



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK İSOTRETİNOİN KULLANAN
AKNE HASTALARINDA KONTAKT
DERMATİT GELİŞİM RİSKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hülya CENK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yelda KAPICIOĞLU

MALATYA – 2017

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK İSOTRETİNOİN KULLANAN
AKNE HASTALARINDA KONTAKT
DERMATİT GELİŞİM RİSKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hülya CENK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yelda KAPICIOĞLU

Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2015/41 proje numarası ile desteklenmiştir

MALATYA – 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
SİMGE VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akne hastalığına genel bakış	3
2.2. Akne de sistemik isotretinoin tedavisi	5
2.3. Kontakt dermatit	8
2.3.1. Allerjik kontakt dermatit	8
2.3.1.1. Tanım	8
2.3.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji	9
2.3.1.3. Etiyopatogenez	9
2.3.1.4. Klinik	11
2.3.1.5. Tanı	12
2.3.1.6. Histopatoloji	12
2.3.1.7. Deri Yama Testi	13
2.3.1.8. Ayırıcı Tanı	20
2.3.1.9. Tedavi	22
2.3.1.10. Prognoz	22
2.3.2. İrritan Kontakt Dermatit	23
2.3.2.1. Tanım	23
2.3.2.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji	23
2.3.2.3. Etiyopatogenez	24
2.3.2.4. Klinik	27
2.3.2.5. Ayırıcı Tanı	28
2.3.2.6. Histopatoloji	29
2.3.2.7. Laboratuvar Bulguları	29
2.3.2.8. Tanı	29
2.3.2.9. Tedavi	30
2.3.2.10. Prognoz	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	45

TEŞEKKÜR

Birlikte çalışma onuruna eriştiğim, asistanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, insani değerleri ile örnek aldığım, her zaman yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, başta anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Yelda Kapıcıoğlu olmak üzere, Prof. Dr. Mustafa Şenol, Doç. Dr. Hamdi Özcan, Doç. Dr. Serpil Şener ve Yrd. Doç. Dr. Gülbahar Saraç'a üzerimdeki emekleri ve ışıkları ile yolumu aydınlattıkları için ve yine tez sürecinde istatistiksel anlamda büyük yardımlarını gördüğüm Prof. Dr. Saim Yoloğlu'na cân-ı gönülden teşekkürlerimi sunarım.

Berber çalışma şansı bulduğum meslektaşlarım; Dr. Hatice Gamze Demirdağ, Dr. Nihal Altunışık, Dr. Ayşegül Polat, Dr. Mikail Yılmaz, Dr. Derya Yaşar, Dr. Ebru Soydan, Dr. Yağmur Polat, Dr. Didem Kısacık, Dr. Kübra Özcan ve Dr. İrem Mantar'a ve yine tez sürecimde yanımda olan Dr. Burak Mete'ye iyi bir ekip olduğumuz için ve birlikte çalıştığımız sürece gördüğüm tüm destekleri için teşekkür ederim.

Yine birlikte tüm zorlukları aştığımız hemşire ve personellerimizden; Sevim Şeker, Sultan Çakmaktaşı, Şeyda Karahan, Meryem Dikenli, Gülay Yaman ve İbrahim Bahçalı'ya ve ismini saymadığım tüm ekibime tezim süresince verdikleri teknik ve duygusal destek için teşekkür ederim.

Son olarak; kalpleri sürekli benimle atan, tüm yaşamım boyunca desteklerini bir an bile esirgemeyen, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, geçirdiğim tüm zorlukları benimle birlikte yaşayan sevgili ailem ve mutluluk kaynağım oğlum Kuzey Çağlar'a sonsuz teşekkürlerimle...

Ayrıca 2015/41 numaralı bu projeyi maddi yönden destekleyen Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

ÖZET

Sistemik İso­retinoin Kullanan Akne Hastalarında Kontakt Dermatit Gelişim Riski

Amaç: Sistemik isotretinoin, 13-cis retinoik asit (13-cRA), şiddetli akne tedavisinde etkili ve güvenli bir tedavidir. Ancak aynı zamanda, azalmış sebum sekresyonu ve epidermal bariyerde bozulma gibi kutanöz yan etkilerin yanında T hücre aktivitesini ve epidermal Langerhans hücrelerinde antijen sunma kapasitesini artırıcı etkilere sahiptir. Epidermal bariyer ve immünolojik durum, hem allerjik hem de iritan kontakt dermatit gelişimi için önemlidir. Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda, 13-cRA tedavisi alan akne hastalarındaki sensitizasyon ve iritasyon riskini araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve metot: Çalışmaya 65 şiddetli ya da dirençli akne hastası dâhil edildi. 13-cRA ile tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayının sonunda uygulanan Avrupa standart yama testi değerlendirmelerinde görülen sensitizasyon ve iritasyon reaksiyonları kaydedildi.

Bulgular: Yama testi sonuçlarında yeni gelişen sensitizasyon ve iritasyon reaksiyonları tespit edildi. Birinci ve ikinci yama testi sonuçları karşılaştırıldığında; iritasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken, ikinci testte saptanan sensitizasyon yüzdesi (%43.1), ilk test sonucuna göre (%27.7) anlamlı bir şekilde yükselme gösterdi (p: 0.002).

Sonuç: Bu çalışma, 13-cRA tedavisinden sonra, bazı allerjenlere karşı duyarlılığın arttığını göstermiştir. Bu durum; daha fazla antijen penetrasyonuna sebep olan bozulmuş deri bariyeri ve / veya tedaviye bağlı antijen sunma aktivitesi artan Langerhans hücreleri üzerinden daha belirgin bir immün yanıt gelişmiş olması ile açıklanabilir. Çalışmamızdaki hasta sayısı az olmakla birlikte, 13-cRA'nın duyarlandırıcı etkisi olabileceğinden, 13-cRA tedavisi sırasında artmış kontakt dermatit riski göz önünde bulundurulmalıdır ve bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Sistemik isotretinoin, kontakt dermatit, allerjik sensitizasyon

ABSTRACT

Contact Dermatitis Risk in Acne Patients Undergoing Systemic Isotretinoin Treatment

Aim: Systemic isotretinoin, 13-cis retinoic acid (13-cRA) is an effective and safe treatment for severe acne. However, it has some side cutaneous effects such as decreased sebum secretion and disruption of epidermal barrier along with some immunomodulatory effects like enhancing antigen presenting activity of epidermal Langerhans cells (LC) and T-cell activity. Since both epidermal barrier and the immunological status are important for the development of allergic and irritant contact dermatitis, we aimed to show the sensitisation and irritation risks among patients with acne under 13-cRA therapy.

Materials and methods: The study consisted of 65 severe to refractory acne patients. European standard patch test series was used to screen the sensitisation and irritation reactions of the patients before and after completion of 3 months of 13-cRA treatment.

Results: Patch test results revealed an increase in newly-formed sensitisation and irritation reactions. While no statistical difference was detected in the irritation percents, sensitisation percent was significantly higher (43.1%) in the second patch test when compared to the first test results (27.7%) ($p=0.002$).

Conclusion: This study has revealed that the sensitisation percent for some allergens is higher after the 13-cRA treatment. It can be explained by disrupted barrier function which allows for greater antigen penetration and/or the upregulation of antigen-presenting activity in LC which may cause a more prominent immune reaction. Although a small number of patients, since 13-cRA may have a sensitiser effect, a higher contact dermatitis risk should be considered during the treatment and further studies are needed on the subject.

Key words: Systemic isotretinoin, contact dermatitis, allergic sensitisation

SİMGE VE KISALTMALAR

13-cRA	: 13 cis retinoik asit
A	: Aktif sensitizasyon
AKD	: Allerjik kontakt dermatit
ATRA	: All trans retinoik asit
BP	: Benzoil peroksit
C	: O andaki ilişki (Current relevance)
CCL27	: C-C motif kemokin ligand 27
CCR10	: C-C motif kemokin reseptörü-10
CLA	: Kutanöz lefosit ile ilgili antijen (Cutaneous lymphocyte-associated antigen)
D	: Şüpheli (Doubtful)
DH	: Dentritik hücreler
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DYT	: Deri yama testi
E	: Maruziyet var (Exposed)
ICDRG	: İrritan Kontakt Dermatit Araştırma Grubu (Irritant Contact Dermatitis Research Group)
ICAM-1	: Hücreler arası adhezyon molekülü-1 (Intercellular adhesion molecule-1)
IL-1	: İnterlökin-1
IL-1β	: İnterlökin-1 beta
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
INF-γ	: İnterferon gamma
IR	: İrritan reaksiyon
İKD	: İrritan kontakt dermatit
LH	: Langerhans hücreleri
MHK-2	: Majör histokompatibilite kompleksi-2
NK	: Doğal öldürücü (Naturel killer)
O	: Geçmişte ilişkili (Old relevance)
OA	: Oral antibiyotik

OKS	: Oral kontraseptif
P. acnes	: Propionibakterium acnes
PUVA	: Psöralen ultraviyole A ışınları
pH	: Asidite ölçüsü
pKa	: Çözünürlük katsayısı
RAR	: Retinoik asit reseptörleri
RARE	: Retinoik asit cevap elementi (Retinoic acid response element)
RXR	: Retinoik asit X reseptörleri
SEB-1	: İmmortalize insan sebosit hücre hattı
SK	: Stratum korneum
SLS	: Sodyum lauril sülfat
T.R.U.E.	: Thin Layer Rapid Use Epicutaneous
Tc1	: Sitotoksik T lenfosit-1
Tc17	: Sitotoksik T lenfosit-17
TE	: Test edilmedi
TESK	: Transepidermal su kaybı
Th1	: Yardımcı T lenfosit-1
Th17	: Yardımcı T lenfosit-17
TK	: Topikal kombinasyon
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
TR	: Topikal retinoid
TRIT	: Tandem tekrarlayan irritasyon testi (Tandem Repeated Irritation Test)
UV	: Ultraviyole ışınları
UVB	: Ultraviyole B ışınları
X	: Çapraz reaksiyon (Cross-reaction)
Rx	: Reaksiyon

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: AKD gelişim fazları	11
Şekil 2.2: Allerjik reaksiyonların derecelendirilmesi	15
Şekil 4.1: Sensitizasyon saptanan maddelerin 1. ve 2. DYT sonuçlarına göre yüzde olarak dağılımı	38
Şekil 4.2: İkinci DYT’de yeni gelişen madde sensitizasyonlarının kendi içindeki dağılımı	38



TABLolar

Tablo 2.1: Şiddetine göre akne tedavi algoritmi	4
Tablo 2.2: 13-cRA tedavi endikasyonları	7
Tablo 2.3: DYT için endikasyonlar	14
Tablo 2.4: DYT'nin ertelenmesi gereken durumlar ve DYT için kontrendikasyonlar	14
Tablo 2.5: ICDRG'ye göre DYT sonuçlarının kayıt edilmesi ve kodlanması.....	16
Tablo 2.6: DYT sonuçlarının kontakt dermatit ile ilişkisi.....	17
Tablo 2.7: DYT'de yalancı pozitiflik ve negatiflik için olası sebepler.....	18
Tablo 2.8: Anatomik yerleşim yerine göre AKD'de ayırıcı tanı.	21
Tablo 2.9: AKD ve İKD arasındaki farklar	22
Tablo 2.10: AKD ve İKD'deki immün yolaklar.....	24
Tablo 2.11: İKD etiolojisinde yer alan etiyolojik faktörler	25
Tablo 2.12: Stratum korneumun bariyer görevi.....	27
Tablo 2.13: İKD tipleri ve klinik özellikleri	28
Tablo 3.1: T.R.U.E. Test panel içerikleri	34
Tablo 4.1: Hastalara ait demografik bilgiler	35
Tablo 4.2: İlk ve ikinci DYT sonuçlarına göre sensitizasyon dağılımı.....	35
Tablo 4.3: İlk ve 2. DYT sonuçlarında sensitizasyon olan, olmayan, yeni sensitizasyon gelişen ve reaksiyon derecesi artan hastaların dağılımı..	36
Tablo 4.4: Yeni sensitizasyon gelişen maddelerin ilk ve 2. DYT'de görülme sayıları.....	37
Tablo 4.5: İritasyon (tahriş) olarak yorumlanan sonuçların 1. ve 2. DYT sonuçlarına göre dağılımı	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris, yaşları 11 ile 30 arasında değişen hasta grubunda en sık tanı alan dematozdur ve bu yaş grubunda %80 oranında karşımıza çıkmaktadır. Etiyopatogenezi multifaktöriyel olmakla beraber; aşırı sebum üretimi, sebace bez ostiyumlarının hiperkeratozu, bakteriyel flora ve derideki enflamatuvar medyatörler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1).

Akne şiddeti, patogenezi ve tedavi cevaplarına göre topikal ve sistemik olmak üzere birçok tedavi seçeneği mevcuttur (2). Şiddetli akne olgularında patogeneзде sayılan tüm basamaklara pozitif yönde etkili tek ilaç olan sistemik isotretinoin diğer adıyla sistemik 13 cis retinoik asit (13-cRA) kullanılmaktadır (3).

13-cRA; sebace bezlerden sebum üretimini ve bezlerin boyutunu belirgin olarak azaltırken ek olarak folliküler keratinizasyonu normalize eder, folliküllerdeki Propionbacterium acnes (*P. acnes*) sayısının azalmasına ve böylece antienflamatuvar etki oluşumuna yol açar (4). Bu pozitif etkilerinin yanı sıra; teratojenite, keilit, kserozis gibi yan etkileri bulunmaktadır (5). Etki gücü, skar oluşumunun önüne geçmesi, yaşam kalitesinde hızlı artış gibi birçok sebeple şiddetli vakalarda ilk basamak tedavi olması gerektiği düşünülmektedir (6).

13-cRA tedavisinin; deri bariyerinin önemli bir kısmını oluşturan stratum korneum üzerinde sebum baskılayıcı ve hücresele koheziviteyi azaltıcı etkileri nedeniyle, deri bariyerinin bozulduğu ve bunun kontakt dermatit yatkınlığına sebep olduğu düşünülmektedir (7-12).

Kontakt dermatit; deriye dıştan temas eden maddelere bağlı gelişen, kaşıntı, eritem, ödem, vezikül ve büllerle karakterize bir enflamatuvar reaksiyondur (13, 14). Dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların %5-10'u kontakt dermatit tanısı almaktadır (15). Bu hastaların %20'si allerjik kontakt dermatit (AKD), geri kalanı irritan kontakt dermatit (İKD) olarak karşımıza çıkmaktadır. Tanı, yüz yılı aşkın süredir, altın standart olan deri yama testi ile konulmaktadır (13, 15-17). AKD daha önceden duyarlanmış (sensitize olmuş) genetik olarak yatkın kişilerde görülmekte iken; İKD, herkeste ortaya çıkabilmektedir (18, 19).

Retinoid dermatiti, topikal retinoidler en sık görülen yan etkisi olarak değerlendirilmektedir ve sistemik retinoid tedavilerine bağlı olarak da görülmektedir (3, 20-23). Tedavinin ilk aylarında görülüp, zamanla gerileyen bu dermatit, eritem,

kserozis, deskuamasyon, kaşıntı, yanma ve batma ile karakterizedir. Kimi kaynaklarda irritasyon ya da ekzematöz dermatit olarak geçmektedir (21, 24).

İzotretinoinin bilinen retinoid dermatiti yan etkisinin yanında, literatürde, 13-cRA kullanan ya da daha önceden kullanmış olan hastalarda gelişmiş olan üç kontakt dermatit vakası tanımlanmaktadır. Bunlardan biri; daha önceden var olmayan, 13-cRA kullanımı sırasında gelişen nikel allerjisi (11), diğeri; 13-cRA kullanımı sırasında, bir tıp öğrencisinde daha öncesinde var olmayan plastik eldiven dermatiti (25), bir diğeri ise; daha önceden 13-cRA kullanmış olan bir hastada kendi kullandığı emolyen ve tuvalet eşyalarına karşı gelişmiş AKD (12) olarak bildirilmiştir. Bu vakalarda; 13-cRA kullanımının, gerek deri bariyerinin bozulmasına yol açarak, gerek Langerhans hücrelerindeki antijen sunum kapasitesinin artırarak kontakt dermatite yol açtığı ileri sürülmüştür. Aynı zamanda, literatürde 13-cRA'nın immünite üzerinde stimulan ya da süpresif etkileri olduğuna dair tartışmalı bilgiler mevcuttur (22, 26, 27).

Rutin pratiğimizde 13-cRA kullandığımız hastaların büyük çoğunluğunda, tedavi sürecinde retinoid dermatitiyle karşılaşmaktayız. 13 cRA'nın deri bariyeri ve Langerhans hücreleri üzerindeki olası etkileri düşünüldüğünde hem İKD hem AKD gelişim sıklığının artmış olması beklenen bir yan etkiyken, bildiğimiz kadarı ile retinoid tedavisi esnasında görülen dermatitin, irritan ya da allerjik olup olmadığını belirleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, 13-cRA kullanan hastalarda, tedavi öncesi ve tedavinin 3.ayının sonunda, deri yama testi ile kontakt dermatit için beklenen sensitizasyon ya da irritasyon durumlarında artış olup olmadığını belirlemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akne hastalığına genel bakış

Akne vulgaris açık ve kapalı komedonların yanı sıra papül, püstül, nodül ve psödokistler gibi enflamatuvar lezyonların izlendiği kronik bir hastalıktır (28). Akne vulgaris; 11-30 yaşları arasında en sık tanı konulan dermatozdur (1). Primer olarak adolesan dönemin hastalığıdır. Batılı ülkelerdeki adolesanlarda tahmini olarak %50-95 oranında görülmekte iken, bunların %20-35'i orta-ağır akne hastasıdır (6).

Akne, pilosebase ünite üzerindeki birçok iç ve dış etkenlerin kompleks ilişkisi ile oluşmaktadır ve etiyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır (29, 30). Akne patogenezinde klasik olarak; folliküler keratinizasyon, kohezyon artışı (komedogenezis), sebore, *P.acnes* kolonizasyonu ve enflamasyon yer almaktadır (31). Son yıllarda, patojen *P.acnes* suşları, biyofilm oluşumu (32) , folliküler hipoksi, bozulmuş deri mikrobiyomu (33), serbest radikaller (34), doğal ve spesifik immünitinin aktivasyonu (35), hiperglisemik yük, insülinotropik diyet (36), genetik yatkınlık, androjen hipersensitivitesi ve çevresel faktörler (1) üzerinde de durulmaktadır.

Sebum salgısı, nemlendirici, antibakteriyel ve epidermal bariyerin korunması gibi etkilere sahiptir. Normal şartlar altında sebum; trigliserit, serbest yağ asitleri, wax esterleri, kolesterol ve kolesterol esterlerinden[skualen (%15), wax esterleri (%25), kolesterol esterleri (%2), trigliseritler (%57), kolesterol (%1)] oluşur. *P.acnes*'in de dâhil olduğu bakteriler tarafından trigliseritler hidrolize edilip serbest yağ asitlerine dönüştürülmektedir ve böylece derideki sebum oranı ile sebace bez içindeki sebum oranı farklılık göstermektedir (1).

Akne özellikle sebace bezlerin yoğun olarak bulunduğu alanlarda görülmektedir (29). Komedonal formdan, derin yerleşimli enflamatuvar lezyonların olduğu fulminan seyre kadar uzanan geniş bir klinik yelpazeye sahiptir (6). Klinik olarak; açık ya da kapalı komedonlar, papülopüstüller, nodül ve konglobat lezyonlar izlenebilir (2, 6, 29).

Hiperandrojenizmi olan hastalar ve şiddetli akne tipleri dışında, akne vulgariste laboratuvar bulguları önemli değildir. Dirençli akne vulgarisi olan bir kadın hastada, adet düzensizliği, hirsutizm, erkek tipi alopesi, akantozis nigrikans, trunkal obezite ve libido artışı gibi bulgular mevcutsa mutlaka polikistik over sendromu, adrenal hiperplazi, ovaryan veya adrenal tümörler araştırılmalıdır. Ayrıca hastanın ekzojen

androjen, gonodotropin, glukokortikoid ve adrenokortikotropik hormon alıp almadığı sorgulanmalıdır (37).

Akne klinik olarak heterojen ve geniş ayırıcı tanıya sahip bir hastalıktır. Tanı; lezyonun tipine, başlangıç yaşına ve hastanın öyküsüne bağlı şekilde klinik olarak konulur fakat şüphe varsa, laboratuvar testleri, histopatoloji ve görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulabilir. Bunun dışında akne tanısı koymak için komedonal lezyon görmek gerekmektedir (38).

Aknenin başarılı tedavisi; hasta eğitimi ve hastanın daha önceki kullandığı tedaviler, bunlara alınan yanıtlar, aile öyküsü, hastanın tedaviden beklentisi, hastanın tedaviye uyumu gibi multifaktöriyel birçok durumdan etkilenmektedir (20).

Hafif aknesi olan hastalarda, sadece topikal tedavi yeterli gelebilmektedir. Orta düzeyde aknesi olan hastalarda, oral ve topikal tedavi yeterli olabilirken, şiddetli aknesi olan hastalarda oral antibiyotik ya da kötü prognostik kriterlerin varlığında geç kalmış olmaksızın ilk basamakta 13-cRA tedavileri gerekebilmektedir (6, 39-41). Tedavi seçenekleri, lezyon tipi ve hastalık şiddetine göre 2016 yılında yayımlanmış olan son akne rehberinde mevcuttur (Tablo 2.1), fakat her hasta için tedavinin bireysel olarak belirlenmesi gerekmektedir (2, 28).

Tablo 2.1: Şiddetine göre akne tedavi algoritmi (28).

	Hafif Şiddette Akne	Orta Şiddette Akne	Şiddetli Akne
1. Basamak Tedavi	BP/TR/TK	TK/OA+TK	OA+TK/13-cRA
Alternatif tedavi	-TR eklenebilir/ Başlanmadı ise BP başlanabilir -Farklı TR'ye geçilebilir -Topikal dapson düşünülebilir	-Farklı bir kombinasyona geçilebilir -OA değiştirilebilir -Kadın hasta için OKS ya da oral sprinolakton eklenebilir -13-cRA düşünülebilir	-OA değiştirilebilir -Kadın hasta için OKS ya da oral sprinolakton eklenebilir -13-cRA düşünülebilir

BP: Benzoyl peroksit, TR: Topikal retinoid, TK: Topikal kombinasyon, OA: Oral antibiyotik OKS: Oral kontraseptif, 13-cRA: Sistemik 13-cis retinoik asit

2.2. Aknede sistemik isotretinoin tedavisi

Vitamin A (retinol) ve yapısal ya da fonksiyonel olarak retinollere benzerlik gösteren maddeler retinoid olarak adlandırılırlar. Şiddetli nodülökistik akne tedavisinde 1982 yılından sonra FDA onayı almış olan 13-cRA, bir A vitamini derivativesidir ve retinoid grubu ilaçlar arasında yer almaktadır (42-45). Bilinen en güçlü sebüm baskılayıcı olmasının yanında akne oluşumuna sebep olan tüm basamaklara etkili olan tek ilaçtır (42, 43). 13-cRA'nın bir ön ilaç olduğu, dolayısıyla retinoid reseptörlerine direkt olarak bağlanamadığı ve etkisini metabolitleri olan 9-cis retinoik asit ve ATRA (tretinoin) aracılığı ile gerçekleştirdiği düşünülmektedir. 13-cRA'nın kültüre edilmiş sebositlerde all trans retinoik asit (ATRA)'e izomerize edildiği görülmüştür. (20, 26, 43, 46, 47).

Retinoidler fizyolojik etkilerini retinoik asit reseptörleri (RAR) ve retinoik asit X (RXR) nükleer reseptörlerine bağlanarak deoksiribonükleik asit (DNA) transkripsiyonu üzerinden gösterirler. Her iki reseptör ailesi de α , β ve γ izotiplerinden oluşur. ATRA sadece RAR'a bağlanırken, 9-cis retinoik asit (alitretinoin) her iki reseptöre de bağlanabilir. Retinoidlere cevap verebilen genlerin üzerinde, promotör (indükleyici) bölgesinde, retinoik asit cevap elementi (RARE) denilen DNA regülatörü görevi gören gen dizisi mevcuttur. RAR, RXR ile yan yana gelip RAR/RXR heterodimerlerini oluştururken, RXR kendi aralarında homodimer oluşturabilir (RXR/RXR homodimeri). Bu hetero ve homodimerler dinlenme hâlinde bile RARE bölgesine bağlı olarak bulunmaktadır. Bu reseptörler, retinoid ligandları bağlı değilken kosüpresörler ile DNA transkripsiyonunu önlerken, ligand bağlandığında kosüpresörleri bırakıp, koaktivatörler ile DNA transkripsiyonuna olanak sağlarlar. Negatif regülatuar bir mekanizma ile RARE'si bulunmayan genlerin transkripsiyonlarında azalmaya bağlı olarak ise antiproliferatif ve antienflamatuar etkiler gibi indirekt etkileri görülür.(43, 45, 46). Sebosüpresyon gibi kısmi olarak RAR bağımsız etkiler de görülebilmektedir (48).

Bu yollarla temel olarak; sebese bez aktivitesini baskılar, folliküler keratinizasyonu düzenler, *P. acnes*'i ve dolayısıyla enflamasyonu azaltır. Bunların yanında nötrofillerin motilitesini azaltarak antienflamasyon, reaktif oksijen radikallerinde azalma, aktivatör protein-1 üzerinden matriks metalloproteinazların salınımını düzenleyip skar oluşumunda azalma, doğal ve kazanılmış immünite modülasyonu, antiandrojenik etki, hücresel kohezivitenin düzenlenmesi, anjiyogenezin

stimülasyonu gibi etkileri bulunmaktadır. Etkileri doz ve süre bağımlı olarak görülmektedir (26, 42, 46, 49).

13-cRA sebun sekresyonunun en potent inhibitörüdür. Sebase bez boyutlarındaki küçülme ve içeriklerindeki lipid miktarının azalması gibi histolojik değişiklikler tedavinin 8. haftasından itibaren izlenebilir (47). Mekanizması tam olarak bilinmese de 13-cRA'nın, immortalize insan sebosit hücre hattı olan SEB-1 hücrelerinde hücre siklusunu durdurduğu ve apoptozise yol açtığı gösterilmiştir (47). Bazal sebositlerin proliferasyonunu önleyerek sebase bez boyutunu %90'a kadar azaltabilmektedir (23). Altı hafta içinde, 0.5–1.0 mg/kg/gün dozlarında kullanıldığında sebun salgısını belirgin bir şekilde azaltmaktadır (20). Sebosüpresif etkisi bir diğer yandan antiandrojenik etkisine bağlı sebun azalması ile de açıklanabilir. 13-cRA, retinol dehidrogenaz enzimi üzerinden yarışmalı olarak 3 α hidroksisteroid oksidasyonunu inhibe eder. Sonuç olarak, dihidrotestosteron ve androstenodion azalarak antiandrojenik etki oluşur (26).

13-cRA ile, hücre proliferasyonu normal epidermis üzerinde hücre döngüsünün mitotik fazının kısılmasından dolayı artarken, hiperproliferatif epitelde ise bunun normalizasyonunu sağlanmaktadır. Retinoidler terminal keratinosit farklılaşması üzerinde mukozal metaplazi yönünde etki ederler. Keratinizasyon azalır ve tonofilamenlerin kaybı nedeni ile kohezivite azalır, epitel mukoza benzeri bir yapı hâline gelir. Tonofilamen kaybı ile aynı zamanda deri bariyeri bozulur, transepidermal su kaybı (TESK) artar ve bu sayede retinoidlerin keratolitik etkisi açığa çıkar (26). Sebun yapısında bulunan wax esterleri 13-cRA ile belirgin şekilde azalır ve bir miktar skualen azalması ve rölatif bir kolesterol artışı olur. Komedonal lipid yapısında ise gliseridler azalırken, serbest sterol ve total seramid artışı görülmektedir (22). Sebun içeriği ve ortamın değişmesi indirekt etki ile *P.acnes*'in azalmasına neden olur (26, 33).

Oral retinoidler, monosit ve nötrofil kemotaksisini inhibe ederken aynı zamanda nötrofil ve eozinofillerin motilitesini de azaltır. Bu hücrelerin epidermise göçü baskılanır ve böylece antienflamatuar etki görülmektedir (26). Topikal isotretinoinin lökotrien B4 inhibisyonu yaparak, nötrofillerin deriye göçünü engellediği gösterilmiştir ve 13-cRA'nın keratinositlerden nitrik oksit ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) salınımını engellediği bilinmektedir (22).

Genel olarak retinoidlerin hücre sel ve humoral immüniteyi stimüle ettikleri düşünülmektedir. İnhibitör etkilerinin olduğu da literatürde belirtilmiştir. Retinoidler antikör üretimini ve periferik yardımcı T hücre sayısını artırabilmektedirler. Topikal

tretinoinin ultraviyole tedavisine bağılı deride Langerhans hücrelerinin azalmasını önlediğı gösterilmiştir (22). Retinoidler aynı zamanda in vitro ve in vivo ortamlarda, fagosituzu aktive etmek ve T hücre seviyesinde interlökin-1 (IL-1) aktivitesini artırmak üzere, iki yolla Langerhans hücrelerini monosit ve makrofajları stimüle etmektedirler (26). İn vitro ortamda retinoid ile muamele sonrası T hücre ve doğal öldürücü (NK) hücrelerine ait yüzey antijenlerinde artış saptanmıştır. ATRA ile RAR- α üzerinden tavuk lenfositlerinde antijene spesifik proliferatif cevabın direkt olarak etkilenebiliyor olduğı düşünölmektedir (22).

Retinoidler epidermiste belirgin değışikliklere yol açmaktadır. 13-cRA ile epidermal bariyerin bozulması, stratum korneumdaki kohezyon gücünün azalması, desmozom ve tonofilamenlerin kaybı, keratinositler arasındaki amorf maddenin artışı ve TESK gibi epidermal değışikliklerin göröldüğü literatürde yer almaktadır (50).

13-cRA, çeşitli tedavi endikasyonlarının (Tablo 2.2) yanında (2, 23, 48), akne fulminans ve piyoderma fasiyalede de kullanılmaktadır (2).

Tablo 2.2: 13-cRA tedavi endikasyonları (2, 23, 48).

13-cRA tedavi endikasyonları

- Şiddetli, dirençli kistik akne
 - Şiddetli, dirençli nodüler ve enflamatuvar akne
 - Konvansiyonel tedavilere yanıtızsız orta şiddetteki akne
 - Skar bırakan akne
 - Aşırı yağlı cilt
 - Şiddetli depresif durum ve psikolojik etkilerin göröldüğü hastalar
 - Gram negatif follikülit
 - Akne ve periferel hiperandrojenizimin olduğı kadınlarda oral kontraseptif ile kombine kullanım şeklinde
-

Tedaviye 0,5-1 mg/kg/gün dozlarında başlanıp, devamında totalde 120-150 mg/kg doza ulaşılmaya çalışılır. Bu dozlarda tedavi 4-6 ayda tamamlanabilir ve hastaların %88'inde tam remisyon elde edilebilir. Total olarak 120 mg/kg kümülatif dozun altında relaps daha sık görölmekte iken, 150 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda ise ek bir fayda elde edilememektedir (2, 20). Sıklıkla ilk 18 ayda olmak üzere, 3 yıl içinde nüks oranı %39 olarak bildirilmiştir (2).

13-cRA'nın en ciddi yan etkisi teratojenite olup, en sık ve doz bağımlı yan etkisi keilittir. Keilitten sonra fasyal eritem ve dermatit, daha az oranda; vestibulit, kserozis, mukozit, kaşıntı, epistaksis, deskuamasyon, konjonktivit, blefarit, epidermal atrofi, deri frajilitesinde artış sık görülen mukokutanöz yan etkileri arasındadır. Daha nadir olarak görülen yan etkileri; aşıl tendoniti, akne fulminans, depresyon, diyare, saç dökülmesi, baş ağrısı, psödotümör serebri, yüksek tonlarda sağırılık, duygudurum değişiklikleri, gece körlüğü, paronişi, piyojenik granülom, ürtiker ve vaskülit şeklinde sayılabilir (20).

2.3. Kontakt dermatit

Kontakt dermatit, dış ortamdaki zararlı maddelerin deriye direkt teması ile oluşan enflamatuar bir reaksiyondur (14). Bu reaksiyon; hipopigmentasyon, akne, ürtiker, fototoksik reaksiyonlar ve dermatit şeklinde kendini gösterebilir (51). Kontakt dermatit oluşum mekanizmasına göre; allerjik (immünolojik) , irritan (immünolojik olmayan) ya da mikst tipte görülebilmektedir (14). AKD, yaklaşık %20 oranında görülürken; İKD, bu gruptaki hastaların yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır (51).

2.3.1. Allerjik kontakt dermatit

2.3.1.1. Tanım

Kontakt allerji; bir kontakt allerjen vasıtası ile kişinin immün durumunun kontakt sensitizasyon (kontakt duyarlanma) olarak da adlandırılabilir şekilde değişmesidir (14). Allerjenler genellikle protein yapıdaki bir hapten ile birleşmiş küçük boyutlu, stratum korneumu geçebilen duyarlandırıcılardır (14, 18). Daha önceden bu duyarlandırıcılar ile sensitize olmuş yatkın kişilerde, aynı madde ile sonraki bir temasla deride gördüğümüz enflamatuar reaksiyon ise AKD olarak adlandırılmaktadır. AKD, gecikmiş tip hipersensitivitenin en tipik örneğidir (18, 52).

2.3.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji

İlk olarak Bloch ve Steiner-Woerlich tarafından çuha çiçeği ekstresi kullanılarak deneysel olarak AKD oluşturulmuş, sonrasında Landsteiner ve Chase, kontakt duyarlılığın kobaylar arasında mononukleer hücreler aracılığıyla aktarılabildiğini göstermişlerdir (52).

AKD, tüm yaş gruplarında görülebilirken, yaşamın ilk aylarında ve 6.dekad sonrası sıklığı azalmaktadır. Bu durumun, infantlarda, henüz immün yanıtın oturmamış olmasına ve allerjenler ile maruziyetin az olmasına; yaşlılarda ise immün cevapta azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Çocuklarda, daha önceden düşünülenin aksine, nadiren değil yaklaşık %20 oranında görüldüğünü gösteren kanıtlar mevcuttur (53).

2.3.1.3. Etiyopatogenez

AKD; T hücrelerinin önemli rol oynadığı gecikmiş bir tip-4 hipersensitivite reaksiyonu sonucu gelişmektedir (9). İmmünolojik bir patogeneze sahip olan AKD için, sağlam bir deri bariyerinin olması da önemlidir çünkü atopik dermatit gibi nedenler ya da başka sebeplere bağlı bozulmuş deri bariyeri varlığında allerjen ve iritan maddelerin penetrasyonu artmaktadır ve böylece kontakt hipersensitivitenin arttığı düşünülmektedir (10, 54).

AKD oluşumunun iki ana fazında (sensitizasyon ve ortaya çıkma fazları); keratinositler, mast hücreleri, nötrofiller, Langerhans hücreleri (LH), dentritik hücreler (DH), CD4+ ve CD8+ T hücreleri aktif rol oynamaktadır (55). Monosit-makrofaj ailesinden olduğu düşünülen LH, epidermise lokalize olan bir çeşit dentritik hücredir (56, 57). Herhangi bir immün olay nedeni ile aktive olmamış deride; epidermal tabakada LH bulunurken, dermiste DH yer almaktadır. Enflamasyon durumunda hem epidermal hem dermal tabakada farklı tipte DH görmek mümkündür (58).

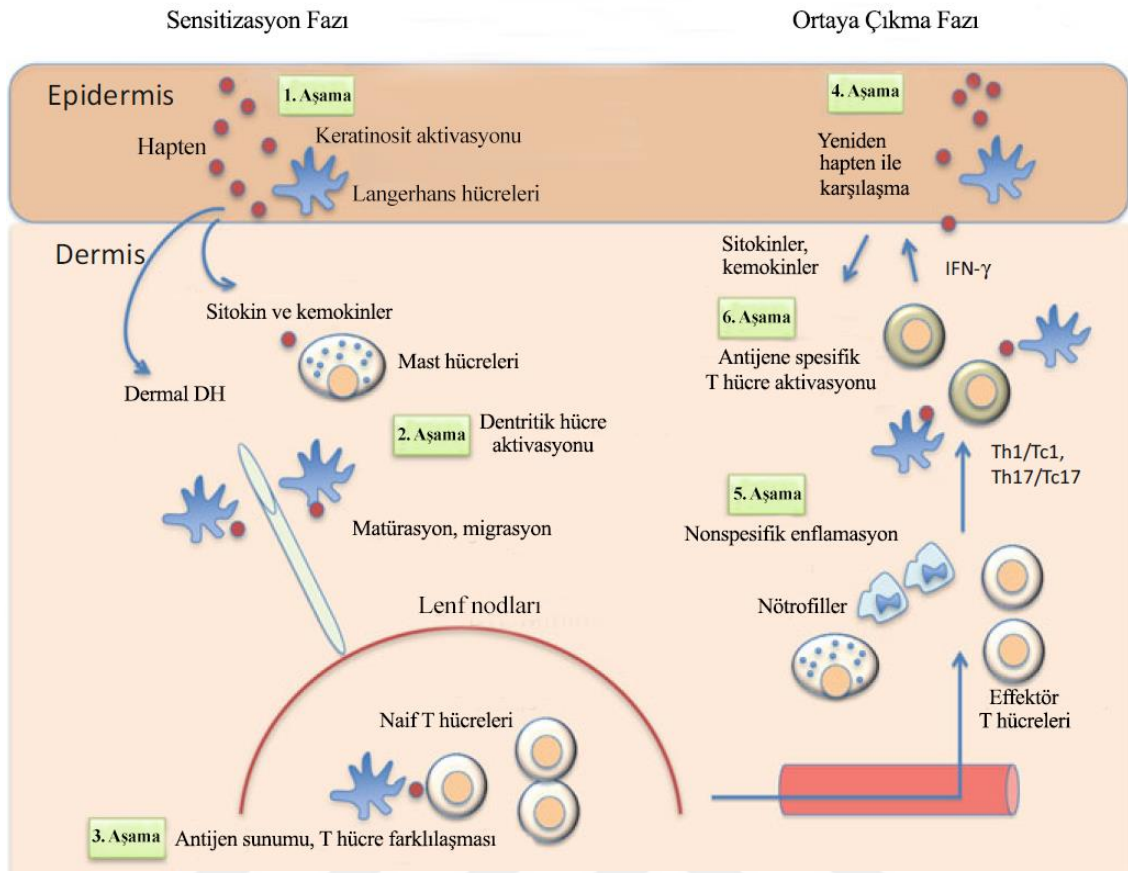
AKD'nin dışarıdan görülmeyen faz, yani sensitizasyon fazında; deri yüzeyine temas eden, genellikle moleküler ağırlığı 500 daltondan küçük olan kimyasal maddeler (haptenerler), deri bariyeri olan stratum korneumdan geçtikten sonra deri peptitleri ile bağlanarak immünite için tanınabilecek boyutlara ulaşır (9, 55, 59). Sonrasında derideki LH ve DH tarafından pinositoz ve ya reseptör aracılı endositoz yolu ile hücre içine alınıp, işleminden geçirildikten sonra yine bu hücre yüzeylerinde bulunan majör histokompatibilite kompleksi-2 (MHK-2)'ye bağlanır (9, 55, 60).

AKD başlangıcında keratinosit hasarını öngören Matzinger'in tehlike modeline göre LH ile olan bu bağlanma sensitizasyon için yeterli değildir. Hasarlanmış keratinositlerce üretilen interlökin-1 β (IL-1 β), TNF- α ve granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör (GM-KSF) varlığında, LH aktive olur, matüre hâle gelir ve 4-6 saat içinde afferent lenfatiklerle bölgesel lenf nodüllerine göç ederler. Bu kofaktörlerin bulunmadığı durumlarda sensitizasyon yerine o maddeye tolerans gelişimi söz konusudur (9, 52, 60). Tehlike modeline göre, keratinosit hasarının AKD'de rolü olabileceği, irritan kontakt dermatit varlığında ve deri bariyeri hasarlandığında hipersensitivite oluşabildiği görüşü desteklenmektedir (8, 9, 19, 52).

Parakortikal alanda T lenfositler ile antijen sunan hücreler arasında uygun bağlantı sağlandığında lenfositten (interlökin-2) IL-2, antijen sunan hücreden IL-1 salınımı olmaktadır (9). Antijene spesifik T hücrelerinin oluşumu (CD8+ Tc1 ve CD4+ Th1 hücreleri, Th17 ve Tc17 hücreleri), klonal çoğalması, kan akımı ve bazal keratinositlerden salınan kemokinler aracılığıyla efferent lenfatik yollar üzerinden epidermise göç etmesi sonucunda sensitizasyon fazı 10-14 günde tamamlanmaktadır (10, 18, 52, 55).

T hücrelerinin epidermise göçü; keratinositlerden salınan C-C motif kemokin ligand 27 (CCL27) kemokini ve lenfositler üzerinde bunu tanıyan C-C motif kemokin reseptörü-10 (CCR10)'un bulunması, bunun yanında deriye göç eden lenfositler üzerinde kutanöz lefositle ilgili antijenin (cutaneous lymphocyte- associated antigen: CLA) olması gibi faktörlere bağlı olarak gerçekleşir (9).

Diğer faz ortaya çıkma fazıdır ve sonucunda deride gözle görülebilir enflamatuar bir reaksiyon izlenir. Bu fazda daha önceden spesifik bir allerjen ile duyarlanmış olan bir bireyin aynı madde ile tekrar temas etmesi sonucu 12-48 saat içinde hızlı bir şekilde deride eritem, infiltrasyon, ödem ve veziküller olarak kendini gösteren allerjik kontakt dermatit gelişir (14, 18). Bu defa allerjen; LH, makrofaj, mast hücreleri ve keratinositlerce daha önceki fazda deriye yerleşmiş olan antijene spesifik bellek T hücrelerine sunulur ve bu bağlantı sonucunda, çeşitli sitokin ve kemotaktik faktörlerin salınımıyla, bölgeye göç eden enflamatuar hücreler AKD oluşumuna yol açmaktadır (Şekil 2.1). Reaksiyonun oluşması için güçlü antijenler ile bir kez temas gerekirken, daha zayıf antijenler için daha fazla sayıda temas gerekebilir. Reaksiyon allerjen ile temastan 12-24 saat sonra başlar, 3-5. günlerde en belirgin seviyeye ulaşır ve tedavi edilmezse 3-4 hafta sürer (52, 60).



Şekil 2.3: AKD gelişim fazları (DH: Dentritik hücreler, IFN- γ : İnterferon gamma, Th1,17: Yardımcı T hücresi-1,17, Tc1,17: Sitotoksik T hücresi-1,17) (55).

AKD oluşumunu etkileyen faktörler; kişisel (atopi, genetik, cinsiyet, hormon, yaş, ek hastalık ve ilaçlar, lokal faktörler), çevresel (iklim, flora, kültürel farklılıklar), kimyasal (madde ile ilgili sensitizasyon gücü ya da tolerans oluşumu) faktörler olarak sayılabilir (9, 60).

2.3.1.4. Klinik

Klinik tablo allerjenin gücüne, temas süresine, reaksiyon bölgesine ve bireysel faktörlere bağlı olarak değişebilmekle beraber AKD, kaşıntılı ekzematöz lezyonlarla seyretmektedir. Akut dönemde eritemli maküller, papüller, papüloveziküller, büller, rüptüre bağlı sızıntılı lezyonlar, kabuklanma ve ağrı izlenebilmektedir (9, 19, 60). Subakut dönemde vezikülden ziyade krut ve deskuamasyon, kronik dönemde de likenifikasyon ve fissürler ön plandadır (60). Lezyonların dağılımı tanısız önem taşımakta fakat net olarak sorumlu ajana yöneltmemektedir. Anatomik patern, temas

eden bölge paterni ve temas bölgelerinin de dışına yayılan id benzeri patern şeklinde dağılımlar görülebilmektedir (9).

Ek olarak; AKD, ekzematize olmayan reaksiyonlar şeklinde de karşımıza çıkabilir. Bu durumda; kontakt ürtiker, eritema multiforme benzeri, purpurik, likenoid, pigmente, granümatöz, lenfomatoid, büllöz, papülonodüler, püstüler, ödematöz, skleroderma benzeri, kontakt lökoderma ve onikolizis tarzında lezyonlar görülmesi mümkündür (9, 18, 19, 61).

2.3.1.5. Tanı

Tanı için iyi bir anamnez ile hastanın mesleği, hobileri, giyisileri, önceki tedavilerinin öğrenilmesi, lezyonlara ait klinik bulgular ve bunların anatomik yerleşimleri önemlidir. Kesin tanıda sorumlu antijenin gösterilmesi için deri yama testi uygulanmaktadır (60). Çoğu durumda AKD, sadece histopatolojik özelliklere bakarak diğer ekzematöz dermatitlerden ayırt edilemeyebilir fakat mikozis fungoides gibi dermatit grubu dışı hastalıklardan ayırmda, histopatoloji faydalı olabilir (51, 62).

2.3.1.6. Histopatoloji

Histopatolojik bulgular biyopsinin alındığı klinik evreye göre değişkenlik gösterir. Erken lezyonlar akut spongiotik dermatit (intraepidermal veziküllerin de eşlik edebildiği intersellüler ödem) görüntüsü verirler, vezikül geliştiğinde LH'den oluşan kümeler görülebilir. Lenfosit, makrofaj ve LH'den oluşan yüzeysel dermal infiltrat damarlar etrafında daha belirgindir ve eozinofiller de eşlik edebilir (62, 63). Subakut lezyonlarda spongiotik olarak orta derecede akantoz ve parakeratoz izlenmektedir (60). Kronik lezyonlarda; kronik spongiotik dermatit (sıklıkla psoriaziform paterndeki epidermal hiperplazi) tablosu izlenmektedir (51). Histopatolojide eozinofillerin görülmemesi tanıyı dışlamamakla birlikte, varlığının karakteristik olduğu düşünülür (62). AKD, histolojik olarak spongiotik dermatitlerin prototipi olmasına rağmen, bu bulgu birçok dermatitte izlenebilmektedir. Bu nedenle AKD tanısında mevcut kliniğin ve yama testinin önemi büyüktür (51).

2.3.1.7. Deri Yama Testi

Josef Jadassohn 1800'lü yılların sonunda, bir kongrede, kendisi tarafından geliştirilmiş olan bir fonksiyonel deri testinin kullanıldığı çalışmasının sonuçlarını ilk olarak paylaştıktan sonra, bu test diğer bilim insanlarınca daha da geliştirilmiş ve zamanla günümüzdeki standardizasyona kavuşmuştur. Jadassohn'un uyguladığı bu test, ilk deri allerji testi olup, aynı zamanda deri yama testinin ilk prototipidir. Günümüzdeki hâli ile bu test, o yıllardan bu yana AKD tanısında altın standart olmaya devam etmektedir (17, 64-66).

Deri yama testi (DYT); gecikmiş bir hipersensitivite reaksiyonu (Tip-IV) olan kontakt allerjinin tanısında kullanılan faydalı bir testtir (66). Bu testte, kontakt dermatitli ya da kontakt dermatit öyküsü olan hastalarda; kontrollü bir şekilde ve irritasyon oluşturmayacak konsantrasyonlarda şüpheli allerjenler uygulanıp tanı doğrulanmaya çalışılmaktadır (60, 66). Bu in vivo test, standart koşullar altında deri üzerine oklüzyon ile uygulanır ve bir kontakt allerjene karşı duyarlanmış kişide ortaya çıkma fazını yeniden oluşturmak hedeflenir (14).

Yama testi iki farklı sistem ile uygulanabilir. Orijinal test sisteminde (Örneğin; Finn, van der Bend ve IQ test); allerjenler, yamalar ve bantlar ayrı ayrı elde edilir. Modern test sisteminde (T.R.U.E. Test[®], İngiliz Serisi, Kuzey Amerika serisi) ise kullanıma hazır üç komponenti de bir arada içeren materyaller kullanılır (66, 67). Finn testi ile T.R.U.E. (Thin Layer Rapid Use Epicutaneous) Test'in karşılaştırıldığı çalışmalarda test sonuçlarının birbirine yakın olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (68-70). Son zamanlarda kullanım kolaylığı nedeniyle FDA onayı bulunan T.R.U.E. Test daha fazla tercih edilmektedir (71, 72).

DYT kullanımını için endikasyon, kontrendikasyon ve bunu yanında testin ertelenmesini gerektiren bazı durumlar bulunmaktadır (Tablo 2.3 ve tablo 2.4). Vücudun %25'inden fazla alanı kaplayan aktif dermatit ya da şiddetli dermatit varlığında 2 hafta, sistemik immünsüpresan tedavi ya da fototerapi almış olan hastalarda 1-2 hafta, güneş banyosu yapılmış olması durumunda 4 hafta, günlük 15 mg'dan fazla sistemik steroid tedavisi almış olan hastalarda en az 2 hafta, topikal steroidlerin sırta/test alanına uygulanmış olması durumunda 3-7 gün süren aralıklar ile DYT'nin yapılması ertelenmelidir (9, 14, 18).

Tablo 2.3: DYT için endikasyonlar (14, 66, 73).

DYT için endikasyonlar
- Kontakt dermatit varlığı ve öyküsü
- Rekürren ve tedaviye dirençli kontakt dermatit dışı diğer dermatitlerde, kombine şekilde kontakt allerji şüphesi
- Topikal ilaç ve taşıyıcılarına karşı kontakt allerji şüphesi
- Eldiven, bakım ürünü ya da ilaç alternatifleri ile ilgili öngörü sağlanması
- Kronik el ve ayak ekzemasında
- Variköz ekzemalar
- Gecikmiş tip hipersensitivite (ilaç erüpsiyonları dâhil) şüphesi olan kutanöz ve mukozal erüpsiyonlar

Tablo 2.4: DYT'nin ertelenmesi gereken durumlar (9, 14, 18) ve DYT için kontrendikasyonlar (74).

Ertelenmesi gereken durumlar	Kontrendikasyonlar
- Vücudun %25'inden fazla alanda aktif dermatit	- İmmün yetmezlikler
- Şiddetli aktif dermatit varlığı	- İmmünespresif tedaviler
- DYT uygulama alanında dermatit olması	(İlaçlar, güneşlenme, fototerapi)
- Sistemik immünespresan tedavi (Steroid, azatioprin gibi)	- Otoimmün hastalıklar
- Fototerapi (PUVA, UVB)	- Hamilelik ve laktasyonda güvenlik ile ilgili bilgiler
- Güneş banyosu yapılmış olması	yetersiz olduğundan kontrendike
- Sistemik steroid (>15 mg/gün) kullanımı	sayılabilir
- Topikal steroidlerin test alanına uygulanmış olması	

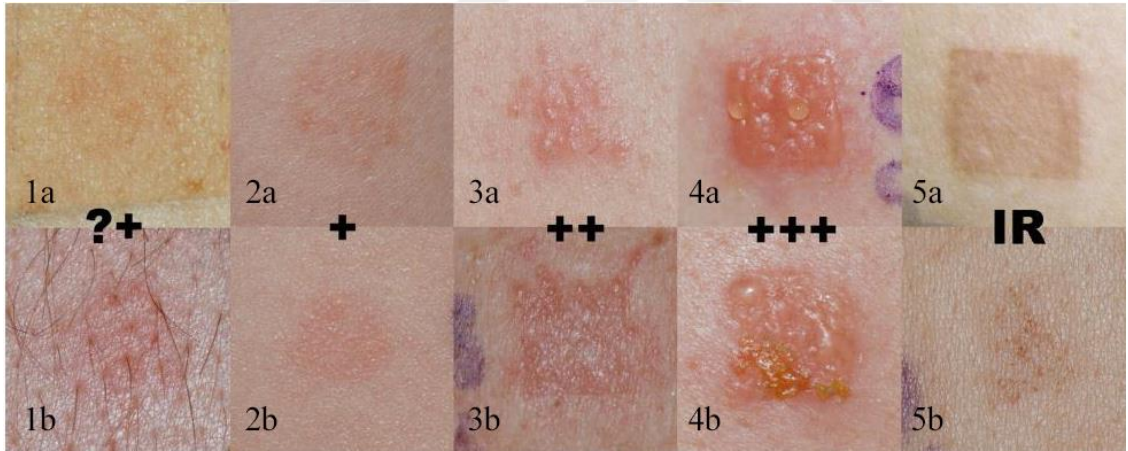
PUVA: Psöralen ultraviyole A ışınları, UVB: Ultraviyole B ışınları

T.R.U.E. Test; standardize allerjen ve bunların karışımlarını içeren ince, dehidrate jel tabakalarını üzerinde taşıyan su geçirmez bantlardan oluşur. Deriye oklüzyon şeklinde uygulandığında derideki nemi emen jeller yeniden hidrate olup allerjenlerin deriden emilimi kolaylaşmaktadır (18). Literatürde çeşitli bilgiler yer almakla beraber (9, 51, 74, 75); test, 48. saatte açılıp yarım saat sonra 'Irritant Contact Dermatitis Research Group (ICDRG)' olarak geçen İritan Kontakt Dermatit Araştırma Grubu kriterlerine göre yorumlanır. İkinci okuma için 72., 96. ve ya 120. saatlerden

birinde hastanın tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir. Geç reaksiyonlar için 7 ve 10. günde üçüncü bir geç okuma önerilmektedir (14, 67). Testin yapılması için en uygun alanın sırt olduğu (düzgün yüzeyli ve geniş olması, rutin olarak güneş gören bir lokalizasyonda olmaması gibi nedenlerden dolayı) düşünülmele beraber sırtta skar, akne ya da dövme gibi testi etkileyebilecek durumlarda üst kolun ekstansör yüzeyi, batın ve uyluk yüzeyi de kullanılabilir (14, 67).

2.3.1.7.1. Sonuçların Yorumlanması

ICDRG kriterlerine uygun bir şekilde okuma yapıldıktan sonra sonuçlar İKD ya da AKD açısından yorumlanır (Tablo 2.5). Sadece hafif eritem olması hâlinde şüpheli pozitif (Şekil 2.2- 1a ve 1b), eritem, infiltrasyon, ve muhtemel papüller görüldüğünde zayıf pozitif (Şekil 2.2- 2a ve 2b), eritem, infiltrasyon, papül ve veziküller görüldüğünde güçlü pozitif (Şekil 2.2-3a ve 3b), yoğun eritem, infiltrasyon ve birleşen veziküller varlığında ise çok güçlü pozitif reaksiyondan (Şekil 2.2-4a ve 4b) bahsedilir.



Şekil 4.2: Allerjik reaksiyonların derecelendirilmesi (74).

Reaksiyon morfolojisi ya da zaman içindeki değişimine bakarak yorumlama yapılabilir. Morfolojik ve klinik olarak test maddelerinin uygulandığı alanlarda hafif kırıxıklık (sabun etkisi), infiltrasyon olmaması, kaşıntı olmaması, keskin sınırlı kenarlar, folliküler dağılımlı papüller, peteşi, püstül, minimal infiltrasyonun eşlik ettiği bül ve nekroz, irritan reaksiyon (Şekil 2.2- 5a ve 5b) olarak yorumlanabilirken (9, 14, 66), zamansal ilişki olarak da kreşendo, plato ve dekreşendo paternlerinin varlığı gözlemlenir (67, 75). İrritan reaksiyonlar dakikalar ve saatler içinde gelişir, allerjik reaksiyonların gelişmesi günler alır. Buna bağlı olarak; genellikle, irritan reaksiyonlar

ilk başta belirginken zamanla azalır (dekreşendo) ve allerjik reaksiyonlar zamanla artar (kreşendo patern) (67). Zaman içinde kreşendo ve plato gösteren reaksiyonlar allerjik, dekresendo patern ise irritan reaksiyonları düşündürmektedir (75). Tüm bu ayırım yöntemlerine rağmen zayıf irritan reaksiyon ile zayıf allerjik reaksiyon ayırt edilemeyebilir bu durumda ek tetkiklere ihtiyaç vardır (66, 76).

Tablo 2.5: ICDRG'ye göre DYT sonuçlarının kayıt edilmesi ve kodlanması (77).

ICDRG'ye göre DYT sonuçlarının kayıt edilmesi ve kodlanması

Şüpheli reaksiyon (+/?): Sadece hafif eritem mevcut

Zayıf pozitif reaksiyon (+): Eritem, infiltrasyon ve muhtemel papüller

Güçlü pozitif reaksiyon (++) : Eritem, infiltrasyon, papül ve veziküller

Çok güçlü pozitif reaksiyon (+++) : Yoğun eritem ve infiltrasyon ve birleşen veziküller

Negatif reaksiyon (-) : Lezyon yok

İrritan reaksiyon (IR) : Farklı tiplerde irritan reaksiyonlar

TE: Test edilmedi

Aynı zamanda, testin sonucunda allerjik reaksiyona ait pozitif bir yanıt elde edilmiş olması hastanın allerjik kontakt dermatiti olması ile bire bir aynı anlama gelmemektedir. Pozitif sonuçlara sahip bazı hastalar şüpheli madde ile temas sonucu klinik bulgu geliştirmeyebilir. DYT'nin sonucunun, hastanın klinik semptomlarını açıklayıp açıklamadığı her hasta için kontrol edilmelidir. Bu kontrol, COADEx sınıflaması (Tablo 2.6) ile kolaylıkla yapılabilir (74).

Tablo 2.6: DYT sonuçlarının kontakt dermatit ile ilişkisi (74).

İlişki Kodları	Anlamları
C (Current-Şimdiki)	Hasta dermatit olmadan önce şüpheli madde ile temas etmiştir, temas sonlandığında dermatit iyileşmektedir
O (Old-Eski)	Geçmişte şüpheli allerjen ile temas olduğunda hasta dermatit geçirmiştir
A (Aktif)	Hasta sensitize olmuştur
D (Doubtful-Şüpheli)	Pozitif test sonucu ile hastalık arasındaki ilişki gözlenemediğinden değerlendirmenin zor olduğu durumlardır
E (Exposed: Maruziyet)	Daha önceden hasta şüpheli allerjenle temaslar tariflemektedir fakat dermatit gelişimi izlenmemiştir
X (Cross-reaction: Çapraz reaksiyon)	Klinik olarak gerçekten ilişkili olan başka bir haptene olan çapraz ilişkiye bağlı gelişen pozitif reaksiyon olmuştur

DYT sonuçlarının hastanın şikâyetleri ile bağlantılı olup olmadığının yanında, testin sonuçlarında yalancı negatiflik ve pozitifliklerin olabileceği de unutulmamalıdır (Tablo 2.7). Yalancı pozitif reaksiyon, hastada kontakt allerji bulunmamasına rağmen DYT’de pozitif sonuç elde edilmiş olmasıdır. Yalancı negatif reaksiyon ise; hastada kontakt allerji bulunmasına rağmen DYT sonucunun negatif gelmesidir (66). Güvenilir olmayan test sonuçları için 30 gün-2 aylık süre sonrası test tekrarı önerilmektedir (75, 78).

Tablo 2.7: DYT’de yalancı pozitiflik (66, 78) ve negatiflik (9, 66, 78) için olası sebepler.

Yalancı Pozitiflik	Yalancı Negatiflik
Test maddesinin konsantrasyonunun çok yüksek olması	Test maddesinin konsantrasyonunun çok düşük olması
Kontamine ya da saf olmayan madde ile test hazırlanması	Test maddesinin taşıyıcı maddeden salınmamış olması
Fazla miktarda test maddesi uygulanması	Az miktarda test maddesi uygulanması
Test maddesinin taşıyıcı içindeki heterojen dağılımı	Yetersiz oklüzyon
Yakındaki test maddesine karşı gelişen reaksiyondan etkilenme	Test materyalinin yerinden ayrışması (Temasın kısa süreli olması)
Test bölgesinde yakın zamanlı ya da eş zamanlı dermatit olması	Geç okumaların yapılmaması
Solid maddelerin mekanik irritasyonu (Sütyen, bantların etkisi...vb)	Okumaların çok erken yapılması
Yapışkan bantlara karşı reaksiyon olması	Testi erteleme gerekçelerine uyulmamış olması (UV, topikal ya da sistemik steroidler)
Yamanın kendisine karşı reaksiyon olması	Allerjenin aktif formda olmaması ya da degrade edilmiş olması
Artefaktlar	Kompaund allerji
Uyarılmış deri sendromu	Uygun olmayan taşıyıcı
	Fotosensitizasyona sebep olan bir madde için fotoyama testin yapılmamış olması
	Testlerin ıslak ya da kayıp olması

UV: Ultraviyole ışınları

2.3.1.7.2. Yama Testinde Özel Durumlar

Çapraz Reaksiyon:

Kimyasal olarak birbirine yakın olan maddelerden birine karşı gelişen kontakt allerjinin, benzer yapıdaki diğer madde tarafından da ortaya çıkarılabilmesi ya da mevcut reaksiyonun benzer madde ile daha kötü hâle gelmesi çapraz reaksiyon ile açıklanmaktadır (66). Para-fenilendiamin, benzokain, prokain, sülfonamidler, paraaminobenzoik asit gibi aromatik bileşikler çapraz reaksiyon gösterebilirler. Benzer

yapıdaki kortikosteroidler ve aminoglikozidler de kendi içlerinde çapraz reaksiyona sebep olabilirler (9).

Polisensitizasyon:

Kimyasal olarak benzer olmayan 5'ten fazla maddeye karşı pozitif reaksiyon görülmesi polisensitizasyon olarak yorumlanır. Bu kişinin bireysel olarak kontakt allerji geliştirme yatkınlığını gösterebilmektedir. Çoklu pozitif reaksiyonların görüldüğü durumda uyarılmış deri sendromu da gözden geçirilmelidir (75).

Uyarılmış deri sendromu:

İki ya da ikiden fazla pozitif sonuç olduğunda görülebilen bu sendrom birkaç nedene bağlı olabilir. Uygulama bölgesinin yakınındaki bir başka maddeye karşı gelişen reaksiyondan etkilenme, test bölgesinde o anda bulunan ya da yakın zamanda bulunan bir dermatozun olması, test bölgesinden uzaktaki bir alanda dermatoz bulunması, çapraz reaksiyon gösterebilecek maddelerin birbirine yakın uygulanmış olması gibi sebepler bu sendroma yol açabilir (9, 78). Bu durumda farklı dilüsyonlardaki şüpheli maddeler ile birkaç hafta sonra tekrar DYT uygulanabilir (9).

Bileşik allerji:

Bir ürünün kendisine karşı test pozitifken, o ürünün bileşenlerine karşı negatif sonuç alınmasıdır. Burada; içerikteki ürünlerin birleşimine bağlı bir reaksiyonla yeni ürünlerin oluşumu, çoklu zayıf sensitizer maddelerin hep beraber artan gücü ve daha birçok muhtemel mekanizmanın rol alıyor olabileceği düşünülmektedir (9).

Bastırıcı etki:

Kimyasalların kombinasyonu, bileşik allerjiye yol açabileceği gibi; ürün içindeki maddeler bir araya geldiklerinde, içlerinde antienflamatuar etkili bir madde varlığında DYT sonucu o ürün için baskılanabilmektedir (9).

Aktif sensitizasyon:

Hastanın daha önceden negatif çıkan DYT sonucunun 10-20. Günler arasında pozitif bulgu vermesi ve ikinci kez DYT yapıldığında reaksiyonun 3. günde pozitifleşmesi ile kendini gösteren, DYT uygulamasına bağlı yeni sensitizasyon gelişmesi durumudur (66). Uygun şartlar altında uygulanan testlerde bu risk oldukça düşüktür (14, 66, 79, 80). Isaksson ve arkadaşları, tüm geç reaksiyonların aktif sensitizasyon ile ilişkili olmayabileceğini bildirmişlerdir (74, 81).

Persistan reaksiyon:

Pozitif bir DYT sonucunun birkaç hafta boyunca devam etmesi olarak tanımlanmaktadır. Palladyum tetraklorid, altın klorid ve parafenilendiamin gibi maddeler ile persistan reaksiyonlar bildirilmiştir (14).

2.3.1.7.3. Yama Testinde Komplikasyonlar

Genel olarak, DYT doğru bir şekilde uygulandığında yan etkisi minimaldir (9). Ancak nadiren, aktif sensitizasyon, hastanın standart olmayan kendi ürünleri ile yapılan teste karşı irritan reaksiyon, eski ya da o anda var olan dermatitin alevlenmesi, kontakt ürtiker, depigmentasyon, pigmentasyon, skar, keloid, testte berilyum ve zirkonyum varsa granülom oluşumu, anafilaktoid reaksiyon ya da şok (penisilin, neomisin, bastirasine karşı), viral veya bakteriyel enfeksiyonlar ve subjektif şikâyetler gibi çeşitli komplikasyonlar bildirilmiştir (14, 66, 74).

2.3.1.8. Ayırıcı Tanı

AKD ayırıcı tanısında; İKD, atopik dermatit, seboreik dermatit gibi diğer dermatit formları ve eritematöz rozase yer alır (9, 10, 51, 53). Ayırıcı tanı, anatomik yerleşim yerine göre de farklılıklar göstermektedir (Tablo 2.8) (9) .

Tablo 2.8: Anatomik yerleşim yerine göre AKD’de ayırıcı tanı.

Diğer dermatitler	Baş bölgesi	El ve kollar	Anogenital ve fleksural alan	Gövde
-Asteatotik dermatit -Atopik dermatit -Otosensitizasyon reaksiyonu -Dishidrotik ekzema -İKD -Mikozis fungoides -Nümler dermatit -Psoriazis vulgaris -Seboreik dermatit -Venöz staz dermatiti	-Psoriazis -Sellülit -Erizipel -DM -Anjiyoödem -Herpes simpleks -FS -KDH -Rozase (eritematöz tip)	-Pomfoliks -İd reaksiyonu -Psoriazis -Tinea manuum -Skabies -Liken planus -Porfiryra kutanea tarda	-Psoriazis vulgaris -Seboreik dermatit -Tinea -Eritrazma	-Papüler ilaç erupsiyonu -DM -Skabies
		Generalize	Bacak ve ayaklar	Temas alanları
		-Diğer eritrodermi nedenleri -Skabies	-Tinea pedis -Skabies	-İlaç erupsiyonu -Fotosensitif dermatozlar

DM: Dermatomiyozit, FS: Fotosensitivite, KDH: Konnektif doku hastalıkları

Ayırıcı tanıda yer alan diğer klinik tanımlara yönelik laboratuvar tetkikleri (Örneğin; eritrazma için Wood ışığı, tinea için nativ, psoriazis için biyopsi gibi) mevcuttur fakat en önemli ayırıcı tanısı İKD’dir (51, 53). İki arasındaki ayrım klinik özelliklere ve bazı diğer farklılıklara dayanarak yapılabilmektedir (Tablo 2.9) ancak kesin tanısı allerjeni göstermek için yapılan DYT ile konulabilir (18, 19, 60).

Tablo 2.9: AKD ve İKD arasındaki farklar (18, 19).

AKD	İKD
1. Spesifik immünolojik sensitizasyon evresi gereklidir.	1. İmmünolojik sensitizasyon olmaz. Temas ile direkt lezyonlar gelişir.
2. Lezyon sınırları net bir şekilde seçilemeyebilir.	2. Lezyonlar belirgin hatlara sahiptir ve temas alanında sınırlı kalır.
3. Primer maruziyet bölgesi dışına lezyon yayılımı olabilir.	3. Temas alanı dışında yayılma görülmez.
4. Genetik olarak eğilimli olanlar ve sensitize olanlar risk altındadır.	4. Herkes risk altındadır.
5. Düşük konsantrasyonda haptentik madde AKD oluşumu için yeterli olabilir.	5. Genellikle yüksek konsantrasyonda olan organik solvent ya da sabun gibi maddelerce oluşturulur.

2.3.1.9. Tedavi

AKD’de tedavide ilk basamak, dermatite neden olan allerjenden kaçınmanın önerilmesidir. Bunun için alınabilecek önlemlerin detaylıca hasta ile görüşülmesi şeklindedir fakat iritan etkenlerin de olması gibi sebeplerden dolayı allerjenden kaçınmak tek başına yeterli olmayabilir. Bu durumda akut AKD’de ıslak pansuman, topikal steroidler ve sekonder enfeksiyon durumunda antibiyotikler, pruritus için sedatif antihistaminikler uygun tedavi yaklaşımını oluşturmaktayken, şiddetli ve dissemine formlarda sistemik steroid de tedavi seçenekleri arasındadır. Kronik AKD lezyonlarında pomad formunda topikal steroidler ön plandadır. Nemlendirici ve bariyer kremlerin kullanımı önerilebilir . Bunun dışında dirençli vakalarda topikal kalsinörin inhibitörleri, sistemik siklosporin ve azatioprin tedavilerinden bahsedilmektedir. Fototerapinin de faydalı bulunduğu yayınlar mevcuttur (9, 52).

2.3.1.10. Prognoz

AKD’de prognoz, buna neden olan allerjene ve bu allerjenden kaçınabilme durumuna bağlı olarak değişmektedir. Eşlik eden İKD ve diğer yapısal faktörler de prognozu etkilemektedir. Nikel allerjisi olanlar için, kronik seyir, diyetle alınan nikel

bağlanmış fakat bu hâlâ tartışmalıdır. Bireysel faktörler, yaş ve atopinin de önemli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (9).

Sık tekrarlayan ve uzun süren dermatitler esnasında çeşitli allerjenlere karşı sensitivite gelişebilir ve bu da rekürrens ve persistans riskini artırır. Örneğin; daha önceden var olan el dermatiti, plastik eldivene karşı sensitivite gelişmesi ile daha komplike hâle gelebilir (9).

Çevrede yaygın olarak bulunmaları nedeni ile nikel ve kromat allerjileri için prognoz genellikle biraz daha kötüyken, kaçınılması kolay allerjenler için prognoz biraz daha iyidir. Hasta eğitimi, erken tanı ve tedavi prognozu daha iyi hale getirebilmektedir (9).

2.3.2. İrritan Kontakt Dermatit

2.3.2.1. Tanım

İKD; her ne kadar daha önceden immünolojik olmayan yollarla geliştiği tanımlanmış olsa da, fiziksel, kimyasal ve mekanik sitotoksositeye bağlı doğal immünite aktivasyonu ile oluşturulan, lokalize bir deri reaksiyonu olduğu düşünülmektedir. İrritan maddelerin deriye teması ve oluşan hasar sonrası ani bir şekilde ya da kümülatif etki ile gelişmektedir (10, 82, 83).

2.3.2.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji

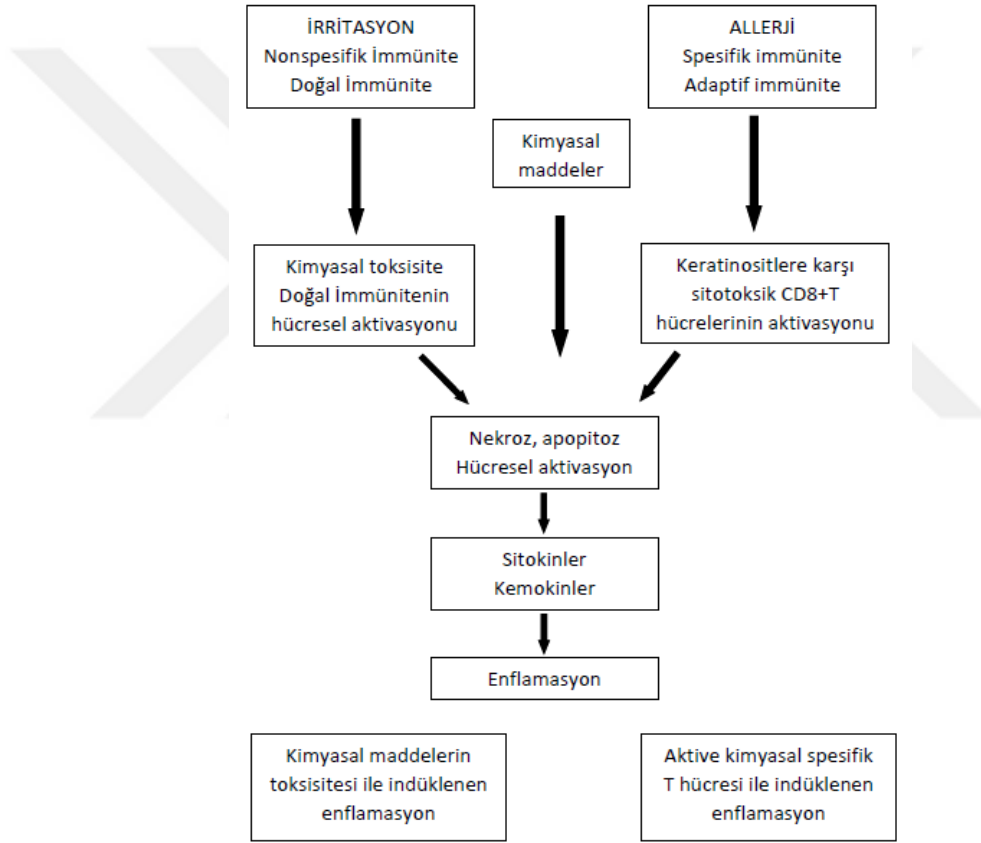
İlk olarak Celsus tarafından milattan önce koroziv metale bağlı deride gelişen ülserasyondan bahsedilmiş olup, sonraki mesleki dermatoz bildirimlerini Josef Jadassohn'un civa teması ile gelişen ilk kontakt dermatit olgusu izlemiştir (83).

Mesleki deri hastalıklarının büyük bir çoğunluğunu İKD oluşturur. Su ve kimyasal ile temasın yoğun olarak izlendiği, sağlık sektörü, kuaförlük, kimya endüstrisi gibi işler en yüksek risk içeren meslek gruplarıdır (8, 83). En sık el ve yüz bölgesinde görülür, doz bağımlıdır ve bir sensitizasyon aşaması olmadığından yatkınlık söz konusu olmadan herkesi etkileyebilmektedir (8, 10).

2.3.2.3. Etiyopatogenez

Birçok kimyasal madde, deriyi penetre edebilir ve birçok madde deri hücrelerinde değişiklik ya da hasara yol açabilir. Bu hasar sonucu derinin kendini onarım kapasitesi aşıldığında ya da kimyasalların penetrasyonu immünolojik cevaba yol açtığında İKD gelişir (84). AKD'de antijene spesifik immünite aktivasyonu gelişirken, İKD'de nonspesifik immünite söz konusudur (Tablo 2.10) (85).

Tablo 2.10: AKD ve İKD'deki immün yollar



İKD'in etiolojisinde endojen ve ekzojen faktörlerin yer aldığı düşünülmektedir (Tablo 2.11) (84, 86). Deriye temas eden maddenin pH değeri (asidik ya da bazik olması), temas süresi, maddenin konantrasyonu gibi özellikler (Tablo 2.10), deride oluşan irritan reaksiyonun tipini belirlemektedir (84). Son zamanlarda TNF- α gen polimorfizminin de İKD gelişimine yakınlığa neden olduğu düşünülmektedir (86).

Tablo 2.11: İKD etiyojisinde yer alan etiyojik faktörler (8, 84, 86, 87).

Ekzojen Faktörler	Endojen Faktörler	Kofaktörler
Kimyasal Özellikler	Bireysel yatkınlık	Mekanik
-Moleküler yapı	-Atopi ve diğer deri	Termal
-pH, pKa	hastalıkları	İklimsel
-Hidrofobisite	-İrk, deri rengi	
-Toksosite	-Yaş, cinsiyet, genetik	
-Konsantrasyon, doz,	yatkınlık	
penetrasyon özellikleri	-Hormonal	
-Taşıyıcı	-Bariyer fonksiyonu	
-Çözünübilirlik	-Yenilenme kapasitesi	
-Temas süresi	-Başka alanda ekzema	
-Temas tipi	varlığı	
	-Bilinmeyen diğer sebepler	
	-Maruziyet bölgesi	
	(Anatomik olarak)	

pH: Asidite ölçüsü, pKa: Çözünürlük katsayısı

Epidermal bariyer bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak görülen TESK, geçirgenliğin artması ve keratinosit hasarı gibi etkenler, derinin irritan maddelere karşı verdiği yanıtta önemli bir rol oynamaktadır. Atopik dermatitli bireylerde kronik olarak epidermal bariyer fonksiyonları bozuk olduğundan bireyler irritanlara daha hassas hale gelmektedirler (10, 87).

Stratum korneum (SK); çekirdeğini kaybetmiş keratinositler ve lipid yapıdaki ara maddeden oluştuğundan, derinin ölü tabakası olarak kabul edilir ve önemsiz olduğu düşünülürdü. Ancak SK son zamanlarda; dış ortam ile hücrelerimiz arasında bariyer görevi gördüğü ve dış ortamdaki durumları algılayabildiği, içeriğinde bulunan fillagrin proteini mutasyonlarında ihtiyoz ya da atopik dermatit gelişebildiğine ait bulgular sonrasında, araştırmalar için daha büyük bir ilgi odağı hâline gelmiştir (88).

Stratum granulozum tabakasından, SK'a doğru ilerleyen keratinositler çekirdeklerini kaybeder ve stoplazmik yapısında keratin fiberler, protein, lipid ve çekirdek parçalanma ürünleri mevcuttur. Fillagrin ve histidinden zengin diğer proteinlerin degradasyonu ile doğal nemlendirici faktöre sahip olur ve bunun azalması

ile SK hidrasyonunun azalması atopik dermatit gelişiminde rol oynadığı düşünülür (88). Atopik dermatitli bireyler iritan ve allerjik kontakt dermatit gelişimine yatkınlık göstermektedirler (10, 86, 89, 90).

Korneositler dışta seramid ve serbest yağ asidinden oluşan kornifiye lipid zarfa ve içte çapraz bağların olduğu protein yapılarla daha sert bir oluşum olan, mekanik strese dayanıklı farklı bir kornifiye zarfa sahiptirler. İç zarfın sentezi esnasında; lorikrin, involukrin, prolinden zengin küçük yapıdaki proteinler, enveloplakin ve diğer minör protein komponentleri artış göstermektedir ve proteinler arasındaki çapraz bağlar transglutaminaz enzimleri ile oluşturulmaktadır (88). Korneositler birbirlerine korneodesmozomlar aracılığı ile bağlanırken ara maddeyi ise lipidden zengin lameller uzanımlı membranöz yapı oluşturmaktadır. Bu ara yapı içerik olarak %95 oranında seramid, kolesterol, kolesterol esterleri ve serbest yağ asitlerinden oluşmaktadır (88, 91).

Epidermal bariyerin neredeyse tamamını SK oluşturmaktadır (84). SK fonksiyonlarını normal olarak yerine getirebildiğinde; dehidrasyona, dış ortamdaki toksinlere, bakteriyel tehditlere karşı bizi korurken, daha aşağı seviyede yer alan keratinositlerin de mekanik hasardan etkilenmesini önlemektedir (Tablo 2.12) (88, 91). Deri bariyerinin bozulması ise keratinosit hasarı ve allerjen penetransını artırarak hem İKD, hem AKD patogenezinde rol oynamaktadır (10).

İKD gelişiminde epidermal bariyerin yanında, keratinositlerin de yeri belirgin şekilde vurgulanmıştır (87). Ekzojen ve endojen sebepler ile deri bariyerinin bozulması sonucunda; keratinositler, sitokin salınımının, MHK-2 antijenlerinin ve hücre adezyon moleküllerinin regülasyonunu sağlar (83). İrritan ile temas eden epidermal hücrelerden IL-1, (interlökin-6) IL-6, (interlökin-8) IL-8 ve TNF- α gibi proenflamatuar sitokinler salınır. TNF- α ve (interlökin-1 α) IL-1 α , sitokin, kemokin ve adhezyon moleküllerinin artmasına ve böylece lenfositlerin bölgeye toplanmasına sebep olduklarından İKD patogenezinde yer alan majör medyatörlerdir (8). Bunun yanında GM-KSF, IL-2 ve interferon- γ (IFN- γ) gibi medyatörler iritan ile temas sonrası deride tespit edilmişlerdir. Keratinositlerden sitokinlerin salınımına ek olarak hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi adhezyon molekülleri ve MHK-2 regülasyonu ve ekspresyonu artar (84). Böylece taşıdıkları CLA ve ortamdaki artmış adhezyon molekülleri sayesinde, bölgeye toplanan T lenfositler enflamasyona neden olur (10, 83, 86, 87). İKD patogenezinde; keratinositlerin dışında, mast hücresi, makrofajlar, dentritik hücreler, endotelial hücreler ve NK hücreleri de yer almaktadır (83).

Tablo 2.12: Stratum korneumun bariyer görevi (88).

Bariyer	Görev	Görevi yapan etkenler
Geçirgenlik	TESK'i önler Vücut ısısını korur Zararlı maddelerin geçişini önler Mikrobik invazyonu önler	Ekstrasellüler lipid yapıdaki lameller membran
Antimikrobiyal	Bakteri, mantar ve virüslere karşı koruma sağlar	Antimikrobiyal peptidler, asidik pH
Antioksidan	Epidermisi oksidatif stresten korur	Askorbik asit, glutatyon
Mekanik	Epidermisi mekanik stresten korur	Kornifiye zarflar
Ultraviyole ışınları	Epidermisi hücre ölümünden, DNA hasarından ve oksidatif stresten korur	Ürokanik asit ve protein, lipid, nükleotid gibi yapısal komponentler

Son zamanlarda kimyasallarla indüklenen enflamasyonun patofizyolojisi ile ilgili gelişmelerle, AKD ve İKD'in birbirleri ile yakından ilişkili olduğu hatta AKD'i önlemenin en iyi yolunun İKD gelişiminden kaçınmaya yönelik stratejiler olduğu düşünülmektedir (85).

2.3.2.4. Klinik

İrritanlar, genellikle deride ekzematöz değişikliklere yol açarlar. Ancak bunun dışında; yanma, batma, kaşınma, kuruluk ve gerginlik hissi gibi tamamen subjektif yakınmalardan, akut kostik bir yanığa kadar farklı klinik özelliklerde karşımıza çıkan deri reaksiyonları görülebilmektedir (Tablo 2.13) (84). Follikülit, akne, miliaria, pigmenter değişiklikler, alopesi, kontakt ürtiker ve granümatöz reaksiyonlar da ekzematöz olmayan irritan reaksiyonlar olarak izlenebilmektedir (8, 84, 86).

Tablo 2.13: İKD tipleri ve klinik özellikleri.

İKD Tipi	İKD Klinik Özellikleri
Akut İKD	Asit ya da alkali gibi güçlü iritanlar ile eritem, ödem, lokal nekroz
Gecikmiş akut İKD	Ditranol ve benzalkonyum gibi iritanlarla temastan 8-24 saat sonra gelişir. AKD kliniği ile uyumlu olabilir
İrritan reaksiyon	Kuaför gibi ıslak işler ile uğraşanlarda tekrarlayıcı maruziyet sonrası eritem, pullanma, vezikül, erozyon, deride kalınlaşma
Subjektif irritasyon	Lezyon yokken yanma, batma, kaşıntı
Noneritematöz irritasyon	Lezyon yokken çeşitli kimyasallar ile deride rahatsızlık hissi
Kümülatif İKD	Zayıf iritanlarla sık maruziyet sonrası eritem, kuruluk, hiperkeratoz
Travmatik İKD	Akut deri travması sonrası nümüler ekzematoid lezyonlar
Püstüller ve akneiform dermatit	Metal, klorlu ürünler ve yağlar ile temas sonrası püstüller
Asteatotik iritan dermatit	Nemin düşük olduğu yerlerde su ile temas sonrası ihtiyoziform pullanma
Friksiyonel dermatit	Sürtünme şeklindeki yatay hareket ile psöriaziform dermatit şeklinde

2.3.2.5. Ayırıcı Tanı

Patogenezleri farklı olsa da, özellikle kronik tipteki AKD ve İKD klinik olarak hemen hemen aynı görünümündedir. Histolojik ve immünohistlojik olarak da benzerlikleri vardır. Bu nedenle İKD, bir dışlama tanısı şeklinde konulmaktadır. DYT ile allerjen tespit edilemediyse ve kaşıntıdan ziyade yanma batmanın ön planda olduğu bir dermatit söz konusu olduğunda İKD tanısı biraz daha ön plana çıkmaktadır (8).

Bunun dışında akut İKD, erizipelden ayıt edilmelidir. Fototoksik reaksiyonlar için sadece güneş gören alanlarda lezyonların olması ayırıcıdır. Kronik iritan el dermatitlerinde, psoriasis, dermatofit enfeksiyonu, AKD ile ayırım yapılması gerekebilir. Nadiren, dermatomiyozit, sistemik lupus eritematozus ve mikozis fungoides de ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekenler arasındadır (83).

2.3.2.6. Histopatoloji

Histopatolojik özellikler, iritanın gücüne ve maruziyet süresine göre değişmektedir ve İKD tanısında genelde faydasız bulunmuştur (62, 86). Güçlü iritanlarda yüzeysel epidermiste ya da tüm epidermiste görülebilen, bazofilisini kaybetmiş hayalet nükleuslar ve epidermal nekroz gözlenirken; zayıf iritanlarda ya da maruziyetin az olması durumunda, spongiosis ve tekli keratinosit nekrozları görülebilmektedir. Değişken oranda dermal eozinofil ve nötrofillere rastlanabilir (62).

2.3.2.7. Laboratuvar Bulguları

Anyonik bir sürfaktan olan sodyum lauril sülfat (SLS), deride TESK'i artırarak, eritem, kepeklenme ve fissürizasyon ve kaşıntıya yol açar. Bu maddenin deriye 2 farklı şekilde birinin (%1'lik SLS'nin, 24 saatlik bir yama testi şeklinde ön kola uygulanması ve ya aynı işlemin haftada 4 gün 6'şar saat olmak üzere yapılması) uygulanarak TESK ve eritemin değerlendirilmesi ile İKD tanısında yeri olabileceği düşünülmektedir (83).

İKD tanısındaki bir diğer gelişme ise Tandem Repeated Irritation Test (TRIT) olarak geçen tandem tekrarlayan irritasyon testidir. Bu testte iritan bir madde, önkola yama testi şeklinde uygulandıktan 30 dakika sonra açılarak, 10 ml. suyla yıkanır. Daha sonra aynı madde 3 saat sonra tekrar uygulanacak şekilde 4 gün boyunca aynı işlemler tekrar edilir ve test bölgesinde gelişen eritem, skuam ve ragadlara göre değerlendirme yapılır (83).

İritan cevabın değerlendirilmesi daha çok görsel yolla yapılırsa da son yıllarda eritem, TESK, hidrasyon ve deri kalınlığını ölçebilen objektif metotlar geliştirilmiştir (84).

2.3.2.8. Tanı

Ayrıntılı öykü, klinik bulgular ve DYT'nin negatif olması ile tanı konulur. Histoloji genellikle faydasızdır. Klinik olarak şüpheli ajan ile dermatitin artıp azalması arasında bir ilişki olup olmadığı, hobiler ve meslek gibi sorgulamaların ayrıntılı ve dikkatlice yapılması gerekmektedir (86).

2.3.2.9. Tedavi

Tedavide ilk ve en önemli basamak sebep olan etkenlerden kaçınıp, korunmaktır. Uygun eldiven kullanımı, ellerin sıcak değil ılık suyla yıkanması, kişisel hijyenin önemi gibi korunma yöntemleri hakkında hasta bilgilendirilmelidir (8, 83, 84).

Akut fazda, iritan ajanların deriden su ile yıkama ve temizleme yolu ile uzaklaştırılmaları, hafif antiseptik solüsyonlar, emolyen kremler ve düşük potent topikal steroidler önerilmektedir. Şiddetli enflamasyonda sistemik steroidler de tedavi seçenekleri arasındadır (83).

Kronik fazda yine önce iritanların uzaklaştırılması, gerekirse iş istirahati ile birlikte daha potent steroidler kullanılabilir ve yanında derinin bütünlüğünü sağlamak için nemlendirici kremlerin kullanımı önem taşımaktadır (83).

İKD tedavisinde ana tedavilerden biri nemlendirici kullanarak derinin bariyer fonksiyonunun düzeltilmesidir. Dıştan lipidlerin uygulanması, hasarlanmış derinin bariyerinde lipit komponentinin geri kazanılmasını sağlarlar. Vazelin, lanolin gibi oklüzyon yapan nemlendiriciler TESK'i azaltırken; gliserin, üre gibi humektanlar epidermisteki suyun SK altında kalmasını sağlarlar (83).

Bunun dışında; soğuk kompresler, ellerin ılık su ile yıkanması ve kümülatif İKD'de fototerapi diğer tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Şiddetli vakalarda siklosporin ve azatiyoprin düşünülebilir. Sekonder enfeksiyon varlığında oral ve ya topikal antibiyotiklerin kullanılması gerekmektedir (83, 84). Hiperkeratotik ve kronik İKD'de asitretin ve ülkemizde bulunmayan alitretinoin de uygun ajanlardır (8).

2.3.2.10. Prognoz

İritanlar ile tekrarlayıcı ya da sürekli temas olduğu hâllerde bile deri buna kendini adapte edebilir. Bunun tam mekanizması bilinmese de; SK'nin ve stratum granülozumun zamanla kalınlaşması ve seramid üretiminin artması ile fiziksel deri bariyerinin güçlenmesi, iritanların daha hızlı elimize edilmesine yol açacak vasküler reaktivite, ve proenflamatuar yönde immün değişikliklerin olması gibi nedenlerle açıklanmaya çalışılmıştır.

Uyum süreci için gereken zaman kişiden kişiye farklılık gösterebilmekle beraber, bazı hastalarda İKD kronik hale gelebilir. Atopi, kadın cinsiyet, eşlik eden

AKD'nin olması kötü prognostik faktörler arasındayken, erken tanı ve tedavi, hastanın hastalığı hakkında bilinçli olması iyi prognostik faktörler arasında sayılabilmektedir (8).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

'Sistemik isotretinoin kullanan akne hastalarında kontakt dermatit gelişim riski' başlıklı bu tez çalışması Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.02.2015 tarihli ve 2015/32 dosya no'lu izni alınarak yapılmıştır.

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 18-30 yaş arası, 36'sı kadın, 29'u erkek, 13-cRA endikasyonu bulunan 65 akne hastası alındı. Akne tanısı klinik bulgulara dayanılarak konuldu. 13-cRA kullanım endikasyonları; şiddetli, dirençli kistik/nodüler/enflamatuvar akne, konvansiyonel tedavilere yanıtızsız orta şiddetteki akne, skar bırakan akne, hormonal olmayan akne olarak belirlendi.

İmmün yetmezlik, immünespresif tedaviler (Steroid, azatioprin gibi ilaçlar, güneşlenme, fototerapi...vb), otoimmün hastalık, hamilelik ve laktasyon gibi DYT'nin kontrendike olduğu hasta grubu, eşlik eden başka hastalığı olanlar ve daha önce 13-cRA tedavisi almış olan hastalar çalışmaya alınmadı. Aktif dermatit, güneş banyosu yapılmış olması ve test bölgesine topikal steroid kullanılmış olması gibi DYT'nin ertelenmesini gerektiren durumlarda bu kurala uyuldu.

Hasta seçim kriterlerine uygunluk gösteren hastalara, önce araştırma yöntemi anlatıldı ve hastaların çalışmaya katılımları için yazılı olarak onayları alındı.

Hastaların; yaş, cinsiyet, hastalık süresi, daha önceki tedaviler, eşlik eden sistemik hastalık, başka nedenlerle aldığı ve/veya almakta olduğu tedaviler, hormonal bozukluk öyküsü, meslek ve hobilere yönelik ayrıntılı anamnezi alındı ve dermatolojik muayenesi hormonal bozukluk göstergelerine de dikkat edilecek şekilde yapıldı. Hormonal bozukluğa dair öykü ve bulguları olan hastalar için ilk etapta 13-cRA tercih edilmedi.

Tedaviye başlanmadan önce tam kan sayımı, lipid profili, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri bakıldı. Tetkikleri normal olan ve çalışma kriterlerine uygun olan hastalara 0,5 mg/kg/gün dozunda 13-cRA başlandı. Tedavinin 1. ayının sonunda ve akabinde 2 ayda bir kan tetkikleri tekrarlandı. Tetkik sonuçları normal olan ve ilacın yan etkilerinin görülmediği ya da baskı altına alınabildiği hastalarda her ay 10 mg/gün miktarında 1 mg/kg/gün'lük doza ulaşıncaya dek doz artışı yapıldı. Şiddetli yan etkilerin izlendiği hastalarda aynı miktarda doz azaltımı yapıldı. Yan etkileri tolere edemeyen hasalarda, bu etkilerin tolere edilebildiği en yüksek dozda tedaviye devam edildi.

Tüm hastalara tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 3. ayının sonunda DYT uygulandı. Sirtında yoğun akne lezyonu olan 1 hastada DYT bölgesi olarak sağ kol seçildi ve ikinci DYT aynı bölgeye uygulandı.

DYT olarak, her biri üzerine 12 adet allerjen emdirilmiş olan toplam 3 panelden oluşan Kullanıma Hazır Yama Test Avrupa Standart Serisi allerjenlerini içeren T.R.U.E. Test® (Mekos Laboratories A/S, Hillerød, Denmark) kullanıldı (Tablo 3.1). Lezyonsuz ya da DYT'yi etkilemeyecek kadar minimal lezyonun olduğu durumlarda test bölgesi olarak sırt tercih edildi. Test boyunca duş alamayacakları hastalara bildirildi ve test öncesi duş almaları önerildi. Üç adet DYT tedaviden önce 1 cm aralıklarla orta hatta denk gelmeyecek şekilde yapıştırıldı. Kırk sekizinci saatte bantlar kaldırılıp, kalıcı işaretleme yapan kalem ile bantların denk geldiği numaralar, deri üzerinde işaretlendi. Yarım saat sonra bantların yerleri muayene edildi ve hasta 24 saat sonrasında tekrar muayene edilmek üzere kontrole çağırıldı. On gün içinde test yerinde oluşan yeni bir kızarıklık açısından gözlem yapmaları, yeni reaksiyon durumunda tekrar başvurmaları önerildi. Bu süre zarfında testin geçerliliğini kaybetmesine neden olabilecek konular açısından (aşırı terlemek, banyo yapmak, bantları açmak, test süresince testi etkileyebilecek ilaçlar kullanmak) hastalar bilgilendirildi. Test uygulanan yerde acıma, yanma, kaşıntı ve nefes darlığı gibi beklenmeyen bir yan etki görülmesi hâlinde; hastaya, beklenen zamandan önce tekrar başvurması önerildi.

İki gün art arda okunan DYT sonuçları ICDRG tarafından önerildiği şekilde derecelendirildi.

- Reaksiyon yok

?+ Şüpheli reaksiyon: Test bölgesinde hafif eritem

+ Hafif pozitif reaksiyon: Test alanında homojen eritem ve infiltrasyon/birkaç papül

++ Kuvvetli pozitif reaksiyon: Eritem, infiltrasyon, tek tek seçilebilen papül, vezikül

+++ Şiddetli pozitif reaksiyon: Kuvvetli eritem, infiltrasyon, birleşen veziküller

İR Değişik tiplerde iritan reaksiyon

Tablo 3.1: T.R.U.E. Test panel içerikleri.

Panel 1	Panel 2	Panel 3
1. Nikel sülfat	13. Formaldehit reçinesi	25. Diazolidinil üre
2. Yün alkolleri	14. Epoksi reçinesi	26. Quinolin miks
3. Neomisin sülfat	15. Carba mix	27. Tiksokortol 27 pivalat
4. Potasyum dikromat	16. Siyah lastik miks	28. Altın sodyum tiyosülfat
5. Caine mix	17. Cl+ Me- İzotiyazolinon	29. İmidazolidinil üre
6. Fragrans miks	18. Quarternium mix	30. Budesonid
7. Colophony	19. Metildibromo	31. Hidrokortizon 17 bütirat
8. Paraben miks	Glutaronitril	32. Merkaptobenzotiazol
9. Negatif kontrol	20. Parafenilendiamin	33. Basitrasin
10. Peru balsamı	21. Formaldehit	34. Partenolid
11. Etilendiamin diklorit	22. Merkpto miks	35. Disperse blue 106
12. Kobalt diklorit	23. Tiyomersal	36. Bronopol
	24. Tiuram miks	

DYT değerlendirmesi sonucunda pozitif reaksiyon veren test maddelerinin listesi zamansal, klinik ve morfolojik özelliklere göre allerjik ve iritan ayrımı yapılarak hastaya verildi. ICDRG kriterlerine göre değerlendirilen reaksiyonlar zamansal olarak değerlendirildiğinde dekresendo patern gösteren reaksiyonlar irritasyon, kreşendo ve plato paternindeki reaksiyonlar sensitizasyon olarak değerlendirildi. Morfolojik ve klinik olarak kaşıntının, infiltrasyonun ön planda olması, reaksiyonun uygulandığı sınırlar dışına çıkması gibi özellikler allerjik reaksiyon yönünde değerlendirildi. İlk DYT yapıldıktan sonra hastalara bahsedilen dozlarda 13-cRA başlandı ve tedavinin 3. ayının sonunda ilk DYT ile aynı basamaklar izlenecek şekilde ikinci kez DYT uygulandı ve sonuçları kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS for Windows version 22.0 programı kullanıldı. Nitel değişkenlere ilişkin verilerin tanımlanmasında sayı (n) ve yüzde (%) kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde McNemar istatistiksel testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda; klinik olarak akne tanısı konulan, 18-30 yaş arası (ortalama: 20.61±2.57), 36 kadın (%55.4) ve 29 erkek hasta (%44.6) olmak üzere toplam 65 hasta yer aldı. Kadınların yaş ortalaması 20.69±2.62, erkeklerin yaş ortalaması 20.52±2.56 şeklindeydi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Hastalara ait demografik bilgiler.

	Kadın Hasta	Erkek Hasta	Toplam
Hasta sayısı (%)	36 (55.4)	29 (44.6)	65 (100)
Yaş ortalaması	20.69±2.62	20.52±2.56	20.61±2.57

Çalışmamızdaki hastaların test sonuçları, sensitizasyon var ve sensitizasyon yok şeklinde sınıflandırıldığında tedavi öncesi DYT’de 18 (%27.7) hastada sensitizasyon mevcutken, 3 aylık tedavi sonrası bu sayı 28 (%43.1) olarak belirlendi. Birinci DYT’de hiç sensitizasyon tespit edilmeyen 5 hastada ikinci testte yeni sensitizasyon gelişti. Diğer 5 farklı hastada, bir önceki deri yama testi sonuçlarına göre daha önce var olmayan yeni maddelere karşı sensitizasyon gelişimi mevcut olduğundan, toplam 10 hastada yeni sensitizasyon tespit edildi. İlk DYT ve ikinci DYT’deki yüzdelerdeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.002) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: İlk ve ikinci DYT sonuçlarına göre sensitizasyon dağılımı.

		İkinci DYT		
		Sensitizasyon yok (n/%)	Sensitizasyon var (n/%)	Toplam (n/%)
İlk DYT	Sensitizasyon yok (n/%)	37 (56.9)	10 (15.4)	47 (72.3)
	Sensitizasyon var (n/%)	0 (0.0)	18 (27.7)	18 (27.7)
	Toplam (n/%)	37 (56.9)	28 (43.1)	65 (100.0)

(p=0.002)

Çalışmamızda, toplam 10 (%15.4) hastada yeni bir maddeye karşı sensitizasyon gelişti. Bunlardan 5 hastada (%7.7), ilk DYT’de herhangi bir maddeye karşı sensitizasyon tespit edilmemişken, ikinci DYT’de yeni sensitizasyonlar tespit edildi. 5 hastanın 4’ünde bir maddeye karşı, birinde ise 2 yeni maddeye karşı sensitizasyon mevcuttu. Yeni sensitizasyon geliştiren iki hastada (%3.1), daha önce sensitizasyon tespit edilmiş olan maddelere karşı 2. testte daha güçlü bir reaksiyon tespit edildi. Her iki hasta da ikinci testte bir yeni maddeye karşı sensitize olmuşlardı. Yeni sensitizasyon geliştiren üç hastada (% 4.6), ilk DYT’de tespit edilen madde sensitizasyonları aynı seviyede devam etmekteydi (Tablo 4.3).

Yeni sensitizasyon tanımlanmayan dört hastada (%6.2); ilk DYT’de bulunan pozitif reaksiyonlar, ikinci DYT’de daha şiddetli formda devam etmekteydi. İlk DYT’de pozitif reaksiyon görülen 14 (%21.5) hastada, aynı sonuçlara ikinci DYT’de de ulaşıldı (Tablo 4.3).

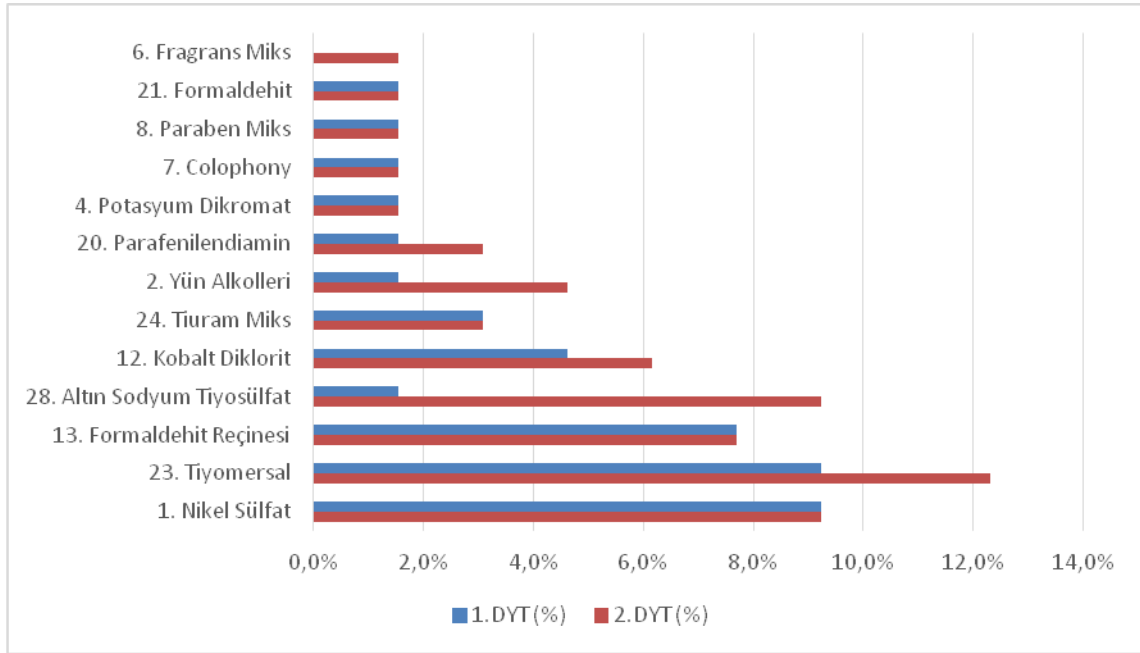
Tablo 4.3: İlk ve 2. DYT sonuçlarında sensitizasyon olan, olmayan, yeni sensitizasyon gelişen ve reaksiyon derecesi artan hastaların dağılımı.

		İlk deri yama testi sonuçları		
		Sensitizasyon yok (n)	Sensitizasyon var (n)	Toplam (n/%)
İkinci DYT	Sensitizasyon yok	37	0	37 (56.9)
	Sensitizasyon var	0	14	14 (21.5)
	Aynı maddeye artan derecede reaksiyon (Rx)	0	4	4 (6.2)
	Farklı maddeye yeni sensitizasyon	3	0	3 (4.6)
	Aynı maddeye artan derecede Rx ve yeni sensitizasyon	2	0	2 (3.1)
	Yeni sensitizasyon	5	0	5 (7.7)
	Toplam (n/%)	47 (72.3)	18 (27.7)	65 (100.0)

Her iki testin sonuçları düşünülüğünde 36 test maddesinin 13'ü sensitizasyon yönünde reaksiyonlara neden oldu. İlk ve 2. DYT sonuçlarına göre sensitizasyon açısından pozitiflik gösteren bu maddelerin dağılımına bakıldığında 1. DYT'de çok nikel sülfat ve tiyomersale karşı sensitizasyon izlenirken, ikinci sırada formaldehit reçinesi yer almaktaydı. 2. DYT'de en çok tiyomersale karşı sensitizasyon izlenirken ikinci sırada eşit oranda hasta sayısı ile altın sodyum tiyosülfat ve nikel sülfat yer almaktaydı. Formaldehit reçinesi, 2.DYT'de 3. sıraya gerilemişti (Tablo 4.4 ve Şekil 4.1).

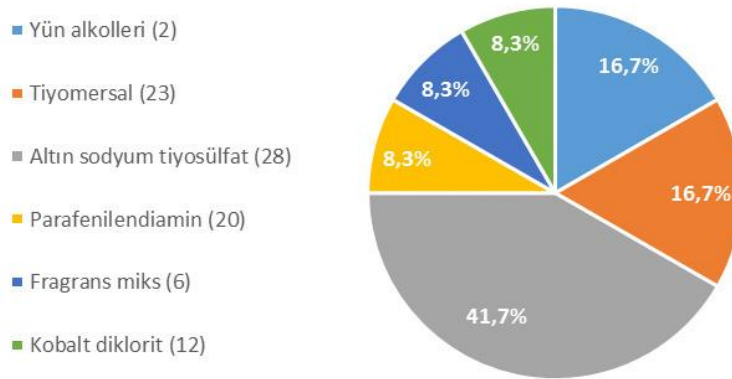
Tablo 4.4: Yeni sensitizasyon gelişen maddelerin ilk ve 2. DYT'de görülme sayıları.

Maddeler	1. DYT (n)	2. DYT (n)
1. Nikel sülfat	6	6
23. Tiyomersal	6	8
13. Formaldehit reçinesi	5	5
28. Altın sodyum tiyosülfat	1	6
12. Kobalt diklorit	3	4
24. Tiuram miks	2	2
2. Yün alkolleri	1	3
20. Parafenilendiamin	1	2
4. Potasyum dikromat	1	1
7. Colophony	1	1
8. Paraben miks	1	1
21. Formaldehit	1	1
6. Fragrans miks	0	1



Şekil 4.1: Sensitizasyon saptanan maddelerin 1. ve 2. DYT sonuçlarına göre yüzde olarak dağılımı.

Yeni sensitizasyon geliştiren 10 hastanın ikisinde, farklı ikişer maddeye yeni sensitizasyon gelişirken, geri kalan hastalarda bir maddeye yeni sensitizasyon mevcuttu. En çok altın sodyum tiyosülfata karşı yeni sensitizasyon (%41.7) saptanırken, hemen ardından tiyomersal (%16.7) ve yün alkolleri (%16.7) oransal olarak daha sık izlendi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: İkinci DYT’de yeni gelişen madde sensitizasyonlarının kendi içindeki dağılımı.

DYT değerlendirmesinde ICDRG sınıflandırmasına göre derecelendirildikten sonra zamansal olarak dekresendo patern gösteren reaksiyonlar irritasyon olarak değerlendirildi. İlk ve ikinci DYT'ler arasında irritasyon bakımından anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0.06) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: İrritasyon (tahriş) olarak yorumlanan sonuçların 1. ve 2. DYT sonuçlarına göre dağılımı

		2.DYT		
		Tahriş yok (n)	Tahriş var (n)	Toplam (n/%)
1. DYT	Tahriş yok	53	9	62 (95.4)
	Tahriş var	2	1	3 (4.6)
	Toplam (n/%)	55 (84.6)	10 (15.4)	65 (100)

(p=0.06)

Sırasıyla en çok altın sodyum tiyosülfat ve basitrasine karşı olmak üzere 11 hastada irritasyon saptandı. İrritasyona yol açan diğer maddeler; etilendiamin diklorit, kobalt diklorit, quarternium mix, parafenilendiamin, paraben miks, bronopol, merkaptobenzotiazol şeklindeydi.

5. TARTIŞMA

13-cRA, akne tedavisine ilk girdiği yıllardan beri devrim etkisi yaratmıştır (46, 92). Güçlü antienflamatuar, immünmodülatör ve antineoplastik özellikleri nedeni ile akne dışında birçok hastalıkta da kullanılabilir (92). 13-cRA kullanan hastalarda başta keilit, fasiyal eritem ve retinoid dermatiti gibi yan etkiler görülmektedir (20).

AKD ve İKD patogenezi her ne kadar farklı olsa da her iki durum da atopiden, deri bariyerinin bozulmasından ve immün sistemdeki değişikliklerden etkilenebilmektedir (10, 86, 87).

Deri bariyerinin büyük kısmını SK oluşturmaktadır (84). Bu tabaka; seramid, serbest sterol ve serbest yağ asitlerinden zengindir. Lorikrin ise, SK'de yer alan korneosit zarfının büyük kısmını oluşturan sisteinden zengin bir proteindir (93). Retinoidler, lorikrinin oluşumunu ve sebum salgısını azaltır, hücreler arasında amorf madde birikimi ve hücreler arası desmozom kaybına yol açar. Böylece TESK artar ve deri bariyeri bozulur (50, 93). Deri bariyerinin bozulması İKD gelişim riski oluşturmakta iken, İKD varlığında, sensitizasyon oluşma eşiğinin düştüğü ve AKD gelişimi için kolaylaştırıcı faktör olarak karşımıza çıktığı düşünülmektedir (8, 9, 52, 85).

Bizim çalışmamızda; 65 hastada, 13-cRA ile tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayının sonunda olmak üzere uygulanan yama testi sonuçlarında, 10 hastada en az bir yeni maddeye karşı sensitizasyon geliştiği ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi. Bunun yanında daha önceden sensitizasyon tespit edilmiş toplam 6 hastada, ikinci deri yama testinde artan derecede reaksiyon tespit edildi. Bu bulgularla her ne kadar 13-cRA'nın deri bariyerini bozduğu gösterilmemiş olsa da, literatür bilgileri eşliğinde düşünüldüğünde, 13-cRA'nın immünite ve deri bariyeri ile ilgili etkileri üzerinden kontakt dermatit gelişimi için gereken irritasyon ve sensitizasyon kolaylaştırabileceği hipotezi desteklenmiştir. İkinci DYT'de irritasyon görülen hasta sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olsa da genel olarak bakıldığında irritasyon gelişiminde de artış gözlenmiştir.

Deri bariyerinin bozulmuş olmasının hem irritasyon hem sensitizasyon kolaylaştırdığı düşünülmektedir (10). Fakat çalışmamızda sensitizasyon açısından anlamlı bir artış olup, irritasyon için anlamlı bir artışın olmayışı; 13-cRA'nın tek başına deri bariyerini bozucu etkisi ile sensitizasyon ya da irritasyona sebep olmadığını ve

immünstimülasyon gibi ek faktörlerin devreye girdiğini düşündürmüştür. Böylece 13-cRA'nın antijen sunumunu artırıcı etkisi ve T hücreleri üzerindeki stimulan etkileri ile antijene spesifik immüniteyi uyardığı ve bunun da bozulmuş bariyerle birlikte daha güçlü bir etki yaratarak sensitizasyona yol açtığı düşünülmektedir. Aynı zamanda irritan reaksiyonların beklenenden az görülmüş olmasının, standardize DYT'lerde bulunan allerjenlerin irritasyon oluşturmayacak konantrasyonlarda kullanılması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Literatürde kimi kaynaklarda DYT'nin kendisinin de aktif sensitizasyona yol açabilme ihtimalinden bahsedilmiş olsa da (94, 95), doğru koşullarda uygulanan ve güvenlik profili onaylanmış, standart allerjenlerin kullanıldığı preparatlarda yok denilecek kadar az görüldüğünü bildiren ya da her geç reaksiyonun aslında aktif sensitizasyon olarak düşünülmemesi gerektiğini bildiren yayınlar da mevcuttur (74, 79, 96). Çalışmamızdaki hastalar, 10 gün içinde test bölgesinde gelişebilecek reaksiyonlar açısından bilgilendirildi ve bu durumda tekrar başvurmaları önerildi fakat 10 gün içinde yeni reaksiyon bildirimini olmadığından, yeni gelişen sensitizasyonların DYT'ye bağlı aktif sensitizasyon olmaları ihtimalinden uzaklaştırıldı.

Etkili olmasının yanında birçok yan etkisi de bulunan 13-cRA'nın AKD ve İKD oluşumunda da karşımıza çıkan immün olaylar üzerindeki etkileri tartışmalı olmakla beraber, immüniteyi artırdığı (43, 97, 98) ve azalttığı (44, 99, 100) yönünde bilgiler sunan birçok çalışma mevcuttur. Vitamin A ve türevlerinin hematopoietik hücreler üzerinde büyüme, çoğalma ve farklılaşma gibi etkilerinin bulunduğu düşünülmektedir (101).

Prabhala ve arkadaşları tarafından, prekanseröz lezyonları nedeni ile 25 erkek hastaya 1 mg/kg/gün dozunda 13-cRA tedavisi verilmiş ve 2. ayda periferik kanda yardımcı T hücre marker ekspresyonu gösteren lenfoid hücre oranında belirgin artış gözlenmiştir. Tedavi bitiminden 6 ay sonra markerlar tekrar ölçüldüğünde, bazal değerlere döndükleri tespit edilmiştir (98). Güney Afrika'da HIV pozitif infanlara diyet ile vitamin A desteği yapıldığında, CD4 T lenfositler dâhil total lenfosit sayısında artış görülmüştür (102). Yardımcı T hücrelerinin sensitizasyon aşamasındaki önemli rolleri düşünüldüğünde, periferik kandaki T hücre sayısının artması, AKD gelişimi için olası kolaylaştırıcı faktörler arasında sayılabilir. Bunun yanında 13-cRA'nın hücre aracılı immüniteyi ve dolayısı ile gecikmiş tip hipersensitiviteyi artırdığını bildiren yayınlar mevcuttur (27, 103).

Normal şartlar altında retinoik asit, regülatuar T hücreleri üzerinden immün homeostazda rol alırken, enflamasyon olduğu durumlarda patojenik T hücrelerini (Th1 ve Th17) aktive eder bu nedenle retinoik asitin ortam koşullarına göre dual etkili olduğu düşünülmektedir (104, 105). Bu dual etki, çalışmalardaki farklı immün durum ve farklı dozlarda retinoik asitin kullanılmış olmasıyla da açıklanabilmektedir (105).

Retinoidler, monositik fonksiyon ve farklılaşmada önemli rol oynarlar. Monositik, miyelomonositik ve dentritik hücre kültürlerine retinoik asit eklendiğinde farklılaşma ve makrofajlardan TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve (interlökin-12) IL-12 gibi sitokinlerin salındığı görülmüştür. Aynı zamanda, in vitro deneylerde ve hayvan çalışmalarında vitamin A'nın, makrofajlarda fagositik kapasiteyi artırdığı görülmüştür (102).

Vitamin A, retinal dehidrogenaz enzimi içeren makrofaj ve DH aracılığı ile ATRA'ya dönüştürülür. DH, RAR içerdiklerinden retinoik asite direkt olarak yanıt verebilmektedirler (104). ATRA, antijen sunumunda önemli görev gören DH'nin migratuar özelliklerini de artırmaktadır (104). Aynı zamanda ATRA, proenflamatuar koşullarda DH'nin antijen sunma kapasitesini artırabilmekte ve LH'yi aktive edebilmektedir (104). AKD gelişiminde LH ve DH'in rol alması ve retinoik asitin bu hücreler üzerindeki stimulan etkisi, deriden penetre olan haptenin daha güçlü bir şekilde sunulabileceğini düşündürmektedir.

Daha önce literatürde 13-cRA kullanımı ile ilişkili bulunan 3 kontakt dermatit vakası tanımlanmıştır. Bir vakada sistemik isotretinoin kullandıktan sonra oluşan deri kuruluğunu yenmek üzere sık sık nemlendirici kullanımı sonrası, göz etrafında tedaviye dirençli ekzema gelişmiş ve yama testinde kullandığı nemlendirici içeriklerine karşı allerji yönünde pozitiflik saptanmıştır (12).

Murphy ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada yüzde güneş hasarının belirgin olduğu hastalara 6 ay boyunca topikal tretinoin tedavisi verilmiş olup, tedavi öncesi ve sonrasında, yüz bölgesinden histopatolojik inceleme yapıldığında; ilk başta folliküler epidermis dışında belirgin olarak azalmış olarak izlenen LH'nin, tedavi sonrası sayılarının interfolliküler epidermiste arttığı izlenmiştir (106).

Carneiro ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada, 13 renal transplant hastasında artmış aktinik keratoz ve deri kanseri riski nedeni ile önleyici amaçlı 30 mg/kg/gün dozunda asitretin kullanılmış ve tedavi öncesi, tedavinin 6. ayı ve 12. ayında hem güneşten korunan hem de korunmayan bölgelerden birer biyopsi alınmış. Biyopsi materyalleri karşılaştırıldığında; ilk iki biyopside kısa ve düzensiz dentritleri olan

LH'nin az sayıda, dağınık olduğu gözlenirken, tedavi sonundaki biyopsi materyalinde LH'nin hem sayıca arttığı hem de dentritlerinin belirginleştiği gözlenmiştir. Bu da asitretinin immün modülatör etkisi olabileceği yönünde yorumlanmıştır (107).

Williams ve ark. tarafından bildirilmiş bir diğer vakada, 25 yaşında son sınıf tıp fakültesi öğrencisi, 13-cRA tedavisi altında iken eldiven kullanımı sonrası ellerinde ekzematöz bir reaksiyon geliştirmiş ve yama testi sonucunda allerji tespit edilmemiştir. Eldiven teması kesildiğinde reaksiyon gerilemiştir. Burada ise sistemik isotretinoin tedavisinin iritanlara daha belirgin cevap verilmesini sağladığını düşünülmüştür (25). Yine daha önceden kullandığı nikel içeren kemer ve saate karşı herhangi bir reaksiyon geliştirmemiş olan bir hasta, 13-cRA tedavisi altındayken ekzematöz reaksiyon geliştirmiş. Aynı zamanda hasta nikel içerikli olmayan yüzüğünü de her taktığında aynı reaksiyon geliştiğinden nikel ve beraberinde muhtemel bir kobalt allerjisi olabileceği düşünülmüş olup maddi sebeplerden dolayı hasta deri yama testini reddetmiştir (11).

Farklı çalışmalarda 13-cRA'nın immüniteyi baskıladığı yönünde bilgiler yer alsa da bunların doz veya çalışma dizaynlarının farklı olması ile ilgili ya da retinoidlerin dual etkileri ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (105).

13-cRA ile ilgili literatür bilgileri ve bildirilmiş kontakt dermatit vakaları düşünüldüğünde; çalışmamızın sonucunda 13-cRA ile tedavi sonrası anlamlı derecede artmış yeni sensitizasyonların bulunmuş olması, 13-cRA'nın immün yanıtlar üzerindeki güçlendirici etkisi açısından literatürü destekler yöndedir. Şaşırtıcı olarak deri bariyerinin bozulmuş olmasına bağlı olarak irritasyonu daha çok beklememize rağmen irritasyona anlamlı bir artış bulunamamıştır. AKD'de hücrel immünite aktivasyonu ile daha belirgin bir immün cevabın olması, 13-cRA'nın etkisini proenflamasyon yönünde artırdığı düşünülmektedir. İKD patogenezinde ise nonspesifik hücrel olmayan immüntenin ön planda olması ile ilgili olarak 13-cRA'nın regülatuar etkisinin ortaya çıkarak, deri bariyeri bozulmuş olmasına rağmen beklenenden az irritasyon gelişmesine neden olmuş olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızdaki hasta sayısı az olmakla beraber bu hipotez daha geniş hasta serilerinin olduğu çalışmalar ile desteklenebilecektir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. 13-cRA tedavisi öncesi ve sonrasında yapılan DYT sonuçlarında 10 hastada yeni sensitizasyon tespit edilmiş ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.002$).
2. İlk DYT’de en çok nikel sülfat ve tiyomersale, ikinci sırada formaldehit reçinesine karşı sensitizasyon mevcutken; tedavi sonrası ikinci testte en çok tiyomersale karşı ve ikinci sırada eşit oranda hasta sayısı ile altın sodyum tiyosülfat ve nikel sülfata karşı sensitizasyon tespit edildi. Formaldehit reçinesi, ikinci testte 3. sıraya gerilemiştir.
3. Toplam 10 hastada, 2. DYT’de yeni sensitizasyonlar mevcuttu ve bu yeni maddeler içinde en çok altın sodyum tiyosülfat olmak üzere ikinci sırada eşit oranda tiyomersal ve yün alkollerini karşıımıza çıkmaktaydı.
4. Toplam 6 hastada bir önceki testte görülen reaksiyon dereceleri, ikinci testte artmış olarak tespit edildi.
5. İkinci DYT’de irritasyon görülen hasta sayısında artış olmasına rağmen, bu artış için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.
6. Bu veriler eşliğinde, 13-cRA tedavisi altındaki hastalarda retinoidlere bağlı olduğu düşünülen ekzematöz reaksiyonların, allerjik ya da iritan kontakt dermatit açısından da değerlendirilmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bergler-Czop B. The aetiopathogenesis of acne vulgaris - what's new? *Int J Cosmet Sci* 2014;36(3):187-94.
2. Habif HP. Acne, rosacea, and related disorders. In: Habif HP (ed). *Clinical Dermatology*, 6th ed. Hanover, Elsevier Inc, 2016:218-63.
3. Güngör E. Akne. *Turk J Derm* 2012;6:138-49.
4. Karadağ AS, Çalka Ö, Akdeniz N. Evaluation of side effects of isotretinoin in 150 patients with acne vulgaris. *Turkderm* 2011;45(1):37-42.
5. Zouboulis CC, Bettoli V. Management of severe acne. *Br J Dermatol* 2015;172(1):27-36.
6. Nast A, Dreno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2012;26(1):1-29.
7. Del Rosso JQ. Clinical relevance of skin barrier changes associated with the use of oral isotretinoin: the importance of barrier repair therapy in patient management. *J Drugs Dermatol* 2013;12(6):626-31.
8. Cohen DE, Souza A. Irritant contact dermatitis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (eds). *Dermatology*, 3rd ed. New York, Elsevier Saunders, 2012:249-61.
9. Beck MH, Wilkinson SM. Contact Dermatitis: Allergic. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds). *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th ed. Oxford, Wiley Blackwell, 2010:26.1-26.106.
10. Tan CH, Rasool S, Johnston GA. Contact dermatitis: Allergic and irritant. *Clin Dermatol* 2014;32(1):116-24.
11. Conely J, Polcari I. Novel nickel contact dermatitis in a patient taking isotretinoin. *Pediatr Dermatol* 2014;31(6):154-5.
12. Fallon JC, Buckley A, Murphy G. Allergic contact dermatitis after isotretinoin treatment for acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(11):1377-8.
13. Uçar S, Özçelik S, Akyol M. Alerjik kontakt dermatitli olgularda yama testi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2011;33(3):299-306.
14. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European society of contact dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015;73(4):195-221.

15. Ada S, Aşkın Ü, Güleç AT, Seçkin D. Patch test results of 775 patients with allergic contact dermatitis. *Turkderm* 2010;44(4):187-92.
16. Jacob SE. Improvement of the T.R.U.E. Test: launch of panel 3. *Dermatitis*, 2008;19(2):115-7.
17. Wolf R, Orion E, Ruocco V, Baroni A, Ruocco E. Patch testing: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31(4):479-86.
18. Habif HP. Contact dermatitis and patch testing. In: Habif HP (Ed). *Clinical Dermatology*, 6th ed. Hanover, Elsevier Inc, 2016:126-150.
19. Brasch J, Becker D, Aberer W, Bircher A, Kranke B, Jung K, et al. Guideline contact dermatitis: S1-Guidelines of the German Contact Allergy Group (DKG) of the German Dermatology Society (DDG), the Information Network of Dermatological Clinics (IVDK), the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Working Group for Occupational and Environmental Dermatology (ABD) of the DDG, the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Professional Association of German Dermatologists (BVDD) and the DDG. *Allergo J Int* 2014;23(4):126-38.
20. Layton AM. Disorders of the sebaceous glands. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds). *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th ed. Oxford, Wiley Blackwell, 2010:42.1-42.88.
21. Alli N, Yorulmaz A. An unusual side effect of isotretinoin: retinoid dermatitis affecting external urethral meatus. *Cutan Ocul Toxicol* 2015;34(2):176-7.
22. Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs* 1997;53(3):358-88.
23. Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 2003;206(1):37-53.
24. Kubba R, Bajaj A, Thappa D, Sharma R, Vedamurthy M, Dhar S et al. Topical retinoids. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75(7):28-30.
25. Williams S, Wright S. Isotretinoin induced rubber glove dermatitis. *Occup Environ Med* 1994;51(11):786-7.
26. Ganceviciene R, Zouboulis CC. Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8(1):S47-59.
27. Dupuy P, Bagot M, Heslan M, Dubertret L. Synthetic retinoids inhibit the antigen presenting properties of epidermal cells in vitro. *J Invest Dermatol* 1989;93(4):455-9.

28. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(5):945-73.
29. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (eds). *Dermatology*, 3rd ed. New York, Elsevier Saunders, 2012:545-560.
30. Kalkan G, Metin A. Akne patogenezinde yenilikler. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2016;9(2): 1-7
31. Younis S, Blumenberg M, Javed Q. Resistin gene polymorphisms are associated with acne and serum lipid levels, providing a potential nexus between lipid metabolism and inflammation. *Arch Dermatol Res* 2016;308(4):229-37.
32. Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Leccia MT, Del Giudice P, et al. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(3):271-8.
33. Dreno B, Gollnick HP, Kang S, Thiboutot D, Bettoli V, Torres V, et al. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(4):3-11.
34. Mills OH, Criscito MC, Schlesinger TE, Verdicchio R, Szoke E. Addressing free radical oxidation in acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol* 2016;9(1):25-30.
35. Suh DH, Kwon HH. What's new in the physiopathology of acne? *Br J Dermatol* 2015;172(1):13-9.
36. Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol* 2009;18(10):833-41.
37. Yamaner JN. Akne vulgarisinin topikal tedavisinde tretinoin, eritromisin ve tretinoin + eritromisinin etkinliği. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Edirne, 2008.
38. Moradi Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:1-20.
39. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment modalities for acne. *Molecules* 2016;21(8):1063.
40. Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R, Cavicchini S, Cooper A, Fyrand OL, et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey. *Dermatology* 1997;194(4):351-7.

41. Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28(1):24-30.
42. Karadağ AS. Akne vulgaris tedavisinde sistemik retinoidler. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2016;9:63-76.
43. Melnik BC. Isotretinoin and FoxO1: A scientific hypothesis. *Dermatoendocrinol* 2011;3(3):141-65.
44. Vergelli M, Olivotto J, Castigli E, Gran B, Raimondi L, Pirisino R, et al. Immunosuppressive activity of 13-cis-retinoic acid in rats: aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Immunopharmacology* 1997;37(2-3):191-7.
45. Thielen AM, Saurat JH. Retinoids. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (eds). *Dermatology*, 3rd ed. New York, Elsevier Saunders, 2012:2090-2103.
46. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol* 2013;54(3):157-62.
47. Smith KR, Thiboutot DM. Thematic review series: Skin Lipids. Sebaceous gland lipids: friend or foe? *J Lipid Res* 2008;49(2):271-81.
48. Katsambas A, Dessinioti C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatol Ther* 2008;21(2):86-95.
49. Das S, Reynolds RV. Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2014;15(6):479-88.
50. Williams ML, Elias PM. Nature of skin fragility in patients receiving retinoids for systemic effect. *Arch Dermatol* 1981;117(10):611-9.
51. Mowad CM, Marks JG Jr. Allergic Contact Dermatitis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (eds.). *Dermatology*, 3rd ed. New York, Elsevier Saunders, 2012:233-49.
52. Sarıcaoğlu H. Alerjik Kontakt Dermatit. *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 2011;4:5-16.
53. Jacob SE, Jaimes JP. Spongiotic disorders. In: Schwarzenberger K, Werchniak AE, Co CJ. (eds). *Requisites in Dermatology: General Dermatology*, 1st ed. Toronto, Elsevier Saunders, 2009:165-81.
54. Fonacier L, Bernstein DI, Pacheco K, Holness DL, Blessing-Moore J, Khan D, et al. Contact dermatitis: a practice parameter-update 2015. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(3):1-39.

55. Tetsuya H. Contact Dermatitis. In: Kabashima K (ed). *Immunology of the Skin: Basic and Clinical Sciences in Skin Immune Responses*, 1st ed. Tokyo, Springer, 2016:325-39.
56. Hanakawa S, Kitoh A. Macrophages. In: Kabashima K (ed). *Immunology of the Skin: Basic and Clinical Sciences in Skin Immune Responses*, 1st ed. Tokyo, Springer, 2016:169-79.
57. Nomura T, Shinohara A. T Cells . In: Kabashima K (ed). *Immunology of the Skin: Basic and Clinical Sciences in Skin Immune Responses*, 1st ed. Tokyo, Springer, 2016:57-95.
58. Nakajima S. Langerhans Cells and Dermal Dendritic Cells. In: Kabashima K (ed). *Immunology of the Skin: Basic and Clinical Sciences in Skin Immune Responses*, 1st ed. Tokyo, Springer, 2016:43-57.
59. Liu Z-Q, Yang P-C. Hapten may play an important role in food allergen-related intestinal immune inflammation. *N Am J Med Sci* 2011;3(3):103-6.
60. Önder M. Allerjik Kontakt Dermatitler. *Türkderm* 2009;43: 3-94
61. Kranke B, Schuster C. Contact dermatitis: relevant differential diagnoses, simulators, and variants. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13(11):1073-88; quiz 89.
62. Fung MA. Inflammatory diseases of the dermis and epidermis. In: Busam KJ (ed). *Dermatopathology*, 2nd ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2016:11-78.
63. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF. Noninfectious vesiculobullous and vesiculopustular diseases. In: Elder DE, Johnson BL, Elenitsas R (eds). *Lever's Histopathology of the Skin*, 9th ed. India, Lippincott Williams & Wilkins, 2005:245-248.
64. Akasya E, İzkaya-Bayazıt E. Avrupa Standart Yama Testi Serisi. *Turkderm* 2011;35:265-276
65. Weyers W. Josef jadassohn--an appreciation on the occasion of his 150th birthday. *Am J Dermatopathol* 2013;35(7):742-51.
66. Wahlberg JE, Lindberg M. Patch Testing. In: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin J-P (eds). *Contact dermatitis*, 5th ed. Berlin, Heidelberg, Springer, 2006:365-90.
67. Davis MD, Hylwa SA, Allen EM. Basics of patch testing for allergic contact dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2013;32(3):158-68.
68. Lachapelle JM, Bruynzeel DP, Ducombs G, Hannuksela M, Ring J, White IR, et al. European multicenter study of the TRUE Test. *Contact Dermatitis* 1988;19(2):91-7.

69. Wilkinson JD, Bruynzeel DP, Ducombs G, Frosch PJ, Gunnarsson Y, Hannuksela M, et al. European multicenter study of TRUE Test, Panel 2. *Contact Dermatitis* 1990;22(4):218-25.
70. Gollhausen R, Przybilla B, Ring J. Reproducibility of patch test results: comparison of TRUE Test and Finn Chamber test results. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:843-6.
71. Altunışık N. Oral tutulumu olan ve olmayan liken planus hastalarında Dental Seri Yama Testi sonuçlarının karşılaştırılması. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Malatya, 2013.
72. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(3):S1-148.
73. Bhushan M, Beck MH. An audit to identify the optimum referral rate to a contact dermatitis investigation unit. *Br J Dermatol* 1999;141(3):570-2.
74. Spiewak R. Patch testing for contact allergy and allergic contact dermatitis. *Open Allergy J* 2008;1:42-51.
75. Schnuch A AW, Agathos M, Becker D, Brasch J, Elsner P. Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;9:770–5.
76. Fisher AA. Contact Dermatitis, 3rd edn. Lea and Febiger, Philadelphia. 1986.
77. Fregert S. Manual of Contact Dermatitis. On behalf of the International Contact Dermatitis Research Group and the North American Contact Dermatitis Group. Copenhagen: Munksgaard Publishers, 1981/2nd edition.
78. Lazzarini R, Duarte I, Ferreira AL. Patch tests. *An Bras Dermatol* 2013;88(6):879-88.
79. Jensen CD, Paulsen E, Andersen KE. Retrospective evaluation of the consequence of alleged patch test sensitization. *Contact Dermatitis* 2006;55(1):30-5.
80. Thyssen JP, Menne T, Nielsen NH, Linneberg A. Is there a risk of active sensitization to PPD by patch testing the general population? *Contact Dermatitis* 2007;57(2):133-4.
81. Isaksson M, Bruze M. Late patch-test reactions to budesonide need not be a sign of sensitization induced by the test procedure. *Am J Contact Dermat* 2003;14(3):154-6.
82. Mostosi C, Simonart T. Effectiveness of barrier creams against irritant contact dermatitis. *Dermatology* 2016;232(3):353-62.

83. Koç E. Irritan Kontakt Dermatit. *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 2011;4:17-24
84. Wilkinson SM, Beck MH. Contact dermatitis: Irritant. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds). *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th ed. Oxford, Wiley Blackwell, 2010:25.1-25.26.
85. Nosbaum A, Vocanson M, Rozières A, Hennino A, Nicolas JF. Allergic and irritant contact dermatitis. *Eur J Dermatol* 2009;19(4):325-32.
86. Slodownik D, Lee A, Nixon R. Irritant contact dermatitis: a review. *Australas J Dermatol* 2008;49(1):1-9; quiz 10-1.
87. Lee HY, Stieger M, Yawalkar N, Kakeda M. Cytokines and chemokines in irritant contact dermatitis. *Mediators Inflamm* 2013;2013:916497.
88. Uchida Y, Park K. Components of skin immune cells. In: Kabashima K (ed). *Immunology of the Skin: Basic and Clinical Sciences in Skin Immune Responses*, 1st ed. Tokyo, Springer, 2016:14-30.
89. Tunalı Ş. İrritan kontakt dermatit. İçinde: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur A (editörler). *Dermatoloji*, 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:194-200.
90. Harmanyeri Y, Taşkaplan O. Allerjik kontakt dermatit. İçinde: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur A (editörler). *Dermatoloji*, 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:201-234.
91. Wickett RR, Visscher MO. Structure and function of the epidermal barrier. *Am J Infect Control* 2006;34(10):98-110.
92. Nickle SB, Peterson N, Peterson M. Updated physician's guide to the off-label uses of oral isotretinoin. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7(4):22-34.
93. Archer CB. Functions of the skin. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds). *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th ed. Oxford, Wiley Blackwell, 2010:4.1-4.11.
94. White JML, McFadden JP, White IR. A review of 241 subjects who were patch tested twice: could fragrance mix I cause active sensitization? *Br J Dermatol* 2008;158(3):518-21.
95. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Sensitization to patch test acrylates. *Contact Dermatitis*, 1988;18(1):10-5.
96. Isaksson M, Bruze M. Late patch-test reactions to budesonide need not be a sign of sensitization induced by the test procedure. *Am J Contact Dermat* 2003;14(3):154-6.

97. Dillehay DL, Jiang XL, Lamon EW. Differential effects of retinoids on pokeweed mitogen induced B-cell proliferation vs immunoglobulin synthesis. *Int J Immunopharmacol* 1991;13(7):1043-8.
98. Prabhala RH, Garewal HS, Hicks MJ, Sampliner RE, Watson RR. The effects of 13-cis-retinoic acid and beta-carotene on cellular immunity in humans. *Cancer* 1991;67(6):1556-60.
99. Massacesi L, Castigli E, Vergelli M, Olivotto J, Abbamondi AL, Sarlo F, et al. Immunosuppressive activity of 13-cis-retinoic acid and prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis in rats. *J Clin Invest* 1991;88(4):1331-7.
100. Moriguchi S, Jackson JC, Watson RR. Effects of retinoids on human lymphocyte functions in vitro. *Hum Toxicol* 1985;4(4):365-78.
101. Goldman R. Effect of retinoic acid on the proliferation and phagocytic capability of murine macrophage-like cell lines. *J Cell Physiol* 1984;120(1):91-102.
102. Villamor E, Fawzi WW. Effects of vitamin a supplementation on immune responses and correlation with clinical outcomes. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(3):446-64.
103. Athanassiades TJ. Adjuvant effect of vitamin A palmitate and analogs on cell-mediated immunity. *J Natl Cancer Inst* 1981;67(5):1153-6.
104. Raverdeau M, Mills KHG. Modulation of t cell and innate immune responses by retinoic acid. *J Immunol* 2014;192(7):2953-8.
105. Bono MR, Tejon G, Flores-Santibanez F, Fernandez D, Roseblatt M, Sauma D. Retinoic acid as a modulator of T cell immunity. *Nutrients* 2016;8(6):349.
106. Murphy GF, Katz S, Kligman AM. Topical tretinoin replenishes CD1a-positive epidermal Langerhans cells in chronically photodamaged human skin. *J Cutan Pathol* 1998;25(1):30-4.
107. Carneiro RV, Sotto MN, Azevedo LS, Ianhez LE, Rivitti EA. Acitretin and skin cancer in kidney transplanted patients. Clinical and histological evaluation and immunohistochemical analysis of lymphocytes, natural killer cells and Langerhans' cells in sun exposed and sun protected skin. *Clin Transplant* 2005;19(1):115-21.