleomisin solüsyon topikal olarak uygulanıp üzerinin 2 saat süreyle bantla kapalı kalması sağlandı. Tedavi sonrası oluşabilecek muhtemel ağrı için, lüzumu halinde kullanılmak üzere oral ibuprofen tedavisi önerildi. Hasta 1 ay sonra kontrolde görülüp değerlendirildiğinde lezyonlarda klinik olarak tam iyileşme gözlemlendi (Resim 2). Herhangi bir komplikasyon ya da yan etki tespit edilmedi.

Hastada elde edilen iyileşmenin bilimsel yayın haline getirilmesi konusunda hasta bilgilendirildi ve onayı alındı.

Tartışma

Periungual siğillerin tedavisinde elde edilen sonuçlar sıklıkla yüz güldürücü değildir. Çünkü, kutanöz siğillerin tedavisinde kullanılan yöntemlerin bir kısmının periungual siğillerde kullanılması zordur, etkisizdir ve ciddi yan etkilerle sonuçlanabilir (2). Örneğin; kutanöz siğillerin tedavisinde etkin olarak kullanılan kriyoterapi yöntemi periungual siğillerde uygulandığında çok ağrılıdır ve geri dönüşümsüz matriks hasarı, kalıcı tırnak bozukluğu ya da dispigmentasyon

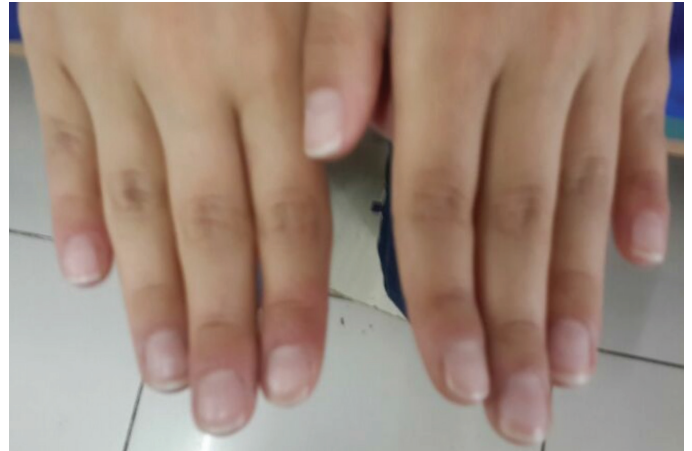


Resim 1. Tedavi öncesi tüm tırnaklara yerleşen periungual siğiller

meydana getirebilir. Ayrıca etkinliği de düşüktür (3). Benzer şekilde kutanöz siğillerin tedavisinde kullanılan atımlı boya lazer ve karbondioksit lazerlerin etkinliği de periungual siğillerde daha düşüktür ve geçici ya da kalıcı tırnak distrofileri ve skar oluşumuna neden olabilmektedirler (4). Periungual siğillerin eksizyon ile tedavisi, skar oluşumuna neden olması ve yüksek tekrarlama ihtimali nedeniyle önerilmez. Elektrocerrahi ise bu hastalarda ciddi skar oluşturma riski olduğundan kaçınılması gereken bir yöntemdir (2). Bu nedenle periungual siğillerin tedavisinde daha az komplikasyonlara neden olduğu bilinen, başta intralezyonel bleomisin tedavisi olmak üzere alışılmadık tedavi yöntemleri dışında yer alan immünoterapi yöntemleri ön plana çıkmaktadır (5-7).

İntralezyonel bleomisin 1970'li yıllardan beri kutanöz siğillerin tedavisinde kullanılmaktadır. Bleomisin virüsün ve konakçı hücrenin DNA ve protein sentezini inhibe ederek etkisini gösterir. Yapılan çalışmalar periungual siğillerin tedavisinde intralezyonel bleomisin oldukça etkin bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir. Farklı klinik çalışmalarda %71-100'e varan tedavi başarıları rapor edilmiştir (5,8). İntralezyonel bleomisin tedavisi yan etki açısından değerlendirildiğinde de oldukça güvenilir bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Yalnızca yüksek dozlarda ve az sayıda hastada kimyasal selülit, steril apse oluşumu ve postenflamatuvar hiperpigmentasyon meydana geldiği bildirilmiştir (9). İntralezyonel bleomisin tedavisinde kullanılması gereken etkin ilaç dozunun araştırıldığı çalışmada 1 U/mL, 0,5 U/mL ve 0,25 U/mL konsantrasyonlarda elde edilen başarı oranları sırası ile %90, %88 ve %73 olarak rapor edilmiştir (10). 1,5 U/mL dozda ise etkinlik %99 gibi daha yüksek bir orana ulaşmaktadır; ancak yukarıda bahsedilen yan etkilerden kaçınmak için ilaç sıklıkla 1U/mL dozda uygulanır (9).

İntralezyonel bleomisin tedavisi periungual siğillerin tedavisinde etkin bir yöntem olmasına rağmen çok ağrılı bir yöntemdir. Bu durum ilacın kullanımını sınırlamaktadır. Son yıllarda ağrıyı azaltmaya yönelik olarak bizim de hastamızda uyguladığımız translezyonel multipunktur yöntemi ile bleomisin uygulama (bleopunktur) kullanılmaya başlanmıştır (9). Bleopunktur yönteminin etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran Shelley ve Shelley (11) ve Munn ve ark. (12), iki ayrı



Resim 2. Bleopunktur uygulandıktan 1 ay sonra

çalışmada 1 U/mL bleomisin translezyonel multipunktur yöntemi ile uygulanması sonucunda %92 başarı oranları elde etmişlerdir. Hastaların hiçbirisinde ciddi bir yan etki tespit edilmemiştir (11,12). Alghamdi ve Khurram (9) ise bleomisin olası yan etkilerini en aza indirmek için %0,1 bleomisin translezyonel multipunktur yöntemi ile uygulamış ve 1-2 seans sonucu %85,7 hastada tam iyileşme elde etmişlerdir. Sardana ve ark. (8) ise diğer tedavilere dirençli şiddetli bir periungual siğil olgusunda ayda bir, 5 seans bleopunktur uygulaması ile tam iyileşme tespit etmiştir. Bizim olgumuz da tek seans bleopunktur yöntemi ile başarılı bir şekilde tedavi edilen dirençli bir periungual siğil olgusudur. Bleopunktur yöntemi diğer tedavilere yanıt vermeyen ya da olası yan etkilerden çekinilen periungual siğillerin tedavisinde kullanılabilir bir tedavi seçeneğidir. Uygulaması kolay ve hasta açısından konforludur. Ayrıca diğer tedavi seçenekleri ile karşılaştırıldığında daha ucuzdur (5). Ancak halen bleopunktur yönteminin ne dozda kullanılacağı ve olası yan etkilerinin ne olacağına dair çalışmalar kısıtlıdır. Bu nedenle yöntemin başarısı, yan etki profili ve kullanılacak ilaç dozunun standardizasyonu için geniş katılımlı, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Hasta Onayı: Hastada elde edilen iyileşmenin bilimsel yayın haline getirilmesi konusunda hasta bilgilendirildi ve onayı alındı.

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.Y., Be.Y., F.A., Konsept: B.Y., Dizayn: B.Y., Veri Toplama veya İşleme: B.Y., Analiz veya Yorumlama: B.Y., Literatür Arama: B.Y., Yazan: B.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Tosti A, Piraccini BM. Warts of the nailunit: surgical and nonsurgical approaches. *Dermatol Surg* 2001;27:235-9.
2. Herschthal J, McLeod M, Zaiac M. Management of ungula warts. *Dermatol Ther* 2012;25:545-50.
3. Gibbs S, Harvey I, Sterling JC, et al. Local treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001781.
4. Schroeter CA, Kaas L, Waterval JJ, et al. Successful treatment of periungual warts using photodynamic therapy: a pilot study. *J EADV* 2007;21:1170-4.
5. Soni P, Khandelwal K, Arra N, et al. Efficacy of intralesional bleomycin in palmo-plantar and periungual warts. *J Cutan Aesthet Surg* 2011;4:188-91.
6. Choi Y, Kim DH, Jin SY, et al. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone is effective and preferred in the treatment of periungual warts. *Ann Dermatol* 2013;25:434-9.
7. Salem A, Nofal A, Hosny D. Treatment of common and plane warts in children with topical viable bacillus Calmette-Guerin. *Pediatr Dermatol* 2013;30:60-3.
8. Sardana K, Garg V, Relhan V. Complete resolution of recalcitrant periungual/subungual wart with recovery of normal nail following "prick" method of administration of bleomycin 1%. *Dermatol Ther* 2010;23:407-10.
9. Alghamdi KM, Khurram H. Successful treatment of periungual warts with diluted bleomycin using translesional multipuncture technique: a pilot prospective study. *Dermatol Surg* 2011;37:486-92.
10. Hayes ME, O'Keefe EJ. Reduced dose of bleomycin in the treatment of recalcitrant warts. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:1003-6.
11. Shelley WB, Shelley ED. Intralesional bleomycin sulfate therapy for warts: a novel bifurcated needle puncture technique. *Arch Dermatol* 1991;127:234-6.
12. Munn SE, Higgins E, Marshall M. A new method of intralesional bleomycin therapy in the treatment of recalcitrant warts. *Br J Dermatol* 1996;135:969-71.



© Can Baykal,
 © Zeynep Yılmaz,
 © Kurtuluş Didem
 Yazganoğlu,
 © Nesimi
 Büyükbabani*

Mikozis Fungoidesli Bir Çocuk Hastada Sonradan Gelişen Pitriyazis Likenoides

Development of Pityriasis Lichenoides in a Pediatric Patient with Mycosis Fungoides

Öz

İki nadir hastalık olan mikozis fungoides (MF) ve pitriyazis likenoidesin (PL) birlikteliğini gösteren sınırlı sayıda olgu bildirilmiştir. MF'li bir çocuk hastada sonradan PL et varioliformis akuta gelişimi gözlediğimizden, literatürdeki olguları gözden geçirdik ve aradaki ilişkinin dört farklı şekilde olabildiğini saptadık: MF'nin klinik olarak PL benzeri lezyonlar ile seyretmesi, MF ve PL lezyonlarının bir arada olması, PL'nin MF'ye öncülük etmesi ve olgumuzda olduğu gibi MF tanısı ile izlenen bir hastada sonradan PL ortaya çıkması. İki hastalık arasındaki ilişkinin bu geniş spektrumu göz önünde bulundurulduğunda, patogenezinin kısmen ortak olma olasılığı bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Mikozis fungoides, pitriyazis likenoides, PLEVA, pitriyazis likenoides kronika, pitriyazis likenoides benzeri mikozis fungoides, hipopigmente mikozis fungoides

Abstract

A limited number of cases have been reported showing the togetherness of mycosis fungoides (MF) and pityriasis lichenoides (PL) which are two rare diseases. As we observed PL et varioliformis acuta development soon after MF in a pediatric patient, we reviewed the related cases in the literature and determined that relationship could be in four different possible ways: the clinical presentation of MF with PL-like lesions, coexistence of MF and PL lesions, PL's pioneering role in MF and as observed in our case, the occurrence of PL in a patient followed-up with a diagnosis of MF. Considering this wide spectrum of the relationship between two diseases, their pathogenesis may be partly associated.

Keywords: Mycosis fungoides, pityriasis lichenoides, PLEVA, pityriasis lichenoides chronica, pityriasis lichenoides-like mycosis fungoides, hypopigmented mycosis fungoides

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

*İstanbul Üniversitesi İstanbul
Tıp Fakültesi, Patoloji
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Zeynep Yılmaz, İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve
Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye
E-posta: zeynepy.54@gmail.com
ORCID-ID:
orcid.org/0000-0002-2982-3823
Geliş Tarihi/Submitted: 29.10.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 21.01.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Dermatoloji Derneği
Türk Dermatoloji Dergisi, Galenos
Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Kutane lenfomaların en sık tipi olan mikozis fungoides (MF) büyük çoğunlukla erişkinlerde görülmeyle birlikte (1), yaklaşık %5 oranında çocukluk çağında da tanı almaktadır (2). Bu yaş grubunda hipopigmente lezyonlara daha sık rastlanır (1). Pitriyazis likenoides (PL) çocuk ve genç erişkinlerde daha sık görülen; patogenezi bilinmemekle birlikte, antijenik bir tetikleyiciye karşı anormal immün yanıt sonucu geliştiği öne sürülen bir dermatozdur (3). PL et varioliformis akuta (PLEVA) ve PL kronika (PLK) olarak iki tipi vardır. PLEVA akut ortaya çıkar; nekrotik, ülseratif ve hemorajik değişiklikler gösteren papüloveziküler polimorf bir

döküntü ile seyreder. PLK tekrarlamaya eğilimli skuamli papül ve plaklarla kendini gösterir (3). PLK'nin hipopigmentasyonla iyileşme eğilimi olması, zaman zaman çocukluk çağında görülen MF'den ayrımını güçleştirmektedir (2). Bu yazıda MF tanısı ile izlenirken PL lezyonları gelişen bir çocuk hasta sunulmakta ve iki hastalık arasındaki ilişki gözden geçirilmektedir.

Olgu Sunumu

Dört yaşında erkek çocuk, yaklaşık bir yaşında başlamış, gluteal bölge, uyluk ön-arka yüz ve pretibial bölgede, hipopigmente yer yer eritemli, yüzeyinde skuamlar bulunan 1-3 cm'lik yamasal lezyonlar ve az sayıda skuamli papüller (Resim 1a) ile başvurdu. Histopatolojik incelemede

epidermiste hafif akantoz, bazal tabaka düzeyinde bazıları halolu lenfositler, papiller dermiste hafif fibrozis, perivasküler ağırlıklı lenfositik infiltrasyon (Resim 1b) saptandı. Hastaya MF tanısı (evre 1B-T₂N₀M₀) konuldu. Uygulanan dar bant ultraviyole B tedavisi (73 seans) sonrası lezyonlar tamamen geriledi. Sonraki üç yıl içerisinde az sayıda eritemli hafif skuamli yamasal lezyonlar şeklinde nüksler görüldü ve klinik görünümü MF olarak değerlendirilen bu lezyonların orta-yüksek potensli topikal kortikosteroid (klobetazol 17-propiyonat, mometazon furoat) tedavisi ile gerilediği görüldü. Hastanın sonraki dönemdeki bir kontrolünde, özellikle gövdeyi ilgilendiren sadece eritemli, skuamli küçük papüllerden oluşan bir döküntünün (Resim 2a) ortaya çıktığı gözlemlendi. Yapılan biyopsinin histopatolojik incelemesinde yaygın parakeratoz, akantoz, diskeratotik hücreler ve yoğun lenfosit egzositozu içeren yüzeysel perivasküler lenfositik infiltrasyon (Resim 2b) saptanarak PLEVA tanısı konuldu. Aynı anda geçirmekte olduğu üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle sefalosporin grubu antibiyotik kullanan hastaya ek tedavi verilmedi. Lezyonlarda üç hafta içinde tama yakın iyileşme oldu. Bir ay sonra gövde ve kollarında yeniden dağıntı yerleşimli eritemli hafif skuamli papüller (Resim 2c) görülen hastaya nüks PLEVA tanısıyla dört haftalık azitromisin (haftada 3 gün, 200 mg/gün) tedavisi başlandı. Ancak tedaviye karşın lezyonlar bir miktar artış gösterdi. Bu nedenle hastaya sefdinir (100 mg/gün) tedavisi başlandı. İki haftalık sefdinir tedavisi sonrası lezyonları kısmen gerileyen hastanın tedavisiz takibine karar verildi. Üç ay sonraki kontrolünde lezyonların tamamen gerilediği gözlemlendi (Resim 2d).

Hastanın olgu sunumu hazırlanmak üzere onayı alınmıştır.

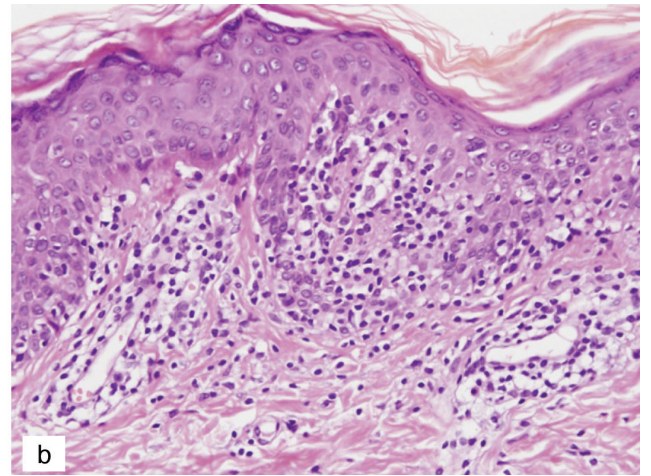
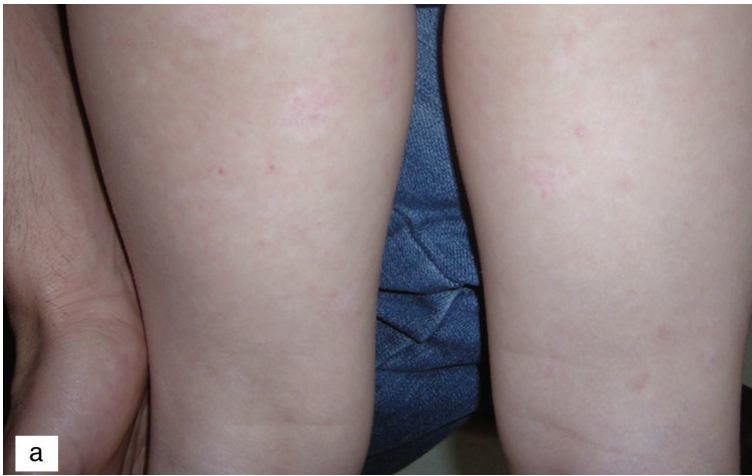
Tartışma

Dört yaşında iken MF tanısı konan hastamızda bundan üç yıl sonra MF lezyonlarından oldukça farklı klinik görünümde lezyonlar ortaya çıktı. Klinik ve histopatolojik inceleme ile PLEVA tanısı konuldu. Bu lezyonlar MF'den oldukça

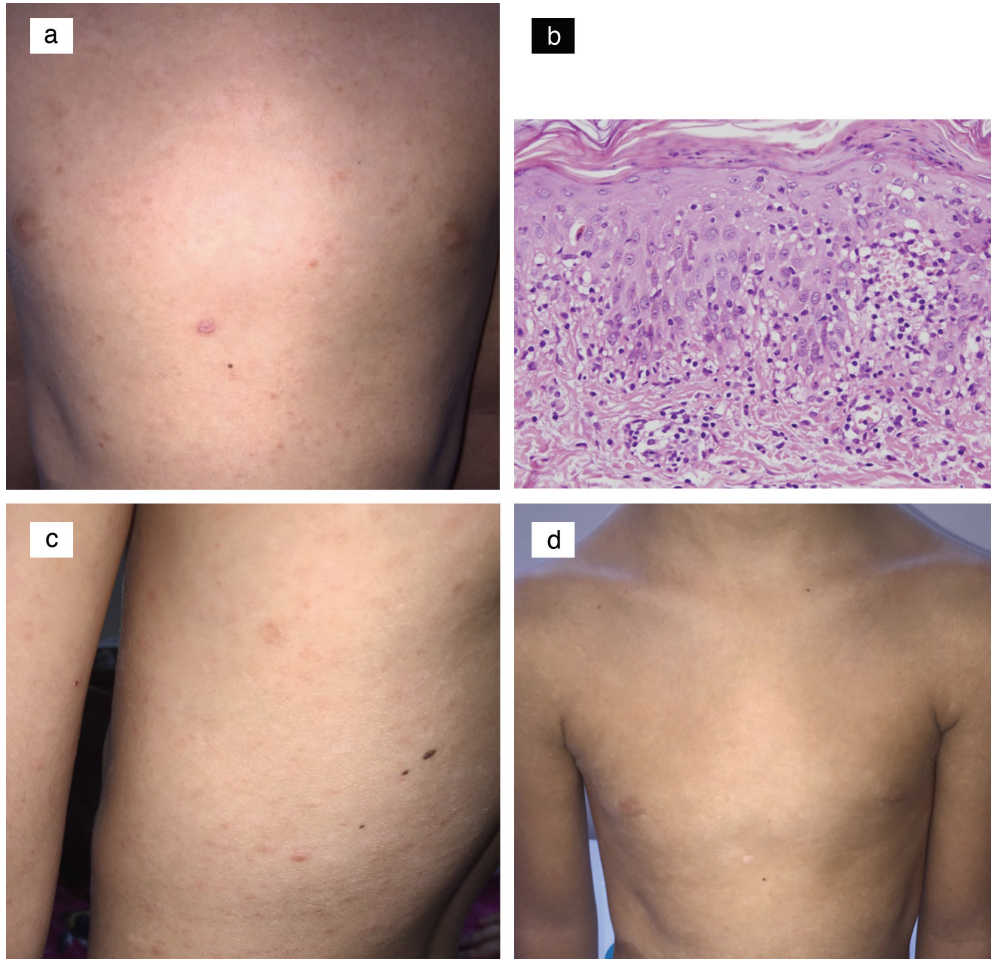
farklı bir seyir gösterdi. Hastamızdaki iki nadir hastalık birlikteliğinin rastlantısal bir durum mu yoksa anlamlı mı olduğunu araştırdığımızda literatürde az sayıda olguda bu iki hastalığın bir arada olduğunu; ancak bunların homojen bir grup oluşturmadığını belirledik (2,4-14). Tüm bu olguları ve bizim hastamızı bir arada değerlendirdiğimizde aradaki ilişkinin dört grup şeklinde sınıflandırılabilirliği görüşündeyiz. Birinci grup, klinik olarak PL ile uyumlu lezyonlardan yapılan histopatolojik incelemede MF'nin tipik histopatolojik ve immünofenotipik bulgularının saptandığı olgulardan oluşmaktadır. Bu tablo "PL benzeri MF" olarak isimlendirilmekte olup ilk olarak üç çocuk olguda bildirilmiştir (4). Kırk altı çocuk MF'li hastadan oluşan bir seride bir hastada PL benzeri MF saptanmıştır (2). Ülkemizden sekiz yaşında bir çocuk olguda PL benzeri MF tanısı bildirimimiz mevcut olup (5), son yıllarda PL benzeri MF tanısı alan dört erişkin olgu da bildirilmiştir (6).

İkinci grup, bir hastanın aynı dönemde bulunan farklı deri lezyonlarından alınan biyopsilerin histopatolojik incelenmesi sonucu MF ve PL birlikteliği saptanması olarak özetlenebilir. Kırk altı çocuk hastadan oluşan geniş seride bu şekilde aynı anda MF ve PL birlikteliği saptanan üç olgu tanımlanmıştır (2).

Üçüncü grup klinik ve/veya histopatolojik olarak PL şeklinde başlayan tablo gerilerken bunu takip eden dönemde klinik ve histopatolojik olarak MF ile uyumlu lezyonların ortaya çıktığı olgulardan meydana gelmektedir. Literatürde PLEVA atağından altı ve yedi yıl sonra MF tanısı alan iki çocuk olgu (7), PLK gelişiminden iki yıl sonra soliter MF lezyonu gelişen bir çocuk olgu (8), PLK atağından dört yıl sonra MF lezyonu gelişen bir çocuk olgu (9) bulunmaktadır. Beş MF tanılı olgunun retrospektif değerlendirmesinde bunların dördünde PLK hikayesi mevcut olduğu; ancak sadece birinde PLK tanısının histopatolojik olarak kanıtlandığı bildirilmiştir (10). Ayrıca histopatolojik olarak kanıtlanmış PLK tanısıyla takipli 38 olgu içinde MF gelişimi gösteren bir olgu (11), PL tanısıyla takipli başka bir 46 olguluk seri içinde MF gelişimi



Resim 1. a) Bacaklarda çok sayıda bazılarının yüzeyinde hafif skuamli bulunan hipopigmente yamalar ve az sayıda skuamli papül; b) hipopigmente yama lezyondan yapılan biyopsi: Epidermotropizm gösteren hafifçe iri ve koyu boyanan çekirdekli lenfositlerin bileşke bölgesi ve papiller dermiste oluşturduğu infiltrasyon (hematoksilin ve eozin, 400x) mikozis fungoides ile uyumlu bulundu



Resim 2. a) Gövdede eritemli skuamli küçük papüller şeklinde monomorf döküntü; b) papüler lezyonlardan yapılan biyopsi: İntraepidermik lenfositler görülmekle birlikte, önceki örnekten farklı olarak yüzeyde lameller parakeratoz katmanı, epidermiste akantoz ve hafif spongiyoz, bazal vaküoler değişiklikler, seyrek diskeratotik hücreler ve papiller dermiste eritrosit ekstravazasyonu (hematoksilin ve eozin, 400x) pitriyazis likenoides et varioliformis akuta ile uyumlu bulundu; c) eritemli skuamli küçük papüller şeklinde nüks; d) papüler lezyonlarda gerileme

gösteren iki olgu (12) şeklinde bildirimler de mevcuttur. Dolayısıyla PL'nin MF'den önce ortaya çıktığı, bir başka deyişle PL'nin MF'ye dönüşümü olarak değerlendirilebilecek bu grup literatürde daha geniş yer tutmaktadır. Öte yandan PL'nin MF'ye transformasyonu konusunda kesin yargıya varmak için PL'nin başlangıçta histopatolojik olarak kanıtlanmasının önemi üzerinde durulmuştur (11). Bu olgu bildirimlerinin aksine 124 pediatrik PL tanılı olgudan oluşan geniş bir seride hiçbir olguda kutane lenfoma gelişimi bildirilmemesi de dikkat çekicidir (13).

Dördüncü ve son grup ise olgumuza benzer şekilde MF tanısı almış hastalarda sonradan klinik ve histopatolojik olarak PL ile uyumlu lezyonların ortaya çıkması durumudur. Bu gruba örnek olarak MF tanısından yaklaşık dört yıl sonra MF lezyonlarına ek olarak PLEVA gelişen iki olgu bildirilmiştir (14). Bu olgulardan yola çıkılarak PL tablosunun primer kutanöz lenfomalara sekonder gelişen paraneoplastik enflamatuvar bir reaksiyon olabileceği hipotezi de ortaya atılmıştır (14). Bizim olgumuz PL ile MF

arasındaki ilişki spektrumunun nadir bildirilmiş bir ucuna örnek oluştursa da yukarıda örnekleri verilen tüm gruplar bir arada değerlendirildiğinde her iki hastalığın bir ölçüde ortak bir patogenezi olabileceği kanısındayız.

Etik

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Furlan FC, Sanches JA. Hypopigmented mycosis fungoides: a review of its clinical features and pathophysiology. *An Bras Dermatol* 2013;88:954-60.
2. Heng YK, Koh MJA, Giam YC, et al. Pediatric mycosis fungoides in Singapore: a series of 46 children. *Pediatr Dermatol* 2014;31:477-82.
3. Lam J, Pope E. Pediatric pityriasis lichenoides and cutaneous T-cell lymphoma. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:441-5.
4. Ko JW, Seong JY, Suh KS, et al. Pityriasis lichenoides-like mycosis fungoides in children. *Br J Dermatol* 2000;142:347-52.
5. Kavala M, Zindanci I, Sudogan S, et al. Pityriasis lichenoides-like mycosis fungoides. a case report. *Eur J Pediatr Dermatol* 2010;20:231-4.
6. de Unamuno Bustos B, Ferriols AP, Sánchez RB, et al. Adult pityriasis lichenoides-like mycosis fungoides: a clinical variant of mycosis fungoides. *Int J Dermatol* 2014;53:1331-8.
7. Fortson JS, Schroeter AL, Esterly NB. Cutaneous T-cell lymphoma (parapsoriasis en plaque). An association with pityriasis lichenoides et varioliformis acuta in young children. *Arch Dermatol* 1990;126:1449-53.
8. Thomson KF, Whittaker SJ, Russel-Jones R, et al. Childhood cutaneous T-cell lymphoma in association with pityriasis lichenoides chronica. *Br J Dermatol* 1999;141:1146-8.
9. Tomasini D, Zampatti C, Palmedo G, et al. Cytotoxic mycosis fungoides evolving from pityriasis lichenoides chronica in a seventeen-year-old girl. Report of a case. *Dermatology* 2002;205:176-9.
10. Boccara O, Blanche S, de Prost Y, et al. Cutaneous hematologic disorders in children. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:226-32.
11. Pileri A, Neri I, Raone B, et al. Mycosis fungoides following pityriasis lichenoides: an exceptional event or a potential evolution? *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:306.
12. Magro CM, Crowson AN, Morrison C, et al. Pityriasis lichenoides chronica: stratification by molecular and phenotypic profile. *Hum Pathol* 2007;38:479-90.
13. Ersoy-Evans S, Greco MF, Mancini AJ, et al. Pityriasis lichenoides in childhood: a retrospective review of 124 patients. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:205-10.
14. Kempf W, Kutzner H, Kettelhack N, et al. Paraneoplastic pityriasis lichenoides in cutaneous lymphoma: a case report and review of the literature on paraneoplastic reactions of the skin in lymphoma and leukaemia. *Br J Dermatol* 2005;152:1327-31.

Hazırlayan:
 © Tamer İrfan Kaya

Fototerapi Tedavi Kılavuzu



EDİTÖR YORUMU

Ülkemizde fototerapi tedavisi uygulayan klinik sayısı her geçen gün artmaktadır. Klasik kitaplarda fototerapi detayları yeterli derecede açıklanmadığı için bu konuda detaylı bir kaynak ve kılavuza ihtiyaç büyüktür. Bu kitapta fototerapinin ilkelerinden kontrendikasyonlarına, onam formlarına kadar, her hastalık için fototerapi kullanım prensipleri detaylı olarak ele alınmıştır. Kitap fototerapi uygulayan ve fototerapi ünitesi düzenlemeyi planlayan dermatologlar için çok değerli bir kaynak niteliğindedir.

Editörler: Nihal Kundakçı, Günseli Öztürk

Yayınevi: Türk Dermatoloji Derneği Yayınları, Galenos Yayınevi

ISBN: 978-975-96175-4-7

Yılı: 2018

Sayfa Sayısı: 191

Fiyatı: PDF versiyonu Türk Dermatoloji Derneği'nin internet sitesinden ücretsiz indirilebilir (http://turkdermatoloji.org.tr/media/files/file/fototerapi_kitabi.pdf).

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Tamer İrfan Kaya,
 Mersin Üniversitesi Tıp
 Fakültesi Hastanesi,
 Dermatoloji Anabilim Dalı,
 Mersin, Türkiye
 Tel.: +90 324 241 00 00/1845
 E-posta: tamerirfankaya@hotmail.com

©Telif Hakkı 2018 Türk Dermatoloji Derneği

Türk Dermatoloji Dergisi, Galenos
 Yayınevi tarafından basılmıştır.

Hazırlayan:
 © Tamer İrfan Kaya

Akne ve Rozase Tanı ve Tedavi



EDİTÖR YORUMU

Türk Dermatoloji Derneği çalışma grupları her geçen gün birbirinden değerli yayınlar yapmaktadır. Akne ve Rozase de bu kitapların en yenisidir. Ülkemizden çok sayıda dermatolog bu kapsamlı kitabın yazılmasına katkı sağlamışlardır. Akne dermatologların en fazla karşılaştığı hastalıktır. Kitap, akne ve rozase konusunda en yeni ve kapsamlı bilgileri içermektedir.

Editörler: Hayriye Sarıcaoğlu, İdil Ünal, Gökşun Karaman, Ayten Ferahbaş Kesikoğlu, Ayşe Serap Karadağ, Aysun Şıkar Aktürk, Gökşun Kalkan

Yayınevi: Türk Dermatoloji Derneği Yayınları, Galenos Yayınevi

ISBN: 978-975-96175-5-4

Yılı: 2018

Sayfa Sayısı: 461

Fiyatı: Yeni basılan kitabın dağıtımı Türk Dermatoloji Derneği tarafından yapılacaktır. Kitabın PDF versiyonunun derneğin internet sitesine yüklenmesi planlanmaktadır.

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Tamer İrfan Kaya,
 Mersin Üniversitesi Tıp
 Fakültesi Hastanesi,
 Dermatoloji Anabilim Dalı,
 Mersin, Türkiye
 Tel.: +90 324 241 00 00/1845
 E-posta: tamerirfankaya@hotmail.com

©Telif Hakkı 2018 Türk Dermatoloji Derneği

Türk Dermatoloji Dergisi, Galenos
 Yayınevi tarafından basılmıştır.

2018 Hakem Dizini - 2018 Referee Index

A. Tülin Güleç

Ali Haydar Parlak

Ayça Cordan Yazıcı

Ayşe Anıl Karabulut

Ayşe Kavak

Ayşe Serap Karadağ

Ayşe Tülin Mansur

Başak Yalçın

Bilge Fettahlıođlu Kahraman

Burhan Engin

Can Ceylan

Canan Görpelioğlu

Dilek Bayramgürler

Dilek Seçkin

Ekin Şavk

Emine Tamer

Erkan Alpsoy

Esen Özkaya

Göksun Karaman

Güliz İkizoğlu

Gülsüm Gençođlan

Günseli Öztürk

Hamdi Özcan

İdil Ünal

Kamil Mülayim

Kıymet Baz

M. Turhan Şahin

Murat Borlu

Murat Durdu

Özgür Emek Kocatürk Göncü

Özlem Dicle

Özlem Su

Rebiay Kıran

Recep Dursun

Seher Bostancı

Selda Pelin Kartal Durmazlar

Serap Öztürkcan

Şemsettin Karaca

Tamer İrfan Kaya

Ümit Türsen

Vahide Baysal Akkaya

Yelda Kapıcıoğlu

2018 Yazar Dizini - 2018 Author Index

A. Tülin Güleç	143	Ertan Yılmaz.....	33
Ahmet Atılan	159	Ertuğrul Hasbi Aydemir.....	78
Ahmet Dursun	28	Eser Sözmen	135
Akın Aktaş	59	Esra Kural	44
Ali Balevi	90	Evrin Yılmaz.....	85
Ali Can Kazandı.....	71	Ezgi Özkur	154
Ali Haydar Eskioçak.....	120	Fatih Mehmet Keni.....	28
Aliye Tosun.....	100	Ferda Artüz	191
Andaç Salman.....	129	Ferhan Sağın	135
Arzu Kılıç	71	Fezal Özdemir	135
Aslı Kaptanoğlu.....	183	Figen Aslan	52
Aslıhan Yonca Koçak.....	52	Filiz Topaloğlu Demir.....	38
Asude Kara Polat.....	9,56	Gizem Kocabaş Yenipazar.....	135
Atıl Avcı	23	Gonca Elçin	65
Ayhan Aşkın.....	100	Gökçe Işıl Kurmuş	110
Ayşe Akman Karakaş	33	Göknur Bilen	41
Ayşe Esra Koku Aksu	47,154	Gül Erkin	65
Ayşe Öktem	159	Gülşen Akoğlu	59
Ayten Özkan.....	100	Güneş Çakmak Genç	28
Banu Yaman.....	107	Güneş Gür Aksoy	159
Başak Yalçın.....	159,191	Gürsoy Doğan.....	9,56
Bengü Çevirgen Cemil.....	41	Hamza Aktaş.....	149
Berna Aksoy.....	61,68	Hande Akıncı.....	71
Berna Nazlım	33	Hasan Benar	41
Betül Yıldırım.....	191	Hasan Durmuş	96
Birgül Özkesici Kurt.....	33,177	Hatice Uce Özkol.....	113
Burcu Hazar Tantoğlu.....	50	Hava Üsküdar Teke.....	63
Burçe Can	38	Havva Özge Keseroğlu	110
Can Baykal.....	194	Hilal Kaya Erdoğan	85,172
Can Ergin	41	Hülya Yiğit Özay	187
Cem Leblebici	47,154	Işıl Bulur.....	63,172
Ceren Memiş İrican	116	Işıl Karaarslan	135
Ceyda Tetik Aydoğdu	56	İlgen Ertam	107
Deniz Arık.....	63,85	İlkay Can	71
Derya Uçmak.....	149	İlkay Özer	80
Duygu Gülseren	65	İlkin Zindancı	38
Ebru Ergün Arslantaş.....	96	İrfan Bayram	113
Elçin Balcı.....	96	İskender Gün.....	96
Elif Azarsız	135	Kaya Süer.....	183
Emek Kocatürk.....	38	Kemal Özyurt	23
Emel Üçgül Çavuşoğlu.....	68	Kurtuluş Didem Yazganoğlu.....	194
Emin Özlü	23	Levent Dönmez.....	33
Emine Tuğba Alataş	9,56	Madiha Saeed Wahla.....	54
Emine Ünal.....	18	Mehdi Iskandarli	107
Erkan Alpsoy.....	33	Mehmet Salih Gürel	154
Ersoy Acer.....	85	Melek Koç.....	38

2018 Yazar Dizini - 2018 Author Index

Meryem Güvenir.....	183	Satya Wydya Yenny.....	167
Metin Pıçakçıefe.....	9	Seciye Eda Bıyıklı.....	100
Muhammed Reşat Akkuş.....	23	Seda Atay.....	41
Mukaddes Kavala.....	38	Selen Bozkurt.....	33
Murat Alper.....	110	Selma Emre.....	59
Murat Durdu.....	120	Semra Yiğitaslan.....	172
Mustafa Atasoy.....	23	Sevgi Bahadır.....	1
Mustafa Özdemir.....	90	Sevim Harman.....	71
Müzeyyen Gönül.....	41,110	Sevim Karakaş Çelik.....	28
Nazlı Dizen Namdar.....	44	Sıdıka Fındık.....	80
Nazmiye Dinçer.....	59	Sibel Doğan.....	50
Nehir Parlak.....	18	Sumeera Matee.....	54
Nesimi Büyükbabani.....	38,194	Sümevre Seda Ertekin.....	74
Neslihan Akdoğan.....	159	Şahinan Karlı.....	149
Nesrin Gürçay.....	110	Tamer İrfan Kaya.....	76,77,78,118,119,157,158,198,199
Nilgün Karabıçak.....	65	Tamer Kuzucuoğlu.....	187
Nilgün Solak.....	28	Tanvir Ahmed Mujahid.....	54
Nuran Allı.....	50	Tuğba Falay.....	47,154
Nurkan Aksoy.....	18	Tülin Akan.....	65
Nursel Dilek.....	1	Ümmühan Kiremitçi.....	47
Oğuzhan Koçak.....	52	Vefa Aslı Erdemir.....	47
Olga Meltem Akay.....	172	Yasemin Akçay.....	135
Ömer Çalka.....	113	Yasemin Korkut.....	44
Özlem Dicle.....	177	Yavuz Kayaş.....	135
Özlem Karadağ Köse.....	143	Yeşim Şenol.....	177
Pelin Üstüner.....	90	Yıldız Hayran.....	159
Pembe Oltulu.....	80	Yılmaz Ulaş.....	23
Pınar İncel Uysal.....	159	Zafer Türkoğlu.....	38
Pınar Yıldız.....	63	Zeynep Meltem Akkurt.....	149
Ragıp Ertaş.....	23	Zeynep Nurhan Saraçoğlu.....	85,172
Saeed Bin Ayaz.....	54	Zeynep Yılmaz.....	194
Saime Ergen Dibeklioğlu.....	44		

2018 Konu Dizini - 2018 Subject Index

Ağrı/Pain	100,191	Doğal seyir/Natural course	33
Ağrılı nodül/Painful nodüle	113	Egzama/Eczema.....	107
Akademik personel/Academic staff.....	9	Eğitim/Education	80
Akiz/Acquired.....	1	Ek hastalık/Comorbidity.....	33
Akne vulgaris/Acne vulgaris	18,183	Ektima kontagiozum/Ecthyma contagiosum	149
Akut miyeloid lösemi/Acute myeloid leucemia	154	El dermoskopu/Handheld dermoscope	143
Alel/Alle	28	Elastofagositoz/Elastophagocytosis	85
Alopesi areata/Alopecia areata	143	Elastoliz/Elastolysis.....	85
Alternatif/Alternative	167	Epidermal nekroliz/Epidermal necrolysis.....	187
Anksiyete/Anxiety.....	100	Eritem/Erythema.....	90
Anti-immüoglobulin E tedavi/ Anti-immunoglobulin E therapy.....	159	Eritema multiforme/Erythema multiforme.....	149
Anüler elastolitik dev hücreli granülom/ Annular elastolytic giant cell granuloma.....	85	Eritema nodozum leprozum/ Erythema nodosum leprosum.....	113
Araştırma/Research	129	Fırsatçı patojen/Opportunistic pathogen.....	183
Başlangıç bulguları/Onset manifestation	33	Fibromiyalji/Fibromyalgia	100
Bibliyometrik/Bibliometrics	129	Frontal fibrozan alopesi/Frontal fibrosing alopecia.....	177
Bilgi/Knowledge.....	96	Generalize/Generalised	1
Bilimsel üretkenlik/Scientific productivity.....	129	Gonadotropin salıverici hormon analogu/ Gonadotropin-releasing hormone analog.....	41
Biyobelirteç/Biomarker	135	Granüloma anülar/Granuloma annulare.....	85
Biyofilm/Biofilm	183	Granümatöz hastalıklar/Granulomatous diseases	85
Bleomisin/Bleomycin.....	191	Granümatöz reaksiyon/Granulomatous reaction.....	113
Bleopunktur/Bleopuncture	191	Güneş koruyucular/Sun protectors	9
Böbrek fonksiyonu/Kidney function	18	Güneş koruyucular/Sunscreens.....	96
Böbrek hastalığında diyet modifikasyonu/ Modification of diet in renal disease.....	18	Güneş maruziyeti/Sun exposure	96
Büllöz pemfigoid/Bullous pemphigoid.....	159	Güneşten koruma faktörü/Sun protection factor.....	9
CD8+/CD8+	110	Güneşten korunma/Sun protection	9
Çocuk/Child	1	Güneşten korunma/Sun-protection	96
D vitamini/Vitamin D.....	172	Halk sağlığı/Public health.....	149
Depresyon/Depression.....	100	Hasta kayıt sistemleri/Registry systems	23
Deri kanseri/Skin cancer	96	Hasta takip/Ratient follow-up	23
Deri lenfoma/Cutaneous lymphoma.....	110	Hayvancılık/Husbandry.....	149
Deri metastazı/Skin metastasis	38	Hipertrikoz/Hypertrichosis.....	1
Dermatoloji/Dermatology	80,129	Hipopigmente lezyonlar/Hypopigmented lesions.....	110
Dermatopatoloji/Dermatopathology	80	Hipopigmente mikozis fungoides/ Hypopigmented mycosis fungoides	194
Dermatoskopi/Dermatoscopy	120	Hipopigmente/Hypopigmented	110
Dermskopi/Dermoscopy.....	143	Histopatoloji/Histopathology	120
Dev hücre/Giant cell	85	İletişim/Communication	80
Diffüz büyük B hücreli lenfoma/ Diffuse large B cell lymphoma.....	107	İmmün kompleks/Immune complex	113
Diskoid lupus eritematozus/ Discoïd lupus erythematosus	177	İmmüoglobulin E/Immunoglobulin E.....	159
Dissekan selülit/Dissecting cellulitis.....	177	İsotretinoin/Isotretinoin.....	18
		İş birliği/Collaboration.....	80
		Karsinom/Carcinoma.....	38

2018 Konu Dizini - 2018 Subject Index

Katı hal/ <i>Solid-state</i>	90	Ozon tabakası/ <i>Ozon layer</i>	96
Klinik özellikler/ <i>Clinical features</i>	177	Paraneoplastik dermatoz/ <i>Paraneoplastic dermatosis</i>	107
Koagülasyon parametreleri/ <i>Coagulation parameters</i>	159	Parapoxvirüs/ <i>Parapoxvirus</i>	149
KOH inceleme/ <i>KOH examination</i>	120	Patogenez/ <i>Pathogenesis</i>	183
Kohort/ <i>Cohort</i>	23	PCR-RFLP/ <i>PCR-RFLP</i>	28
Kojik asit/ <i>Kojic acid</i>	167	Periungual/ <i>Periungual</i>	191
Konjenital/ <i>Congenital</i>	1	Pitriyazis likenoides/ <i>Pityriasis lichenoides</i>	194
Kreatinin/ <i>Creatinine</i>	18	Pitriyazis likenoides benzeri mikozis fungoides/ <i>Pityriasis lichenoides-like mycosis fungoides</i>	194
Kronik deri hastalıkları/ <i>Chronic skin diseases</i>	23	Pitriyazis likenoides kronika/ <i>Pityriasis lichenoides chronica</i>	194
Kronik spontan ürtiker/ <i>Chronic spontaneous urticaria</i>	172	Piyoderma gangrenozum/ <i>Pyoderma gangrenosum</i>	154
Kronik ürtiker/ <i>Chronic urticaria</i>	159	PLEVA/PLEVA	194
Kronoloji/ <i>Chronology</i>	33	Polimorfizm/ <i>Polymorphism</i>	28
Kutanöz T hücreli lenfoma/ <i>Cutaneous T-cell lymphoma</i>	110	Premenstrual dermatit/ <i>Premenstrual dermatitis</i>	41
Lazerler/ <i>Lasers</i>	90	Primer sikatrisli alopesi/ <i>Primary cicatricial alopecia</i>	177
Lenfoma/ <i>Lymphoma</i>	107	Progesteron/ <i>Progesterone</i>	41
Lepra/ <i>Leprosy</i>	113	Prognoz/ <i>Prognosis</i>	135
Liken planopilaris/ <i>Lichen planopilaris</i>	177	<i>Propionibacterium acnes/Propionibacterium acnes</i>	183
Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A ₂ / <i>Lipoprotein associated phospholipase A₂</i>	135	Prurigo nodularis/ <i>Prurigo nodularis</i>	107
Lokalize/ <i>Localised</i>	1	Pruritus/ <i>Pruritus</i>	107
Lösemi/ <i>Leucemia</i>	154	Psoriasis/ <i>Psoriasis</i>	23,28,33
Lösemi kutis/ <i>Leucemia cutis</i>	154	Purpura/ <i>Purpura</i>	90
Malignite/ <i>Malignancy</i>	38	Randomize klinik çalışmalar/ <i>Randomized clinical trials</i>	23
Melanom/ <i>Melanoma</i>	135	Regülatuar T hücreleri/ <i>T regulatory cells</i>	172
Melazma/ <i>Melasma</i>	167	Rozasea/ <i>Rosacea</i>	90
Melazma Alanı ve Şiddet İndeksi/ <i>Melasma Area and Severity Index</i>	167	SCORTEN Mortalite Skalası/ <i>SCORTEN Mortality Scale</i>	187
Metastaz/ <i>Metastasis</i>	38	Sepsis/ <i>Sepsis</i>	187
Metimazol krem/ <i>Methimazole cream</i>	167	Serum amiloid A/ <i>Serum amyloid A</i>	135
Mikozis fungoides/ <i>Mycosis fungoides</i>	110,194	Siğil/ <i>Wart</i>	191
Mikrobiyoloji/ <i>Microbiology</i>	183	Sosyal medya/ <i>Social media</i>	80
Nazofarenks karsinomu/ <i>Nasopharyngeal carcinoma</i>	38	Sweet sendromu/ <i>Sweet syndrome</i>	154
Nekrotik ülser/ <i>Necrotic ulcer</i>	113	Şiddet/ <i>Severity</i>	33
Nikolsky bulgusu/ <i>Nikolsky's sign</i>	187	Takip/ <i>Follow-up</i>	143
Non-Hodgkin lenfoma/ <i>Non-Hodgkin lymphoma</i>	107	Tanısıl testler/ <i>Diagnostic tests</i>	120
Nötrofilik ekrin hidradenit/ <i>Neutrophilic eccrine hidradenitis</i>	154	Tedavi/ <i>Therapy</i>	167
Omalizumab/ <i>Omalizumab</i>	159	Tedavi/ <i>Treatment</i>	143,191
Oral kontraseptif/ <i>Oral contraceptive</i>	41	Telenjektaziler/ <i>Telangiectasias</i>	90
Orf/ <i>Orf</i>	149	TLR2/ <i>TLR2</i>	28
Otoimmün progesteron dermatiti/ <i>Autoimmune progesterone dermatitis</i>	41	TLR4/ <i>TLR4</i>	28
Otoimmünite/ <i>Autoimmunity</i>	172	Toksik/ <i>Toxic</i>	187
Otolog serum deri testi/ <i>Autologous serum skin test</i>	172	Trikoskopi/ <i>Trichoscopy</i>	143
		Tümör/ <i>Tumor</i>	38

2018 Konu Dizini - 2018 Subject Index

Türkiye/Turkey.....	129	Ürtiker Aktivite Skoru/ <i>Urticarial Activity Score</i>	172
Tzanck yayma/ <i>Tzanck smear</i>	120	Vitiligo/ <i>Vitiligo</i>	100
Ultraviyole A/ <i>Ultraviolet A</i>	9	Wood ışığı/ <i>Wood's light</i>	120
Ultraviyole B/ <i>Ultraviolet B</i>	9	Yangı/ <i>Inflammation</i>	135
Uyku kalitesi/ <i>Sleep quality</i>	100	Yayınlar/ <i>Publications</i>	129
Üre/ <i>Urea</i>	18	Yoğun bakım/ <i>Intensive care</i>	187
Ürtiker/ <i>Urticaria</i>	41		

Kongre Takvimi

ULUSAL KONGRELER

Kongre Adı

Tarih

28. Ulusal Dermatoloji Kongresi

24-28 Eylül 2019