



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI MALİGNİTELERİNDE
DERMATOLOJİK BULGULAR

UZMANLIK TEZİ

Dr. Arif DEMİR

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Necmettin KIRTAK

OCAK - 2021

TEZ ONAY SAYFASI

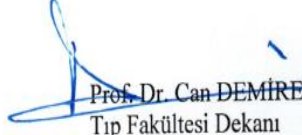
T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI MALİGNİTELERİNDE
DERMATOLOJİK BULGULAR

Dr. Arif DEMİR

14.01.2021

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

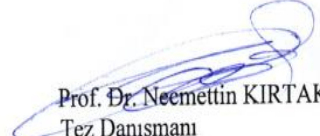

Prof. Dr. Can DEMİREL
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.


Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.


Prof. Dr. Necmettin KIRTAĞ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Necmettin KIRTAĞ 
2. Prof. Dr. Cenk AKÇALI 
3. Prof. Dr. Perihan ÖZTÜRK (Kahramanmaraş Sırtçı İmam Üniversitesi) 

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI MALİGNİTELERİNDE
DERMATOLOJİK BULGULAR

UZMANLIK TEZİ

Dr. Arif DEMİR

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Necmettin KIRTAK

OCAK - 2021

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı yapmamda tecrübesi ile yoluma ışık olan ve desteklerini esirgemeyen danışman hocam, Prof. Dr. Necmettin KIRTAK'a,

Asistanlık eğitimim boyunca katkılarını esirgemeyen Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki hocalarım; Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI'na, Prof. Dr. H. Serhat İNALÖZ'e ve Prof. Dr. Cenk AKÇALI'ya

Çalışmamızda hastalara ulaşma konusunda yardım ve desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Sinan AKBAYRAM'a

Çalışmamızın istatistiksel analizlerinin yapılmasında yardım ve desteklerini esirgemeyen Öğr. Gör. Tanyeli Güneyligil KAZAZ'a,

Bütün öğrenim hayatım boyunca hep yanımda olup destek ve sabırlarını esirgemeyen kıymetli aileme,

Tüm özverisiyle ve desteğiyle her an yanımda olup emeğini esirgemeyen canım eşim Fatma DEMİR'e ,

Sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Arif DEMİR

Eylül 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
KISALTMALAR	IX
TABLO LİSTESİ	XI
ŞEKİL LİSTESİ	XII
RESİM LİSTESİ	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Çocukluk Çağı Maligniteleri	2
2.2 Çocukluk Çağı Malignitelerinde Deri Hastalıkları	2
2.2.1. Maligniteye Spesifik Deri hastalıkları	3
2.2.1.1 Lösemi Kutis (LC)	3
2.2.1.2 Lösemik Vaskülit	4
2.2.2. Nötrofilik Dermatozlar	4
2.2.2.1 Sweet's Sendromu(SS)	4

2.2.2.2 Piyoderma Gangrenozum (PG)	5
2.2.3 Paraneoplastik Vaskülitler	6
2.2.3.1 Kutanöz Küçük Damar Vaskülit (CSVV)	6
2.2.3.2 Poliarteritis Nodoza (PAN)	7
2.2.4 Diğer Paraneoplastik Durumlar	8
2.2.4.1 Eritema Nodosum (EN)	8
2.2.4.2 Paraneoplastik Pemfigus (PNP)	9
2.2.5 Malignitelerde Kullanılan Kemoterapi İlaçlarına Bağlı Oluşan Deri Bulguları	10
2.2.5.1 Geleneksel Kemoterapi İlaçları	10
2.2.5.1.1 Kemoterapinin Toksik Eritemi (TEC)	10
2.2.5.1.2 Oral Mukozit (OM)	11
2.2.5.2 Hedefe Yönelik Kemoterapi İlaçları	12
2.2.6 İnfeksiyonlar	13
2.2.6.1 Bakteriyel İnfeksiyonlar	13
2.2.6.1.1 Piyojenik Bakteriyel Deri İnfeksiyonları	13
2.2.6.1.2 Gram Negatif Bakterilere Bağlı Deri İnfeksiyonları	14
2.2.6.1.3 Filamentöz Bakteri İnfeksiyonları	15
2.2.6.2 Viral Enfeksiyonlar	15
2.2.6.2.1 Herpes Simpex Virüs İnfeksiyonları	16
2.2.6.2.2 Varicella Zoster Virüs İnfeksiyonları	16
2.2.6.3 Mantar İnfeksiyonları	17

2.2.7	Generalize Kserozis Kutis	17
2.2.8	Trombositopeniye Bağlı Purpura	18
2.2.9	Dermatit	19
2.2.9.1	Radyasyon Dermatiti	19
2.2.9.2	Kontakt Dermatit	21
2.2.9.2.1	İrritan Ekzematöz Kontakt Dermatit	21
2.2.9.2.2	Allerjik Ekzematöz Kontakt Dermatit	22
2.2.9.3	Napkin Dermatit	23
2.2.10	İlaç Erüpsiyonu	24
3.	GEREÇ-YÖNTEM	26
3.1	Hasta Seçimi	26
3.1.1	Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri	26
3.1.2	Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	27
3.1.3	Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri	27
3.2	Çalışma Protokolü	27
3.3	İstatistiksel Metod	28
4.	BULGULAR	29
4.1	Hastaların Klinik Özellikleri	29
4.2	Çalışma Sonuçlarının Değerlendirmesi	31
5.	TARTIŞMA	38
5.1	Çalışmanın Kısıtlılıkları	45
6.	SONUÇLAR	46
7.	KAYNAKLAR	47

ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞI MALİGNİTELERİNDE DERMATOLOJİK BULGULAR

Arif DEMİR

Tıpta Uzmanlık Tezi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı, Prof. Dr. Necmettin KIRTAK

Kasım 2020

Giriş ve Amaç: Çocukluk çağı malign hastalıklarda deri, mukoza, saç ve tırnak tutulumu sonucu çeşitli deri bulguları ortaya çıkar. Bu deri bulgularının tanısını koymak ilaç reaksiyonları, enfeksiyonlar, primer hastalığın deri tutulumu sebebiyle zordur. Çocukluk çağı malignitelerinde görülen deri bulguları ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Bu çalışmada çocukluk çağı malignitelerinde görülen deri bulgularının ne sıklıkta olduğunun tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 0-18 yaş malignite tanısı almış olup deri bulgusu olan 110 hasta dahil edildi. Çocukluk çağında malignite tanısı almış olan hastalar, onkoloji servis ve polikliniğinde konsulte edildi. Bu hastaların oral-genital mukoza, saç ve tırnakları da içeren ayrıntılı dermatolojik muayene yapıldı. Hastalar arasında vücut derisinde eritem, papül, püstül vb. döküntüsü olan hastalar tespit edildi. Bu hastaların yaşı, cinsiyeti, mevcut hastalıkları, mevcut hastalığın süresi, mevcut hastalığı ile ilgili aldığı ilaçlar, derideki lezyonun yeri, özelliği, süresi, deri lezyonu ile ilgili semptom ve deri lezyonunun

tanısı tespit edilerek not edildi. Hastalık tanısında anamnez, dermatolojik muayene, nativ preparat, yara kültürü, histopatolojik inceleme gibi tanı yöntemleri kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması ve standart sapması $6,77 \pm 3,65$ idi. Dermatolojik muayene sonucunda; en sık görülen hastalıklar dermatit (%20,9), mukozit (%15,5), herpes simplex 1-2 enfeksiyonu (%13,6), generalize kserozis kutis (%10,9), trombositopeniye bağlı purpura (%10) olarak tespit edildi. ($P < 0,05$) Hastalarda deri lezyonlarının dağılımı (%74) sınırlı, (%26) yaygın olarak tespit edildi. Hastaların deri bulgusu tanısı en sık anamnez ve fizik muayene (%89,1) ile tespit edildi. Hastaların mevcut hastalıkları içinde en sık ALL (%71,8) hastalığı olanlarda deri bulgusu ortaya çıktı.

Sonuç: Pediatrik hemato-onkoloji kliniklerinde düzenli dermatolojik muayene tanısall ve tedavi problemlerini çözmede yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı maligniteleri, mukozit, kserozis kutis, kemoterapi

ABSTRACT

IN CHILDHOOD MALIGNANCY DERMATOLOGICAL FINDINGS

Arif DEMİR

Residency Thesis, Dermatology Department

Supervisor, Prof. Dr. Necmettin KIRTAK

November 2020

Introduction and objective: In childhood malignant diseases, various skin findings occur as a result of skin, mucous membrane, hair and nail involvement. Diagnosis of these skin symptoms is difficult due to drug reactions, infections, skin involvement of primary disease. There are not enough studies on skin findings seen in childhood malignancies. The aim of this study is to determine the frequency of skin findings in childhood malignancies.

Material and methods: 110 patients diagnosed with malignancy aged 0-18 with skin findings were included in the study. Patients diagnosed with childhood malignancy were consulted at the oncology service and outpatient clinic. These patients underwent a detailed dermatological examination, including oralgenital mucosa, hair and nails. These patients include erythema, papules, pustules, etc.on the skin of the body. patients with a rash have been identified. These patients ' age, sex, current diseases, duration of the current disease, the drugs they received, location of the skin lesion, characteristics of the skin lesion, duration of the skin lesion, symptoms related to the skin lesion and

diagnosis of the skin lesion were determined and noted. Diagnosis methods such as Anamnesis, dermatological examination, nativ preparation, wound culture, histopathological examination were used in the diagnosis of the disease.

Results: the mean age and standard deviation of the patients in the study were 6.77 ± 3.65 . Detailed dermatological examination, including Oral-genital mucosa, hair and nails, was performed. The most common diseases were dermatitis (20.9%), mucositis (15.5%), herpes simplex 1-2 infection (13.6%), generalizexerosiscutis (10.9%), thrombocytopenia-induced purpura (10%). The distribution of skin lesions in patients ($p < 0.05$) was limited (74%) and widespread (26%). The diagnosis of skin findings of the patients was most frequently determined by Anamnesis and physical examination (89.1%). Of the patients present, the most common ALL (71.8%) disease was found in those with the skin.

Conclusion: regular dermatological examination in pediatric hemato-oncology clinics can help solve diagnostic and therapeutic problems.

Key words: childhood malignancies, mucositis, xerosiscutis, chemotherapy

KISALTMALAR

LC	: Lösemi Kutis
AML	: Akut Myeloid Lösemi
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
SS	: Sweet's Sendromu
MASS	: Malignite İlişkili Sweet's Sendromu
PG	: Piyoderma Gangrenozum
TNF	: Tümör Nekrotizan Faktör
CSVV	: Kutanöz Küçük Damar Vaskülit
PAN	: Poliarteritis Nodosa
EN	: Eritema Nodosum
PNP	: Paraneoplastik Pemfigus
TEC	: Kemoterapinin Toksik Eritemi
OM	: Oral Mukozit
MKI	: Multikinaz İnhibitörleri
HFSR	: El-Ayak-Cilt Reaksiyonları
E.COLİ	: Escherichia coli
HSV	: Herpes Simplex Virüs

VZV	: Varicella Zostex Virüs
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
Örn.	: Örneğın
LV	: Lösemik vaskülit
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi



TABLO LİSTESİ

Tablo-1 Hastaların deri hastalıkları dağılımı.....	32
Tablo-2 Hastaların deri hastalığı tanı yöntemi	32
Tablo-3 Hastaların deri lezyonlarının dağılımı	33



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1 Hastaların cinsiyete göre dağılımı	29
Şekil-2 Hastaların mevcut hastalığı.....	30
Şekil-3 Hastaların kemoterapi alma durumu.....	30
Şekil-4 Hastaların çalışmaya alınma şekli	31

RESİM LİSTESİ

Resim-1. Kemoterapi tedavisi sonrası ortaya çıkan oral mukozit.....	35
Resim-2. Herpes labialis tanılı hasta.....	35
Resim-3. Kemoterapi tedavisi sonrası sağ kolda ortaya çıkan herpes simplex infeksiyonu.....	36
Resim-4. Kemoterapi tedavisi sonrası ortaya çıkan piyodermi.....	36
Resim-5. Trombositopeniye bağlı purpura.....	37
Resim-6. Generalize kserozis kutis.....	37



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı malignitesi olan hastalar, teşhis sırasında veya daha sonra hastalık seyrinde çok çeşitli deri bulgularıyla başvurabilir. Çocuk malignite tanısı alan hastalarda deri, mukoza, saç ve tırnak belirtilerinin teşhisi, kemoterapi ilaç reaksiyonları, fırsatçı enfeksiyonlar veya malignitenin direkt deri tutulumu sebebiyle zor olabilir (1,2,3). Kutanöz belirtiler, mevcut malignitenin ilk belirtisi veya hastalık evresini, prognozu ve tedaviyi etkileyen hastalık ilerlemesinin bir göstergesi olabilir (4).

Malign hastalıklarda cilt bulguları iki gruba ayrılır. Bunlardan birincisi derinin malign hücreler tarafından direkt infiltrasyonu ile karakterize spesifik deri bulgularıdır. Bu hastalıklara lösemi kutis, lösemik vaskülit örnek verilebilir. İkinci grupta ise peteşi, purpura, ekimoz, generalize kserozis kutis vb. nonspesifik deri bulguları örnek verilebilir. Ayrıca kemoterapötik ajanlar (örn. Sitarabin) ve hedefli ilaçlar (örn. Sorafenib ve diğer tirozin kinaz inhibitörleri), yaygın olarak, malignite ilişkili deri değişikliklerinden ayırt edilmesi zor deri döküntülerine neden olabilir (4).

Malignitelerin ayrıntılı dermatolojik bulgularını sunan vaka bildirileri ve serileri yetişkinlerle ilgili olup çocuk hastaları içeren geniş grup çalışması yoktur. Bu çalışmanın amacı çocuk malignite tanısı alan hastalarda görülen deri bulgularının morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesi ve deri hastalıklarının sıklığının tespit edilmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Çocukluk Çağı Maligniteleri

Kanser çocukluk çağında ender görülen bir hastalık olup, 0-14 yaş grubunda yılda yaklaşık her 100 bin çocuktan 10-15'i kanser tanısı almaktadır (5)(6). Kansere bağlı ölümler gelişmiş ülkelerde hastalığa bağlı çocuk ölümlerinde birinci, ülkemizde ise üçüncü sırada yer alır (5)(6)(7). Günümüzde tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler sayesinde çocuk kanserlerinde yaşam oranları % 80'i geçmiştir (5). Ülkemizdeki çocuklarda görülen malignite türlerinin başlıca dağılımı şu şekildedir. Lösemi % 31, lenfoma % 19, merkezi sinir sistemi tümörleri % 13, nöroblastomlar % 7, kemik maligniteleri % 6, yumuşak doku sarkomları % 6, bunları böbrek maligniteleri, germ hücreli maligniteler, retinoblastom ve diğerleri takip eder. Lenfomalar, merkezi sinir sistemi tümörlerinin sıklıkla ikinci sırada bulunduğu Batı Avrupa ve ABD'nin aksine bir çok gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de ikinci sırada bulunur (8).

Çocuklarda kanser birçok belirti ve bulgu verir. Bunlar ateş, kilo kaybı, kemik ağrısı, kitle, solukluk, lenfadenopati vb gibi bulgulardır (9). Ayrıca bazı deri döküntüleri de çocuklarda kanserin bir bulgusu olabilir. Lösemi hastalarında trombositopeniye bağlı olarak görülen peteşi, purpuru buna örnek verilebilir (6).

2.2 Çocukluk Çağı Malignitelerinde Deri Hastalıkları

Çocukluk çağı malignitesi olan hastalar, teşhis sırasında veya daha sonra hastalık seyirinde çok çeşitli deri bulgularıyla başvurabilir. Kutanöz belirtiler, mevcut malignitenin ilk belirtisi veya ileri evrede olmasının bir göstergesi olabilir. Malignite tanılı hastalarda cilt bulguları iki gruba ayrılır. Bunlar derinin malign hücreler tarafından doğrudan infiltrasyonu ile karakterize spesifik deri lezyonları ve spesifik olmayan deri lezyonlarıdır. Bunlara ek olarak hastalar peteşi, purpura, ekimoz gibi hematolojik disfonksiyona bağlı ikincil deri bulguları gösterebilir. Ayrıca kemoterapi ilaçlarının kullanımına bağlı olarak deri döküntüleri oluşabilir (4).

2.2.1 Maligniteye Spesifik Deri hastalıkları

2.2.1.1 Lösemi kutis (LC)

Miyeloid veya granülositik sarkom olarak da bilinen lösemi cutis (LC), lösemik hücrelerin deriyi veya subkutan dokuyu invazyonu sonucu kutanöz lezyon oluşumunu ifade eder.

Lösemik hücrelerin deriye göçünün altında yatan mekanizma, belirli kemokin reseptörlerinin ve lösemik hücreler üzerindeki adezyon moleküllerinin değişmesinden kaynaklanabilir, ancak bu deri hastalığının patofizyolojisi tamamen açıklığa kavuşturulamamıştır (10,11).

LC ortaya çıkma sıklığı altta yatan malignite tipine göre değişir. En sık AML hastalarında görülür ve bu hastalarda sıklığı %3-8 arasında değişir (12,13). AML hastalarının %50'si akut myelomonositik lösemi (M4) ve akut monositik lösemi (M5) alt tiplerinde görülür (14-16). LC kronik myeloid lösemi (KML) ve myelodisplastik sendromda (MDS) da görülür (17). NPM1 genindeki mutasyon LC ile ilişkilendirilmiştir (18).

LC'te görülen lezyonlar, farklı lösemi alt tipleri arasında benzerdir ve papül, makül, nodül, plak, purpura ve / veya ülser gözlenebilir (21). AML' de lezyonlar, genellikle parlak, viyole bir yüzeye sahip tek veya çoklu, kırmızı ila kahverengi renkli papüller ve nodüller şeklinde görülebilir (14). Lezyonlar trombositopeniye bağlı hemorajik veya purpurik olabilir. Ağrı ve hassasiyet nadirdir. En sık ekstremiteler, gövde ve yüzde yerleşir.

KML' de LC'nin ortaya çıkması, daha agresif bir tedavi yaklaşımı gerektiren hastalığın blastik fazının tanımlayıcı bir özelliğidir. LC genelde altta yatan malignite tanısı konulduktan sonra ortaya çıkar.

LC tanısı lezyon bölgesinden yapılan deri biyopsi ile konur. Lezyonlar tipik olarak altta yatan sistemik malignitenin başarılı tedavisi ile düzelir.

Genel olarak, LC kötü bir prognoza işaret eder. LC, KML'de blastik faza lösemik dönüşüm ve hastalık progresyonu ile ilişkilidir ve MDS' li hastalarda sıklıkla akut lösemiye dönüşümü düşündürür (14,20).

2.2.1.2 Lösemik Vaskülit (LV)

LC, lösemik hücreler dermis içindeki kan damarlarına sızdığında ve bunları tahrip ettiğinde lösemik vaskülit olarak alt kategoriye ayrılabilir (21). 1997'de, "lösemik vaskülit" adı verilen yeni bir lösemi cutis histolojik paterni tanımlandı.

Lösemik vaskülit patofizyolojisi de lösemi kutise benzerdir. Damar duvarları lösemik hücreler tarafından tutulur ve vasküler tutulum doğrudan tümörle ilişkilidir (22). Lösemik hücreler, bazı kemokin reseptörlerinin ve lösemik hücreler üzerindeki adezyon moleküllerinin değişmesine bağlı olarak deriye göç eder ve bazı hastalarda derideki damarlarda tutulum yaparak histopatolojik olarak lösemik vaskülit tanısı konur (10,11).

En sık AML hastalarında görülür (12,13). LV, LC ile eşzamanlı olarak ortaya çıkar ve bu nedenle LC ile benzer deri bulgusu yapar. LV ayrıca lökositoklastik küçük damar vaskülitinde görüldüğü gibi vezikülobüllöz döküntüler ve palpe edilebilen purpura dahil LC'ye özgü olmayan deri lezyonlarıyla da ortaya çıkabilir (22).

LV tanısı deri biyopsisi ile konur. LV' nin histopatolojisinde, damar duvarını fibrin ve nükleer debris ile infiltre eden nötrofillerle birlikte atipik mononükleer hücreleri gözlenir. Lezyonlar tipik olarak altta yatan sistemik malignitenin başarılı tedavisi ile düzelir.

2.2.2. Nötrofilik Dermatozlar

2.2.2.1 Sweet's Sendromu(SS)

Akut febril nötrofilik dermatoz olarak da bilinen Sweet's sendromu, aniden ortaya çıkan, ağrılı, eritemli zeminde nodül, papül veya plak gibi polimorf deri bulgularına eş zamanlı olarak ateş ve lökositozun eşlik ettiği bir sendromdur.

Lezyonlar ödemli olabilir ve lezyon üzerinde psödoveziküller gözlenebilir. Klasik idiyoatik SS' de en sık üst ekstemite, yüz ve boyun bölgesinde tutulum yapar. Malignite İlişkili Sweet's Sendromu' nda ise ek olarak oral tutulum olabilir. SS' de ateş, artralji veya artrit, oküler tutulum, nötrofilik alveolit, hepatit, miyozit, aseptik menenjit ve gastrointestinal tutulum gibi deri dışı tutulum olabilir (23). SS vakalarının %20' si malignitelerle ilişkilidir (24).

Malignite İlişkili Sweet sendromu hematolojik malignitelerle ilişkilidir ve en sık AML tanılı hastalarda ortaya çıkar (25).

SS' nin patogenezi iyi anlaşılmamıştır ve muhtemelen genetik yatkınlığı olan hastalarda deride nötrofilik infiltrasyon ve sitokin disregülasyonu sonucu tümör antijenlerine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşmaktadır (26). Ek olarak AML tedavisinde kullanılan Granülosit-koloni uyarıcı faktör, lipozomal all-trans retinoik asit, azasitidin ve tirozin kinaz inhibitörlerinde SS tanısı konulan hastalar bildirilmiştir (27-30).

MASS için spesifik tanı kriterleri yoktur. Tanı klinik olarak ve deri biyopsisi ile konur. SS' nin histopatolojisinde üst dermiste yoğun nötrofilik infiltrasyon mevcuttur.

Tedavide lokalize lezyonlarda güçlü topikal kortikosteroid verilir. Yaygın lezyonu olan hastalarda sistemik kortikosteroid etkilidir. Kortikosteroidler kullanılmazsa, diğer birinci basamak sistemik ajanlar arasında potasyum iyodür, dapson ve kolşisin bulunur (31-33).

SS hastaların 2/3' ünde nüks edebilir. SS'nin nüks etmesi altta yatan maligniteninde nüks ettiğini işaret eder (34-36).

2.2.2.2 Piyoderma Gangrenozum (PG)

Piyoderma gangrenozum (PG), kronik, tekrarlayan, ülseratif bir hastalıktır ve vakaların % 7' si altta yatan malignite ile ilişkilidir (35). En sık ilişkili olduğu malignite AML' dir (37).

PG' nin etyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak nötrofil disfonksiyonu, bağışıklık sisteminin zayıflaması ve genetik yatkınlık PG oluşumunu arttıran faktörlerdir (36).

PG' nin 4 alt tipi vardır: Büllöz, ülseratif, veziküler ve yüzeysel granülatöz. Malignite hastalarında en sık büllöz PG alt tipi görülür. Ülseratif tip PG, püstül, fronkül benzeri, ağırlı nodüller şeklinde başlar daha sonra kenarı kabarık ortası nekrotize ülsere lezyona dönüşür. Malignite ile ilişkili vakaların yaklaşık 1/2 ile 2/3'ü ağırlı, inflamatuvar, hemorajik büller şeklinde olan büllöz PG şeklinde ortaya çıkar (36). Ülseratif PG 'nin aksine, büllöz PG tipik olarak üst ekstremitelerde ve yüzde görülür (37). Büllöz PG, altta yatan malignitenin öncesinde, eşzamanlı olarak veya tanı konulduktan sonra ortaya çıkabilir (40).

Tanı genellikle klinik görünüm, histopatolojik bulgular ve seyrin birlikte değerlendirilmesi ile konur (36). Histopatolojisinde dermal veya bazen subkutan nekrozun yanısıra gerçek lökoklastik vaskülit olmaksızın, yoğun nötrofilik infiltrasyon ve apse oluşumu gözlenebilir (39).

Birinci basamak tedavisi, akut ortamda hızlı bir tepki oluşturabilen sistemik kortikosteroidler veya sistemik siklosporindir (40-43). Bu tedavilere ek olarak, tümör nekroz faktörü (TNF) alfa inhibitörleri, PG birinci basamak tedavisinde kullanılan ajanlardır. Rastgele deneylerde infliksimabın PG tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir (44-46). Takrolimus veya topikal kortikosteroidler gibi topikal tedaviler hafif lokal hastalık için kullanılabilir ancak etkinlikleri sınırlıdır (50).

Malignite ilişkili PG, genellikle altta yatan malignite için kötü prognoz göstergesidir (48). Yapılan çalışmalar AML tanılı PG hastalarında 1 yıllık ölüm oranının %75' e kadar çıktığı bildirilmiştir (49).

2.2.3 Paraneoplastik Vaskülitler

2.2.3.1 Kutanöz Küçük Damar Vaskülit (CSVV)

Kutanöz küçük damar vaskülit (CSVV), dermisteki küçük damarların iltihabı ve nekrozu ile karakterizedir.

Bazı çalışmalara göre CSVV hastaların yaklaşık % 3,8-8 arasında altta yatan maligniteye bağlı olarak ortaya çıktığı tespit edilmiştir (50). CSVV' nin en sık ilişkili

olduğu malignite Myelodisplastik Sendrom' dur ancak diğer ilişkili olduğu maligniteler arasında AML, KML de bulunur (50).

Malignitesi olan hastalarda CVSS oluşumunun sebebi tam olarak bilinmemektedir. Ancak olası oluşum mekanizmaları arasında anormal immün komplekslerin damar duvarında anormal birikmesi ve buna karşı antikor oluşması vardır (50).

Hastalar tipik olarak alt ekstremitelerde ağrılı, kaşıntılı palpe edilebilen purpura ile başvururlar (51). Lezyonlar daha büyük purpurik plaklarla veya hemorajik büllerle seyredebilir. Üst ekstremitelerde ve gövdede de ortaya çıkabilir.

Tanı deri biyopsisi ile konur ve histopatolojide nötrofilik infiltrasyon, damarların fibrinoid nekrozu ve eritrosit ekstremitasyonu tespit edilir.

Maligniteye bağlı oluşan CSVV altta yatan malignitenin başarılı tedavisi ile düzelir (50). Bununla birlikte bazı vakalarda sistemik kortikosteroid tedavisine gereksinim duyulabilir (50).

2.2.3.2 Poliarteritis Nodoza (PAN)

Poliarteritis nodoza (PAN), başta cilt olmak üzere çoklu organ sistemlerinin küçük ve orta boy damarlarını etkileyen sistemik bir vaskülitir.

Maligniteye bağlı oluşan PAN en sık hairy cell lösemi ile ilişkilidir (52). MDS ve KML hastalarında da PAN ortaya çıkabilir.

Malignitesi olan hastalarda ortaya çıkan PAN' ın oluşum mekanizması bilinmemektedir. Diğer paraneoplastik vaskülitler gibi, potansiyel katkıda bulunanlar arasında, lenfositlerin displastik miyeloid kök hücreler tarafından anormal aktivasyonu ve immün komplekslerin makrofaj klirensinin azalması nedeniyle dolaşımdaki aşırı immün kompleksler sayılabilir (53).

Paraneoplastik PAN, klasik PAN' a benzer şekilde ortaya çıkar (53). Paraneoplastik PAN hastalarında deri bulguları sıktır ve en sık alt ekstremiteleri tutar ve palpe edilebilen

purpura, subkutan nodül, bül gibi deri bulguları bulunur (53). Ateş, artralji, nöropati gibi nonspesifik semptomlara sebep olabilir (54).

PAN tanısı etkilediği organın biyopsisi ile konur. Histopatolojik olarak orta büyüklükteki damarlarda inflamatuvar değişiklikler ve nekrotizan vaskülit tespit edilir (54).

Tedavide yüksek doz kortikosteroid verilir. Bazı retrospektif çalışmalar, PAN dahil sistemik vaskülit gelişen hastalarda malignitenin daha kötü prognozlu olduğu bildirmiştir (55).

2.2.4 Diğer Paraneoplastik Durumlar

2.2.4.1 Eritema Nodosum (EN)

Eritema nodosum (EN), en sık alt ekstremitelerin pretibial bölgesinde, hassas, ağrılı eritematöz, deri altı nodüller (5 cm' ye kadar) ile karakterizedir. Eritema nodosum en sık görülen pannikülittir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 100 eritema nodosum tanılı hastanın %11'i streptokoksik üst solunum yolu infeksiyonu, %10'u primer tüberküloz, % 10 sarkoidoz, % 6 behçet hastalığı, %5 ilaç kullanımı, % 3 inflamatuvar bağırsak hastalığı, %2 gebelikle ilişkili bulunmuştur (56). Eritema nodosumun etyolojisinde birçok hastalık bulunmakla beraber AML, KML hastalarında da eritema nodosum görülebilir (57).

Genellikle cildin alerjik veya toksik reaksiyonlarından kaynaklanır ve öncesinde yorgunluk, ateş, halsizlik ve artralji gibi nonspesifik semptomlar olabilir.

Malignite hastalarında görülen eritema nodosumun patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Eritema nodosum çeşitli uyarılara karşı hipersensitivite reaksiyonu olduğu düşünülmektedir. Muhtemelen immün kompleks oluşumu ve bu immün komplekslerin subkutan yağ doku septalarında venüller içinde ve çevresinde birikimiyle eritema nodosum meydana gelmektedir. (58)

Malignitesi olduğu bilinen hastalarda eritema nodosum tanısını koymak için ve lösemi kutis, nötrofilik pannikülit tanılarını ekarte etmek için deri biyopsisi yapılabilir (59). Histopatolojisinde septal panniküler inflamasyon vardır (60).

Eritema nodosum tedavisinde altta yatan hastalık tedavi edilmelidir. Eritema nodosum tedavisi semptomatiktir ve steroid olmayan anti-inflamatuar ajanlar (NSAID' ler) ve bacak elevasyonu önerilir. Sistemik steroidler, potasyum iyodür, kolşisin, dapson ve hidroksiklorokin verilebilir (57).

2.2.4.2 Paraneoplastik Pemfigus (PNP)

Paraneoplastik pemfigus (PNP), polimorfik deri döküntüleri ve şiddetli oral mukoza tutulumu ile karakterize nadir görülen bir otoimmün mukokutanöz hastalıktır.

En sık Non-hodgkin lenfoma, KML ve Castleman hastalığı olan hastalarda ve daha az sıklıkla solid tümörlerde görülür (61). PNP çok nadiren AML' nin ilk bulgusu olabilir (62). PNP'li hastalarda ayrıca fludarabin ve interferon-alfa dahil olmak üzere bazı ilaçlarla ilişkili olarak alevlenmeler olabilir (63).

PNP hastalarının deri bulguları değişken olsa da hemen hemen tüm hastada şiddetli oral mukoza tutulumu mevcuttur. Polimorfik lezyonlar büll, verrüköz papüller veya plaklar, erozyonlar, hedef lezyonlar şeklinde olarak ortaya çıkabilir. Avuç içi ve ayak tabanında bulunan hedef lezyonlar PNP' yi pemfigus vulgaristen ayırmada yardımcı olur (64).

Tedavide altta yatan malignitenin tedavisi PNP 'nin tam remisyona girmesine neden olmaz. Altta yatan malignitenin tedavisinin yanısıra sistemik kortikosteroid, rituksimab, IVIG ve diğer immünoşüpresan ve immünomodülatör ajanların kullanılması gerekebilir (64-66).

PNP; sepsis, solunum yetmezliği veya altta yatan maligniteye bağlı olarak genellikle % 75-90' lık bir mortalite oranı ile kötü prognozludur. Ortalama hayatta kalma süresi 1 yıldan azdır (67,68).

2.2.5 Malignitelerde Kullanılan Kemoterapi İlaçlarına Bağlı Oluşan Deri Bulguları

2.2.5.1 Geleneksel Kemoterapi İlaçları

Geleneksel kemoterapi ilaçları deri, saç ve tırnaklarda çok sayıda kutanöz toksisiteye neden olabilir. Bu ilaçların alopesi, mukozit, ekstremitelerde reaksiyonları gibi yan etkileri çok iyi bilinmekle beraber kemoterapiye bağlı toksik eritem, allerjik reaksiyon, infeksiyon gibi etyolojiler tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

2.2.5.1.1 Kemoterapinin Toksik Eritemi (TEC)

Kemoterapinin toksik eritemi (TEC), kemoterapi kullanan hastalarda ortaya çıkan el-ayak sendromu, intertriginöz erüpsiyon gibi allerjik olmayan kutanöz reaksiyonlarla seyreden bir grup hastalığı içerir (69).

TEC, sıklıkla ödem ile birlikte hassas eritem alanları ile karakterizedir ve en sık eller, ayaklar ve intertriginöz bölgelerde bulunur (69). TEC dirseklerde, dizlerde ve kulaklarda daha az sıklıkla görülebilir. Ağrı, kaşıntı, parestezi gibi nonspesifik bulgular görülebilir (70). TEC en sık kemoterapinin başlamasından iki gün ile üç hafta sonra ortaya çıkar (69). TEC deskuamasyon ve postinflamatuar hiperpigmentasyon ile kendi kendine iyileşmesi tipiktir.

TEC ile en sık ilişkili kemoterapik ajanlar sitarabin, antrasiklinler, 5-florourasil, kapesitabin, taksanlar ve metotreksatdır (69). TEC'nin başlangıcı genellikle hastaların birden fazla ilaç aldığı bir dönemde ortaya çıkar ve bu nedenle TEC' yi diğer ilaç erüpsiyonlarından ayırt etmek zor olabilir. Biyopsi ile kesin tanı konur (69).

TEC oluşumunu engellemek için kemoterapi dozu azaltılabilir, kemoterapi seansları arasındaki süre uzatılabilir veya kemoterapik ajan kesilebilir. Tedavi gerekiyorsa, lokalize soğuk uygulama, topikal kortikosteroidler ve analjezikler denenebilir (69).

2.2.5.1.2 Oral Mukozit (OM)

Mukozit, radyasyon tedavisi veya kemoterapinin bir sonucu olarak hafif iltihaptan derin ülserasyonlara kadar değişen ve sindirim sisteminin bir veya daha fazla bölümünü, ağızdan anüse kadar değişen mukozal hasar ile karakterize patolojik bir süreçtir (71).

Kemoterapiye bağlı oluşan mukozit, kemoterapinin en önemli yan etkilerinden biridir. Mukozit ağız içerisinde ağrı, kanama, ülserasyon, ağız kuruluğu yaparak hastanın beslenmesine engel olur (72). İdame tedavilerinde %10'dan az, primer tedavilerin ağırlığına göre %40-80, kök hücre transplantasyonunda en az %80 oranında mukozit görüldüğü tanımlanmaktadır (73). Çocukluk çağı malignitelerinde erişkinlere göre üç kat fazla OM gözlemlendiği bildirilmiştir (74).

OM patofizyolojisine baktığımız zaman şu anda beş fazlı bir süreç olarak tanımlanmaktadır: Başlangıç, sinyalizasyon, amplifikasyon, ülserasyon ve son olarak iyileşme fazıdır. Bu model doğrusal bir şekilde tanımlansa da, yaralanma tüm mukoza dokularında hızlı ve aynı anda meydana gelir (75).

Bazı kemoterapi ilaç grupları, tek başına veya kombinasyon halinde, mukozitten özellikle sorumludur. En fazla kaydedilen mukotoksik ajanlar şunlardır: metotreksat; topoizomeraz II inhibitörleri (etoposid, irinotekan); timidin sentetaz inhibitörleri; pürin analogları (sitarabin); pürin analogları (6-merkaptopürin ve 6-tyoguanin); yüksek dozlarda alkileyici ajanlar (busulfan, melfalan ve siklofosfamid) ve doksorubusindir. Bu ajanlar aynı seansta çoklu olarak verildikçe mukozit riski artar (76). Baş-boyun kanseri nedeniyle RT alan veya yüksek doz miyeloablatif KT alan hastalar oral mukozit açısından yüksek risk grubundadır.

Tipik olarak OM kemoterapi uygulandıktan 4-8 gün sonra başlar ve 7-14. günde biter. KT'ye bağlı OM yanaklar, dudakların iç yüzeyi, dilin ventral ve lateral yüzeyi, ağız tabanı ve yumuşak damaktaki keratinize olmamış, hareketli mukozada yerleşir. Sert damak ve gingiva KT mukozitlerine dirençlidir. RT mukozitleri ise gingiva, dil kökü ve sert damaktaki keratinize epitel alanları dahil bütün oral mukozada belirti verebilir. OM'in ana bulgusu ağrı ve orta veya ağır şiddette yutma güçlüğüdür. En hafif şeklinde (eritematöz

mukozit) mukoza eritemli ve atrofik görünümlüdür. Ancak mukoza bütünlüğü korunmaktadır. Hastada besin alımına bağlı yanma hissi dışında problem yoktur. (71, 77).

Oral mukozit olan malignitesi olan hastalarda enfeksiyon riski artmıştır. Bu enfeksiyon hastada sepsise kadar ilerleyebilir (76).

Oral mukozit tedavisinde günümüzde, hiçbir ajanın tam olarak etkin olduğu gösterilememiştir ve bu yüzden standart bir tedavi oluşturulamamıştır (78). Mukozit tedavisinde amaç; mukozaların bakımı (temiz, ıslak, yumuşak ve sağlam), enfeksiyonun tedavisi, ağız kokusunun giderilmesi ve ağzın ferahlatılması, yeterli beslenme ve hidrasyonun sağlanması ile ağrının kontrolüdür (79). Malignite tedavisi sırasında mukozayı irrite eden sıcak yiyecek ve içecekler, acılı ve baharatlı besinler, alkol ve sigaradan uzak durulması önerilmektedir. Ayrıca ağızda ve dudaklarda herhangi bir kızarıklık, hassasiyet ya da yaranın bildirilmesi de oldukça önemlidir. Şiddetli mukozitte yeterli kalori alımını sağlamak güç olabilir. Bu nedenle daha çok sıvı ya da yumuşak besinler tercih edilmelidir (80). Ağız gargaraları, dişler üzerindeki kalıntıları uzaklaştırmak ve ağız boşluğunu nemli tutmak için kullanılır (81). Gargaranın iritan ve dehidrate edici olmaması gerekir. %0.9'luk salin solüsyonu, sodyum bikarbonat veya salin ve sodyum bikarbonat karışımı bu grupta yer alır. Sodyum bikarbonatın içine salin ilavesi, gargaranın tadını kabul edilebilir hale getirmekte ve aynı zamanda tükürük pH'nın yükselmesini sağlamaktadır. Mevcut verilere göre, hafif gargaralar, oral mukozitin her fazında kullanılacak en iyi seçeneklerdir (82). Bunun yanında hastalara klorheksidin içeren gargaralar, ağrıyı azaltmak amacıyla topikal analjezikler önerilebilir.

2.1.5.2 Hedefe Yönelik Kemoterapi İlaçları

Hedefe yönelik tedaviler, maligniteleri tedavi etmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır ve bu tedavilerin kutanöz toksisiteleri sıktır.

KML tedavisinde klasik olarak kullanılırken, AML ve miyelofibroz dahil olmak üzere çok çeşitli miyeloid hastalıkların tedavisinde yeni ortaya çıkan hedefe yönelik tedaviler kullanılmaktadır (83).

Multikinaz inhibitörü (MKI) kullanan hastalarda el-ayak-deri reaksiyonları (HFSR), saç tutulumu, genital erüpsiyon, klasik makülopapüler döküntü gibi çeşitli cilt döküntüleri olabilir (64).

HFSR, AML tedavisinde kullanılan ve bir MKI olan Sorafenib'in derideki en yaygın yan etkisidir. HFSR, parmak uçları, topuklar ve eklemlerin üstündeki cilt dahil olmak üzere basınç ve sürtünme alanları üzerinde gelişen ağrılı, hiperkeratotik plaklarla karakterizedir (84). En sık Sorafenib tedavisinin ilk 2 ile 4 haftasında görülür ve sıklıkla yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltabilecek ağrılı disestezi eşlik eder (85).

KML tedavisinde kullanılan imatinib çeşitli cilt reaksiyonlarına yol açabilir. Bunlardan en sık görülen 3 deri reaksiyonu; Yüz ödemi, vücutta yaygın makülopapüler döküntü ve pigmentasyon değişikliğine yol açmasıdır (86).

2.2.6 İnfeksiyonlar

2.2.6.1 Bakteriyel İnfeksiyonlar

Malignite tanılı hastalar, immünsüpresyon, damar geçirgenliğinde artış, kemoterapiye sekonder gastrointestinal sistem mukozasının bozulması gibi çeşitli sebeplerden dolayı bakteriyel enfeksiyonlara yatkındır (87).

2.2.6.1.1 Piyojenik Bakteriyel Deri İnfeksiyonları

Piyojenik bakteriler olan stafilokok ve streptokok; yüzeysel enfeksiyonlar (impetigo, ektima, follikülit), yumuşak doku enfeksiyonları (selülit, erizipel, nekrotizan fasiit) ve septik emboli dahil olmak üzere immün sistemi baskılanmış hastalarda çeşitli kutanöz enfeksiyonlarla ortaya çıkabilir. Hızlı tanı ve tedavi için bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda potansiyel olarak hayatı tehdit eden yumuşak doku enfeksiyonlarını tanımak önemlidir.

Selülit, derin dermis ve subkutan dokunun lenfatiklerinin bakteriyel enfeksiyonudur. Selülit, genellikle alt ekstremiteleri tutar ve deriden kabarıklık olmayan, sınırları belirsiz, ağrılı, ödemli koyu renkli plak şeklinde tutulum yapar (87).

Erizipel, yüzeysel dermal lenfatiklerin bakteriyel enfeksiyonu olup, kısa bir süre içinde ortaya çıkan eritemli plaklar ve buna eşlik eden sistemik semptomlarla karakterizedir. Erizipel tipik olarak A grubu streptokok enfeksiyonuna bağlı oluşur. Erizipel genellikle alt ekstremite ve yüzü tutar ve sınırları keskin, yüzeyi parlak, ağrılı eritemli plak şeklinde lezyon oluşturur (87).

Ateşli ve nötropenik bir hastada selülit veya erizipelin ampirik tedavisi, antipsödomonal aktiviteye sahip bir tedavi rejimi (karbapenemler, antipseudomonal aktiviteye sahip sefalosporinler veya piperasilin / tazobaktam) ve gram pozitiflere etkili tedavi (vankomisin) içermelidir (88).

Nekrotizan fasiit, deri, fasya dahil olmak üzere derin yumuşak doku ve kasları etkileyen şiddetli enfeksiyondur. Oluşumunda bir veya birden fazla bakteri rol oynar. Malignite tanılı hastalarda, immün sistemin zayıflamasına bağlı olarak nekrotizan fasiit oluşumu kolaylaşmıştır (87). Hayati tehlike arz eden bu enfeksiyonun röntgen veya MRI görüntüleme ile anında tanınması ve hızlı cerrahi müdahale ve intravenöz antibiyotikler hayat kurtarıcı olabilir

2.2.6.1.2 Gram Negatif Bakterilere Bağlı Deri İnfeksiyonları

Psödomonas aeruginosa veya Escherichia coli gibi gram negatif bakteriler, bağışıklık sistemi zayıf olan hastalarda (malignitesi olan, kemoterapi alan hastalarda), özellikle nötropenik olanlarda septisemi oluşumunda ektima gangrenozum enfeksiyonu oluşturabilirler (87). Ek olarak, anjioinvaziv mantarlar ve piyojenik bakteriler de bağışıklığı baskılanmış hastalarda ektima gangrenozuma neden olabilir.

Ektima gangrenozum, zemini purpurik, üzerinde küme oluşturmuş veziküller şeklinde başlar, veziküllerin birleşmesiyle bül oluşur ve kısa sürede hemorajik karakter kazanan vezikül ve büllerin rüptüre olmasıyla indüre, yuvarlak, ağrısız ülserler oluşur (87). Ektima gangrenozum en sık anogenital bölge ve ekstremiteelerde yerleşir (87). Tanı biyopsi, doku kültürü ve kan kültürü ile doğrulanabilir.

Ampirik tedavi antipsödomonal aktiviteye sahip bir ajanı (karbapenemler, antipsödomonal aktiviteye sahip sefalosporinler veya piperasilin / tazobaktam) ve gram pozitiflere etkili tedavi (vankomisin) içermelidir (88).

2.2.6.1.3 Filamentöz Bakteri enfeksiyonları

Nocardia gibi ipliksi bakteriler, bağışıklığı baskılanmış (malignite tanılı hasta, kemoterapi alan hasta) hastalarda deri enfeksiyonlarına neden olabilir. Nocardia enfeksiyonları tipik olarak lokalize travma sonrası primer deri tutulumu ile ortaya çıkar (87). Bununla birlikte, bağışıklığı baskılanmış konakçılarda, Nocardia fırsatçı bir patojen olarak hareket edebilir ve sekonder deri tutulumu ile sistemik hastalığa neden olabilir.

Sistemik nokardiyoz tipik olarak fokal pulmoner tutulumla başlar, ardından cilde ve MSS' ye yayılır (87). Deri lezyonları yaygın olarak dağılmış papüller, püstüller, subkutan nodüller, apseler ve kutanöz fistüller şeklinde bulunur ve dağılımda "sporotrikoid" veya lenfokutanöz olabilir (87).

Tanı, Nocardia'nın yeterli bir klinik örnekten tanımlanmasını gerektirir. Boyamada, Nocardia filamentli, dallanan gram pozitif ve kısmen aside dirençli çubuklar olarak görünecektir. Şüpheli Nocardia kültürü gönderirken, gelişim 21 güne kadar sürebileceğinden laboratuvara bildirilmelidir. Yaygın nokardiyoz için tercih edilen tedavi trimetoprim-sülfametoksazoldür (89).

Tedaviye amikasin veya imipenem eklenebilir (89). Bağışıklığı zayıflamış bir hastada yaygın hastalık en az 12 ay tedavi edilmelidir (89). Deri altı apseler için cerrahi eksizyon gerekebilir (89).

2.2.6.2 Viral Enfeksiyonlar

Malignite tanılı, kemoterapi alan hastaların viral enfeksiyonlara yatkınlığı artmıştır (90). İmmün sistemi zayıflamış malignitesi olan ve/veya kemoterapi alan hastalarda en sık görülen viral enfeksiyonlar arasında Herpes Simplex Virüs (HSV) ve Varicella Zoster Virüs (VZV) bulunur.

2.2.6.2.1 Herpes Simplex Virüs İnfeksiyonları

HSV-1 infeksiyonları arasında en sık kemoterapiye sekonder stomatitten ayırt edilmesi zor olan oral mukozasının ülserasyonu (herpetik gingivostomatit) bulunur (91). Herpes labialis tipik olarak dudak ve çevresinde yerleşir, eritemli zeminde, küme oluşturan vezikül veya püstüller şeklinde lezyon oluşturur. Başlangıçta yanma, batma, kaşıntı gibi yakınmalara yol açan lezyonlar, 3-4 gün içinde krutlanır ve ortalama 1 hafta içinde iz bırakmadan iyileşir.

HSV-2 ye bağlı olarak da en sık genital bölgede herpes genitalis infeksiyonu oluşur (90). Tanı, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya viral kültür ve doğrudan floresan antikor (DFA) testi ile doğrulanabilir.

Tüm lezyonlar klinik olarak asiklovir, famsiklovir veya valasiklovir ile iyileşene kadar tedavi edilmelidir (90).

2.2.6.2.2 Varicella Zoster Virüs İnfeksiyonları

Suçiçeği; VZV' nin etken olduğu, yaygın veziküler bir döküntü şeklinde görülen primer infeksiyondur.

En sık gövde, yüz, saçlı deri ve ekstremitelerin proximal kısımlarında lezyon oluşturur. Avuç içi ve ayak tabanı ise genellikle tutulmaz. Özellikle ağızda olmak üzere mukozalarda çok sayıda lezyon bulunabilir. Hastalığın erken döneminde deri lezyonları kaşıntılıdır ve bu dönemde çok bulaşıcıdır. Hastalığın en önemli özelliklerinden biri lezyonlarda polimorfizm görülmesidir. Yani değişik evrelerdeki lezyonlar aynı anda bulunabilir. Tek bir lezyon papül şeklinde başlar sonra sırayla vezikül ve püstüle dönüşür en son lezyon krutlanır (90).

Tanı ELİSA yöntemi ile Ig M tipi VZV antikolarının tayini ile konabilir. Tedavide erken dönemde sistemik asiklovir, valasiklovir veya famsiklovir başlanmalıdır (90).

Herpes zoster; genellikle belirli bir bölgeye sınırlı veziküler lezyonlar ile seyreden sekonder enfeksiyondur. Suçiçeği enfeksiyonu sonrası arka kök gangliyonlarında veya trigeminal gangliyonlarda latent hale geçen virüsler, bazı etmenlerle reaktif olduğunda

replikasyon başlar ve duysal sinirlerle deriye gelerek zonayı oluşturur. Malignite tanılı kemoterapi alan hastalarda VZV' nin reaktive olması kolaylaşır (90).

Herpes zoster infeksiyonu tek taraflı gövde ve ekstremitelerde, spinal sinirlerin innerve ettiği dermatomlara uygun şekilde yerleşen kümelenmiş veziküler şeklinde lezyon oluşturur. Özellikle kemik iliği transplantasyonu sonrası hastaların yaklaşık yarısı ilk 1 yıl içinde herpes zoster infeksiyonu geçirir.

Zona tedavisinde topikal antiviral ilaçların etkinliği yoktur. Sistemik antiviral tedavi verilmelidir (90).

2.2.6.3 Mantar İnfeksiyonları

Miyeloid maligniteleri olan hastaların, invaziv mantar infeksiyonu gelişme riski artmıştır. Özellikle indüksiyon kemoterapisi uygulanan akut lösemili hastalarda bu risk daha da artmıştır (92). En yaygın mantar infeksiyonu türleri Candida, Aspergillus, Fusarium ve Mucordur. İnvaziv mantar infeksiyonları, sert papüller, apseler, püstüller, ülserler, selülit ve hemorajik bül gibi birçok deri bulgusu oluşturabilirler (92).

Oral kandidiyazis; kandidalar, mukozalarda genellikle saprofit olarak bulunup, predispozisyon yaratan çeşitli faktörlerin varlığında infeksiyona yol açarlar. Malignite, kemoterapi, kemik iliği transplantasyonu, radyoterapi kandida infesiyonunu kolaylaştıran nedenlerdir. Oral kandidiyazisin en sık görülen tipi akut psödomembranöz kandidiyazis tipidir. Yanak mukozası, dil, yumuşak damak ve dişetinde beyaz süt kalıntısı görünümünde, düzensiz şekilli ve dağınık plakların varlığı akut psödomembranöz kandidiyazis için tipiktir. Oral kandidiyazis tedavisinde çocuklarda süspansiyon şeklinde nistatin içeren gargara ve flukanazol, itrakanazol gibi sistemik ilaçlar uygulanır (92).

2.2.7 Generalize Kserozis Kutis

Kuru cilt, kserozis olarak adlandırılır. Kuru, kserotik deri; pürüzlü, skuamlı, deri yüzeyinin pul pul olduğu kaşıntıyla birlikte olabilen bir durumdur. Kserotik cildin görünümü çatlamış porselen gibidir. Bu çatlaklar epidermal su kaybından kaynaklanır.

Deri, dermal kılcal damarların işleyişini bozacak kadar yarılr ve bu duruma sekonder olarak kaşıntı oluşur. Kaşıntı ve cilt kuruluğu devam ettikçe çevresel allerjenler ve patojenler cildi daha kolay tahriş edebilir (93).

Malignite tanılı hastalarda özellikle kemoterapi kullanımına bağlı olarak cilt kuruluğu yaygın olarak gözlenir. Kemoterapi ilaçları, tümör hücrelerinin hayatta kalması için ve büyümesi için gerekli spesifik yolları inhibe ederken ayrıca deri hemostazı işleyişinin devam etmesi için gerekli olan spesifik yolları da inhibe edebilir. Deri hemostazının işleyişi için gerekli spesifik yollar inhibe olunca deri yeteri kadar beslenemez, transepidermal su kaybına, bazal keratinositlerin büyümesinin durmasına ve erken farklılaşmasına yol açarak cilt kuruluğu oluşur (94).

Ayrıca kemoterapi ilaçları ile tedavi sırasında deride epidermal farklılaşmanın düzenlenmesi etkilenir, yağ bezlerinin de yetersiz işleviyle sonuçlanarak kuru cilde yol açar (94). Bu kemoterapik ilaçlardan epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörlerinin (EGFR'ler) onkolojik klinik çalışmalarında hastaların %7 ile %90'ında kserozis kutis rapor edilmiştir (95). Hedefe yönelik kemoterapi ilaçları malignite hastalarında pruritusun ve cilt kuruluğunun en yaygın nedeni olduğu ve bu tedavilerin hastaların yaşam kalitesini etkileyebileceği vurgulanmıştır (96).

Malignite tanılı kemoterapi alan hastalarda cildin nemlendirilmesi cilt kuruluğunu azaltacaktır. Sıcak duşlardan, alkol veya yüksek ph içeren nemlendiricilerden uzak durulmalıdır. Üre içeren nemlendiricilerin kuruluğu azalttığı gösterilmiştir (97).

2.2.8 Trombositopeniye Bağlı Purpura

Trombositler pıhtı tıkaçının oluştuğu hemostazın ilk fazında önemli rol oynayan hücrelerdir. Trombositlerin sayı veya fonksiyon bozuklukları kanamaya yol açabilir. Bu kanamalar en sık ciltte ve mukozalarda görülen peteşi, purpura, ekimoz; burun kanaması, hematüri, menoraji ve gastrointestinal kanama hatta intrakraniyal kanama ile karşımıza çıkabilir (98). Normal trombosit sayısı tam kanda 100 000-450 000 / mm³ arasındadır. 100 000 / mm³ altındaki değerler trombositopeni olarak kabul edilmektedir (98).

Trombositopeni tanısı en sık trombosit sayısının laboratuvar ölçümü ve bunun parmak ucundan yapılan periferik yayma ile doğrulanması ile konulur (98). Diğer sebepler, maligniteler, immun yetmezlikler, otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, ilaç kullanımı, konjenital hastalıklardır (98). Trombositopeni malignite tanılı hastalarda yaygın bir bulgudur.

Hematolojik malignitelerde (ALL, AML, KML) kemik iliği infiltrasyonu olduğu için trombositopeni riski yüksektir ve kemoterapi kullanımı ile trombositopeni daha derin, tekrarlayıcı ve uzun süreli olur. Bu duruma ek olarak, artmış dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), splenomegali veya gerçek immün trombositopeni (örneğin kronik lenfositik lösemi sırasında) hematolojik malignitelerde trombositopeni patofizyolojisinin heterojenliğine katkıda bulunur (99).

Solid tümör tanılı hastalarda trombositopeni, esas olarak, hipo-proliferatif trombositopeni ile sonuçlanan miyelotoksik kemoterapi rejimlerinin kullanımı ve daha nadiren tümör hücrelerinin kemik iliği tutulumu ile ilişkilidir (99).

Malignite hastalarında görülen trombositopeniye bağlı olarak deri ve oral mukozada peteşi, purpura, ekimoz görülebilir. Purpura, eritrositlerin damar dışına çıkması sonucu ortaya çıkan, üstüne basmakla solmayan, kahverengi, kırmızı veya morumsu renklerde, deri seviyesinde lezyonlardır. Hematolojik bozukluklar(trombosit sayı veya fonksiyonunda değişiklik), vasküler frajilite artışı ve bazen damar dışı etmenler purpuraya yol açabilir. En sık alt ekstremitenin distal kısımlarında olmak üzere her yerde yerleşebilir (98).

Malignite tanılı hastalarda trombositopeniye bağlı purpura tedavisinde genel olarak trombosit konsantreleri ile replasman tedavisi yapılır (100). Trombositopeninin düzelmesiyle peteşi, purpura, ekimoz gibi deri ve oral mukoza bulguları da zamanla iyileşir.

2.2.9 Dermatit

2.2.9.1 Radyasyon Dermatiti

Birçok kanser hastasının tedavisinde radyasyon tedavisi kullanılmaktadır. Tüm kanser hastalarının yaklaşık % 50' si hastalıklarının seyri sırasında radyasyon tedavisi almaktadır

ve radyasyon tedavisinin küratif tedaviye yaklaşık % 40 oranında katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir. (101-103) Radyasyon tedavisi uygulanan bazı kanser türleri Şu Şekildedir; baş ve boyun bölgesi kanserleri, yumuşak doku kanserleri, lenfomalar, çocukluk  ağı kanserleri. Radyasyon tedavisinin kullanımı bazen radyasyona bağlı cilt değişikliklerinin meydana gelmesine sebep olur. Deri reaksiyonları radyasyon tedavisinin en yaygın yan etkilerinden biridir ve hastaların % 95 kadarı etkilenir (104). Bu cilt deđiŐikliđinin geliŐimi hem tedavi özelliklerine hem de hastayla ilgili bireysel risk faktörlerine bağlıdır.

İyonlaŐtırıcı radyasyonun olumsuz kutanöz yan etkileri Şu Şekilde ortaya çıkar. Radyasyona bağlı olarak serbest radikaller ve reaktif oksijen ara maddeleri oluşur, bunlar derinin bazal tabakasında hızla bölünen hücrelerde DNA hasarına neden olur (105). DNA hasarının yanısıra cilt dokusunun protein, lipid ve karbonhidrat bileŐenlerinde deđiŐikliklere neden olur. Ayrıca radyasyona bağlı olarak epidermisin bariyer iŐlevi de bozulur (106). Radyasyona maruz kalma devam ettikçe serbest radikal oluşumu, reaktif oksijen ara madde oluşumu, epidermis bariyer iŐlevinde bozukluk tekrar eder ve deri bulguları ortaya çıkar.

Radyasyon dermatiti; akut ve kronik radyasyon dermatiti olmak üzere ikiye ayrılır. Radyasyon tedavisine bağlı erken cilt reaksiyonları genellikle günler ile haftalar arasında meydana gelirken, geç değişiklikler tedaviden aylar ile yıllar sonra olabilir.

Akut radyasyon dermatiti; tedavinin başlamasından sonraki 90 gün içinde ortaya çıkan cilt deđiŐiklikleri, akut radyasyon dermatiti formları olarak kabul edilir. Radyasyona bağlı cilt bulguları ilk olarak, radyasyon tedavisinin başlamasından sonraki ilk 24 saat içinde ortaya çıkabilen birincil geçici eritem olarak ortaya çıkabilir. Bu erken eritem genellikle birkaç gün içinde azalır. Tedavinin ikinci ile dördüncü haftasından daha uzun süreli genel bir eritem izlenebilir. Aynı zamanda kuruluk, sa  dökülmesi ve hiperpigmentasyon gibi ek cilt deđiŐiklikleri de görülebilir (107). Tedavinin   nc  ile altıncı haftasında kümülatif radyasyon dozu 20 Gy' ye ulaŐırsa kuru deskuamasyon gelişebilir (107). Klinik olarak bu kuru ciltte kaşıntı, pullanma görülür. Cilde toplam radyasyon dozu 40 Gy veya daha fazla olduğunda daha Şiddetli sulantılı soyulma reaksiyonu görülür(107). Dermiste ödem,

fibrinöz eksüdalar ve bül oluşumu oluşabilir. Epidermisin nekrozu olduğu için cilt; güneşten ve travmadan kaynaklanan hasara, enfeksiyona ve ülser oluşumuna yatkındır (108). Alan yeniden epitelize olana kadar ve iyileşene kadar radyasyon tedavisine ara vermek gerekebilir.

Kronik radyasyon dermatiti; radyasyon tedavisinde 90 gün sonra ortaya çıkan cilt reaksiyonları kronik radyasyon dermatiti formu olarak kabul edilir (109). Bu cilt reaksiyonları epidermal incelme, ciltte atrofi, vasküler yaralanma, ciltte progresif fibrozis, dermiste kalınlaşma şeklinde görülür (110).

Radyasyon dermatiti oluşumunu önlemek için; hastalara, radyasyona maruz kalınan deri bölgesinde sürtünme olmaması için bol giysiler giymeleri tavsiye edilir (107). Kozmetik ürünlerden, aşırı sığağa, soğuga ve güneşe maruziyetten kaçınılmalıdır. Tedavi edilen cildin tıraş edilmesi gerekiyorsa, elektrikli bir tıraş bıçağı kullanılmalıdır.

Radyasyon dermatiti tedavisinde aloe vera jel profilaktik olarak kullanılabilir ancak etkinliği tartışmalıdır (111). Hyaluronik asit, kortikosteroid ve sukralfat içeren kremler tedavide kullanılabilir (112).

2.2.9.2 Kontakt Dermatit

2.2.9.2.1 İrritan Ekzematöz Kontakt Dermatit

İrritan ekzematöz kontakt dermatit, deriye temas eden kimyasal, fiziksel, fototoksik ve aeroallerjen dış etkenlerin, deri bariyer bozukluğu ve mevcut dermatit durumu gibi iç etkenlerin varlığı sonucunda gelişen eritem, vezikül, bül, likenifikasyon, çatlaklar ve ülsere kadar değişen klinik belirtiler ile seyreden immünolojik olmayan deri inflamasyonudur. (113,114)

Epidemiyolojik veriler sınırlı olmakla birlikte kontakt dermatitlerin yaklaşık %80' e kadar varan bir bölümünü oluşturduğu düşünülmektedir (115).

Dış etkenler hücre membranında hasar, keratin denatürasyonu gibi etkilere neden olmaktadır. Deri bariyerindeki bozulmaya ise keratinositlerden IL-1a, IL-1b, TNF-a gibi

proinflamatuvar mediyatörlerin salgılanması eşlik etmektedir. IL-2, IL-6 GM-CSF ve ICAM-1 gibi mediyatörler de inflamasyon gelişmesinde rol oynamaktadır (114,115).

Klinik belirtiler, iritan madde ve maruz kalınma şekline bağlı olarak çok çeşitli şekillerde karşımıza çıkmaktadır. Eritem, ödem, vezikül, bül, likenifikasyon, çatlaklar dışında folikülit, miliarya, hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon, ülserler gibi lezyonlar da görülebilir. Klinik olarak akut, gecikmiş akut, iritan reaksiyon, kronik, travmatik, asteatotik, akneiform, eritemli olmayan, sübjektif, sürtünmeye bağlı gelişen olmak üzere değişik şekillerde görülmektedir (114,115).

İrritan ekzematöz kontakt dermatit tedavisinde; iritanın ortadan kaldırılması, iritanlarla temasın önlenmesi, sabun kullanılmaması, koruyucu eldiven kullanılması gibi önlemler alınmalıdır. Nemlendiriciler, topikal steroid, sistemik tedaviler tedavide verilebilir (114,115).

2.2.9.2.2 Allerjik Ekzematöz Kontakt Dermatit

Allerjik kontakt dermatit, çevresel antijenlerle karşılaşmayı izleyerek, geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu sonu gelişen inflamatuvar bir deri hastalığıdır (116).

Toplumda alerjik kontakt dermatit insidansının % 1-10 arasında değiştiği ve bu hastalığın, dermatoloji kliniklerinde izlenen inflamatuvar deri hastalıklarının % 5-15' ini oluşturduğu belirtilmektedir (117).

Allerjik kontakt dermatit, T hücreleri (lenfositler) aracılığı ile oluşan gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Allerjik kontakt dermatitin patofizyolojinde duyarlanma ve oluşum evresi vardır. Duyarlanma evresi; deriye temas eden haptten, keratinositleri ve dolayısıyla langerhans hücrelerini aktive eder. Deride oluşan haptten-protein kompleksini içine alan langerhans hücreleri, işleminden geçirdikleri antijeni hücre içindeki MHC molekülerine bağlarlar ve daha sonra peptid-MHC kompleksi hücre yüzeyine çıkar. Antijen lenf nodüllerinde bulunan CD4 ve CD8 T hücrelerine sunulur. İlgili antijene karşı duyarlanmış T hücreleri oluşur. Oluşum evresi; bu evre yaklaşık 72 saatlik bir süreci kapsar. Önceden duyarlanılan hapttenle ikinci kez temas edildiğinde, yine peptid-haptten kompleksi oluşur; ancak bu kez antijen, langerhans hücreleri ve makrofajlar tarafından,

deride ve lenf nodüllerinde bulunan, önceden duyarlanmış T hücrelerine sunulur. Böylece antijeni tanıyarak aktive olan derideki etkin ve bellek T hücreleri, bir dizi sitokin ve kemokin salgılamaya başlar. Salgılanan sitokinlerin, kemokinlerin ve uyarılan adezyon moleküllerinin ortak etkisi sonucunda inflamasyon gelişir (116-119).

Allerjik kontakt dermatitte klinik görünüm, hastalığı oluşturan lezyonların evresiyle bağlantılıdır. Daha önce duyarlanılmış bir allerjenle karşılaşmayı izleyerek (24-96 saat içinde), ‘akut evre’ olarak adlandırılan, ağır inflamasyona bağlı belirgin eritem, ödem ve vezikül oluşumuyla kendini gösteren bir reaksiyon gelişir. Kaşıntının genellikle çok yoğun olduğu bu evrede; göz kapağı, genital bölge gibi yumuşak dokularda ödem daha çok belirgindir. Bu evrede ilk ortaya çıkan lezyonlar, temas bölgesinde sınırlıdır ancak reaksiyonun, birincil temas bölgesinden uzak alanlara yayılması olasıdır. Kronik evrede eritem, ödem ve veziküllerin yerini; krutlar, ince skuamalar ve papüler lezyonlar alır; epidermis kalınlaşmaya başlar; fissür, skuam ve likenifiye plaklar oluşur (117).

Allerjik kontakt dermatit tedavisi; öncelikle tabloya neden olan allerjen saptanmalı, bu allerjenden kaçınılmalı. Nemlendirici kremlerle deri bakımı yapılmalıdır. Topikal kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri, sistemik steroidler, sistemik antihistaminikler tedavide verilir (118).

2.2.9.3 Napkin Dermatit

Napkin dermatit; kalça, gluteal bölge, uyluk üst kısımları, karın alt ve genital bölgeyi tutan, genelde kıvrım bölgeleri etkilemeyen irritan bir dermatit tipidir. Bebeklik döneminde en sık rastlanan deri hastalığıdır (120).

Napkin dermatit yaş ve cinse bağlı olmaksızın bez bağlayan her hangi bir bireyde görülebilir. En fazla 8-12 aylık bebeklik döneminde ve bebeklerin % 25-50 ‘sinde gelişir (120,121).

Napkin dermatit patofizyolojisi şu şekildedir. Özellikle hava geçirmeyen ve naylon bez bağlamaları uygulama alanında sağladıkları oklüzyon neticesinde deride nemlenme ve ıslanma yaparlar. Derinin aşırı hidrasyonu neticesinde gelişen maserasyon ve sürtünme stratum korneum tabakasının soyularak ayrılmasına ve hasarına neden olur. Hasar sonucu

bebek bezi alanlarında deri fiziksel, kimyasal ve enzimatik mekanizmalara karşı savunmasız kalarak bebek bezi dermatit gelişiminde en önemli faktörler olan tahriş ve infeksiyonlara açık hale gelir. İdrar ve dışkıda bulunan başlıca iritanlar arasında üreaz, proteaz ve lipaz gibi enzimler ile bakterilerden salınan veya ürenin parçalanması sonucu ortaya çıkan amonyum da tahrişi arttırır. Tahriş sonucu gelişen infeksiyonlardan en sık sorumlu olan mikroorganizma Candida albicans' dır (120,122,123).

Hastalarda gelişen iritan kontakt dermatit daha çok bezin sıkı temasta olduğu pubis ve kalçalar gibi alanları içerecek şekilde ve akut koyu kırmızı eritemle başlar. Zamanla papül, vezikül ya da büller ile erozyon ve fissürlerin eşik ettiği üzeri kabuk bağlamış kızamık alanlar gelişir (121).

Napkin dermatit tedavisi; tek kullanımlık, kaliteli bezler kullanılmalıdır. Hastanın altı sık değiştirilmelidir. Deri bariyerini koruyucu emolyent ve bariyer ajanlar kullanılabilir. Topikal tedavide: topikal antifungaller, topikal kortikosteroidler kullanılır (120).

2.2.10 İlaç Erüpsiyonu

İlaçlara karşı istenmeyen reaksiyonlar, sistemik tedavi alan hastaların %0,1-1' inde görülür. Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan ilaç erüpsiyonları, çok hafif seyirli döküntülerden hayatı tehdit edecek ölçüde şiddetli reaksiyonlara kadar değişen bir klinik yelpazede karşımıza çıkabilir. İlaç reaksiyonları sadece deride sınırlı kalabileceği gibi, ilaç hipersensitive sendromu veya toksik epidermal nekrolizde olduğu gibi sistemik bir reaksiyonun parçası olarak da görülebilir (124,125).

Antibiyotikler (penisilin, ampisilin, amoksisilin, sulfanamidler), steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar (aspirin, indometazin, fenasetin), antiepileptikler, psikiyatrik ilaçlar ve kemoterapi ilaçları deri reaksiyonlarının önde gelen nedenleridir. Deri, mukoza ve deri eklerini etkileyen çok sayıda ilaç döküntüsü tipi tanımlanmıştır ve bunlar içinde en sık görülen makülopapüler tipte (% 95) olandır (124).

Yapılan bir araştırmada, kutanöz ilaç reaksiyonlarının hastanede yatan hastalarda sıklığı % 2,2 olarak bildirilmiştir. İlaça bağlı deri döküntülerinin % 2'si şiddetli reaksiyonlardır.

Malignite tanılı hastalarda mortalite yüksektir. Bunun nedeni, çoklu ilaç kullanımı, uzun süre ilaç kullanma, immünite ve metabolizmadaki değişiklikler olabilir (124,125).

İlaç erüpsiyonlarının çoğu, immünolojik mekanizmalara bağlı bir hipersensitive reaksiyonu sonucunda ortaya çıkar. İlaçlar veya metabolitleri hapten olarak davranıp peptidlere kovalent bağlanarak immünojenik bir yapı kazanmalarına ve spesifik bir hücresel veya humoral immün reaksiyonun ortaya çıkmasına neden olurlar. İmmünolojik mekanizmalara bağlı olmaksızın kümülatif toksisite, aşırı doz, ilaç-ilaç etkileşimleri ve metabolik farklılıklarla da ilaç erüpsiyonları ortaya çıkabilir (124).

Makülopapüler ilaç döküntüsü, tipik olarak gövdede başlayıp simetrik olarak periferde yayılan eritemli maküller ve hafif kabarık papüllerden oluşur. Döküntü ilacın alımından ortalama 7-10 gün sonra başlamakla birlikte bu süre 2-3 haftaya kadar uzayabilir. Döküntü ortaya çıktıktan sonra 1-2 hafta içinde kaybolur. Hastanın ilacı ilk kez alıyor olması zorunlu değildir ve daha önce birçok kez kullandığı ilaçlarla da olabilir. İlaç döküntüsü her yaşta görülebilir (124).

Makülopapüler ilaç döküntüsünün tedavisinde en önemli basamak, neden olan ilacın kesilmesidir. Kaşıntılı hastalarda oral antihistaminikler verilebilir. Şiddetli seyrettiği durumlarda hastaya kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanabilir (126).

3. GEREÇ-YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi:

Çalışmamıza Ocak 2019 - Mayıs 2020 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Hastanesi Pediatri Hematoloji-Onkoloji servisinde yatan ve polikliniğine ayaktan gelen 18 yaş altı hastalar dahil edildi.

Hasta verileri (ad-soyad, cinsiyet, yaş) ve hastalığa ait veriler (mevcut hastalıkları, mevcut hastalığın süresi, mevcut hastalığı ile ilgili aldığı ilaçlar, deri lezyonun yeri, deri lezyonunun özelliği, deri lezyonunun süresi, deri lezyonu ile ilgili semptomu ve deri lezyonunun tanısı) kaydedildi. Hastalık tanısında uygulanan yöntemler (anamnez, dermatolojik muayene, nativ preparat, histopatolojik inceleme) kaydedildi.

Çalışma kriterlerimize uygun 0-18 yaş aralığında 110 çocuk gönüllü alındı. Çalışmamız 09.01.2019 tarihinde etik kurul tarafından onaylandı (onay kodu:2018/379). Çalışma protokolü en son 2013 yılında güncellenen “Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler” kurallarına göre düzenlendi. Muayene işlemi yapılmadan önce hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve gönüllülerden yazılı onam alındı.

3.1.1 Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri:

- 0-18 yaş arasında çocuk hasta olması
- Bu çocuk hastaların herhangi bir malignite tanısı almış olması
- Malignite tanısı almış çocuk hastaların vücudunda herhangi bir deri bulgusu olması

3.1.2 Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri:

- 18 yaş üstü hasta ya da sağlam bireyler, 18 yaş altında malignite tanısı almamış olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

3.1.3 Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri:

- 18 yaş altında malignite tanısı alan hastalardan deri bulguları malignite teşhisinden önce ortaya çıkan hastalar araştırmadan çıkarıldı.

3.2 Çalışma Protokolü:

Çocukluk çağında malignite tanısı alan birçok hasta mevcuttur. Bu hastaların birçoğunda maligniteye veya malignite ile ilgili alınan tedavilere bağlı olarak deri döküntüsü görülmektedir. Bu proje ile çocukluk çağında malignite tanısı olan hastalarda görülen deri bulgularının değerlendirilmesi ve bu deri bulguları ile çocukluk çağında malignite tanısı olan hastalarda görülen deri hastalıklarının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Çocukluk çağında malignite tanısı almış olan hastalar, onkoloji servis ve polikliniğinde konsulte edildi. Bu hastaların oral-genital mukoza, saç ve tırnakları da içeren ayrıntılı dermatolojik muayene yapıldı. Bu hastalar arasında dermatolojik bulgusu olan hastalar tespit edildi. Bu hastaların yaşı, cinsiyeti, mevcut hastalıkları, mevcut hastalığın süresi, mevcut hastalığı ile ilgili aldığı ilaçlar, deri lezyonun yeri, deri lezyonunun özelliği, deri lezyonunun süresi, deri lezyonu ile ilgili semptomu ve deri lezyonun tanısı tespit edilerek not edildi. Hastalık tanısında anamnez, dermatolojik muayene, nativ preparat, yara kültürü, histopatolojik inceleme gibi tanı yöntemleri

kullanıldı. Çalışmaya etik kurul onayı alındığında başlandı ve yeterli hasta sayısı elde edilene kadar devam edildi.

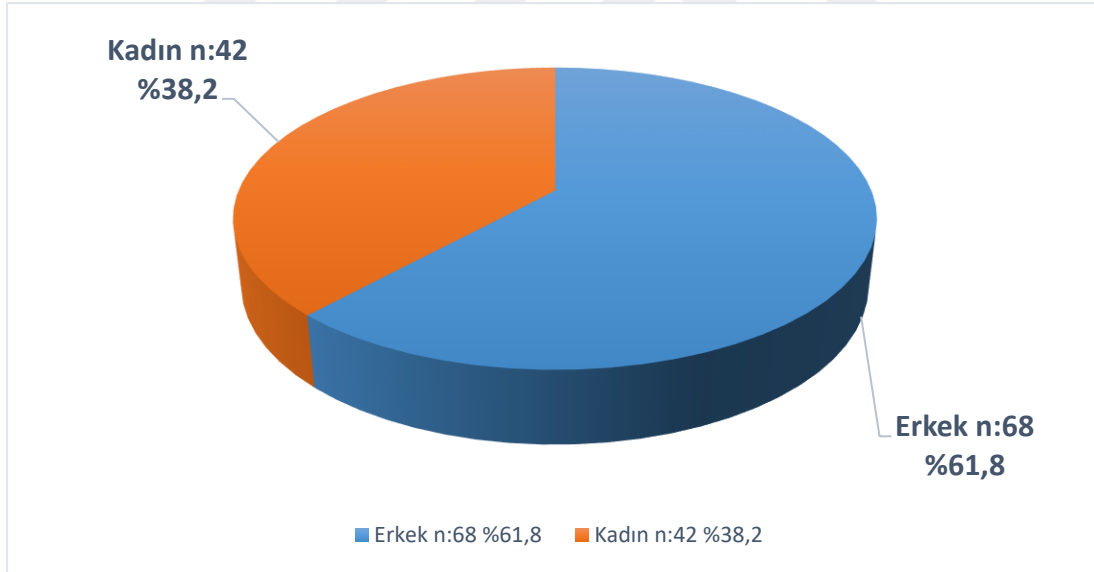
3.3 İstatistiksel Yöntem:

İstatistiksel Yöntem: Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma ile, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde ile verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS 22.0 Windows versiyon paket programı kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

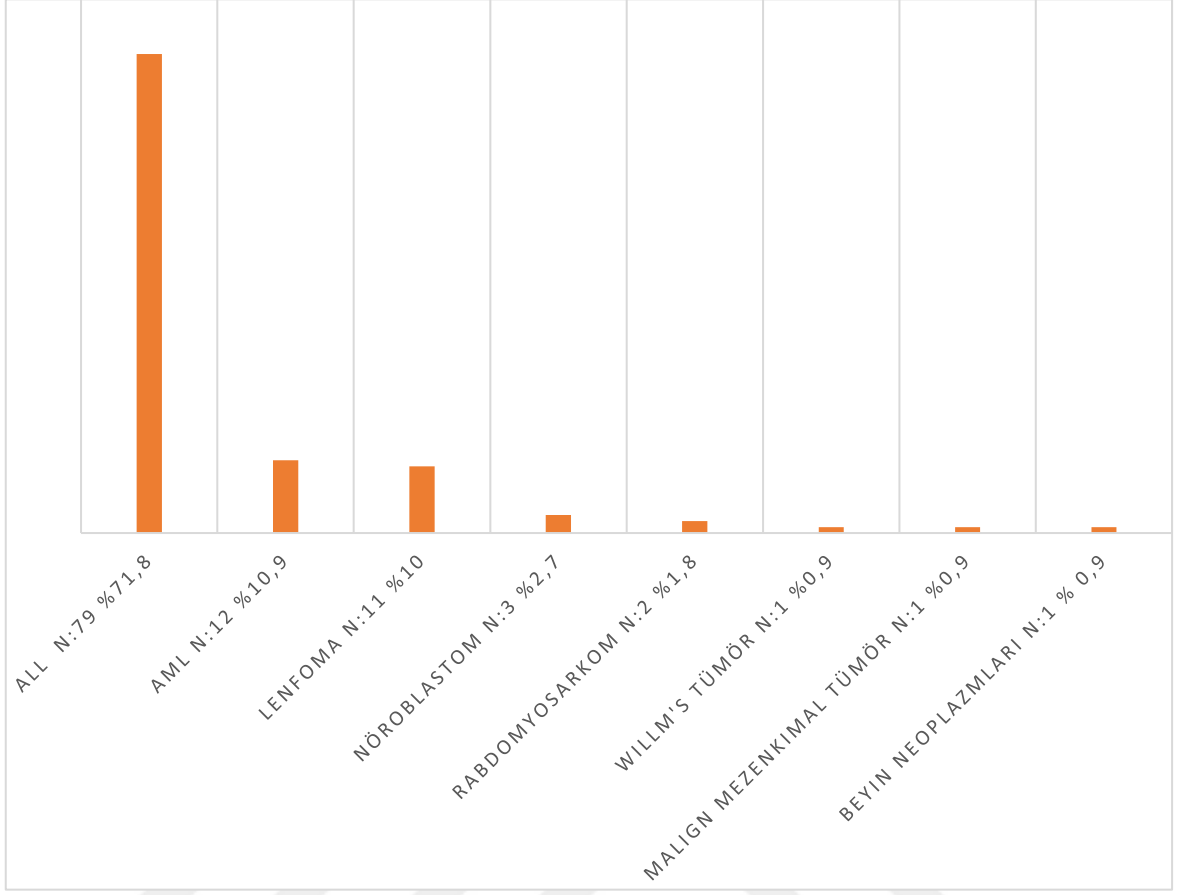
4. BULGULAR:

4.1 Hastaların Klinik Özellikleri:

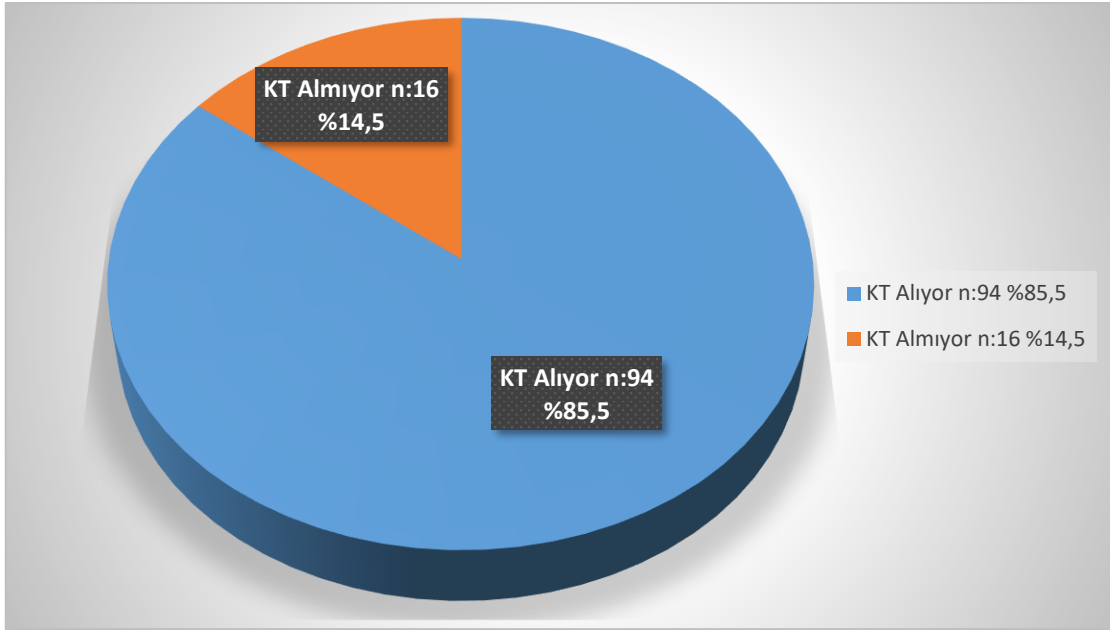
Çalışmaya 110 malignite tanılı çocuk alındı. 110 hastanın; 68' i (%61.8) erkek, 42'si (%38.2) kadın hastaydı. Bu hastaların; 79'u (%71.8) ALL, 12'si (%10.9) AML, 11'i (%10) lenfoma, 3'ü (%2.7) nöroblastom, 2'si (%1,8) rabdomyosarkom, 1'i (%0.9) malign mezenkimal tümör, 1'i (%0,9) beyin neoplazmi tanılı hastalardı. Bu hastaların 94'ü (%85,5) kemoterapi alıyordu, 16'sı ((%14.5) kemoterapi almıyordu. Bu hastaların 83'ü (%75.5) serviste yatan hasta, 27'si (%24.5) ayaktan pokliniğe başvuran hastaydı. Hastaların yaş ortalaması ve standart sapması; 6.77 ± 3.65 idi. Minimum yaş:1, maksimum yaş 16' idi. (Şekil 1-4)



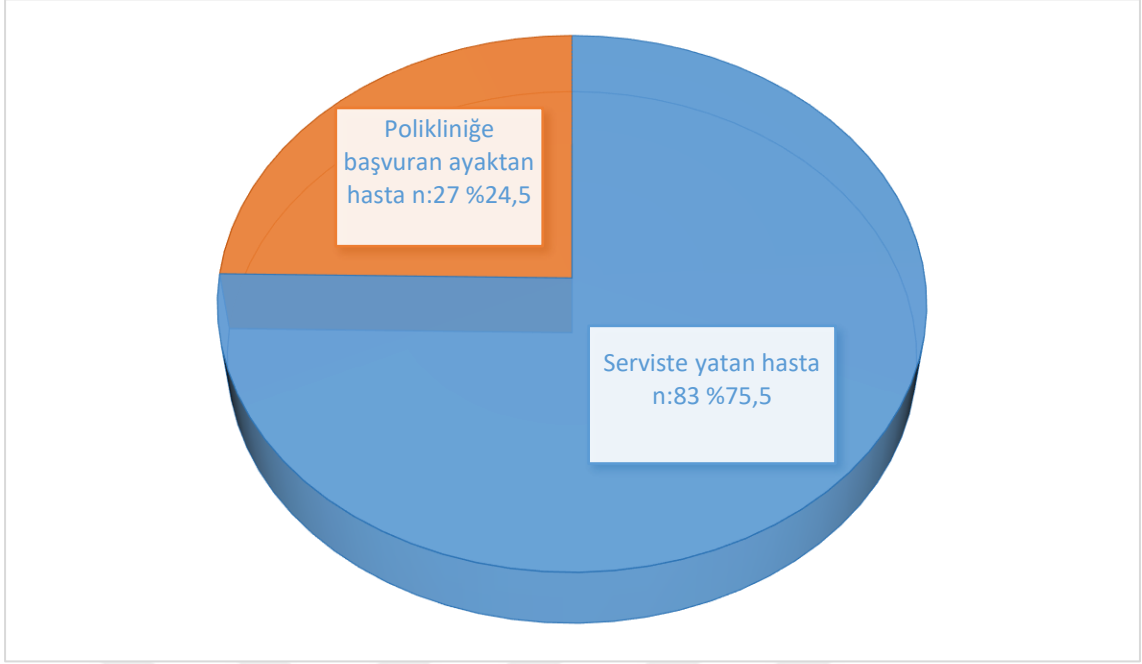
Şekil-1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı



Şekil-2. Hastaların Mevcut Hastalığı



Şekil-3. Hastaların Kemoterapi Alma Durumu



Şekil-4. Hastaların çalışmaya alınma şekli

4.2 Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hastaların deri hastalıklarını incelediğimizde 23 hasta (%20,9) dermatit, 17 hasta (%15,5) oral mukozit, 15 hasta (%13,6) herpes simplex enfeksiyonu, 12 hasta (%10,9) generalize kserozis kutis, 11 hasta (%10) trombositopeniye bağlı purpura, 8 hasta (%8) piyodermi, 5 hasta (%4,5) zona, 4 hasta (%3,6) suçiçeği, 4 hasta (%3,6) oral kandidiyazis, 3 hasta (%2,7) kemoterapiye bağlı allerji, 3 hasta (%2,7) ilaç erüpsiyonu, 1 hasta (%0,9) akral eritem, 1 hasta (%0,9) ürtiker, 1 hasta (%0,9) insect bite, 1 hasta (%0,9) keilit, 1 hasta (%0,9) molluskum contagiozum şeklinde kaydedildi. (Tablo-1)

HASTALIK ADI	HASTA SAYISI	%
DERMATİT	23	20,9
MUKOZİT	17	15,5
HERPES SİMPLEX ENFEKSİYONU	15	13,6
GENERALİZE KSEROZİS KUTİS	12	10,9
TROMBOSİTOPENİYE BAĞLI PURPURA	11	10
PIYODERMİ	8	7,3
ZONA	5	4,5
SU ÇİÇEĞİ	4	3,6
ORAL KANDİDİYAZİS	4	3,6
İLAC ERÜPSİYONU	3	2,7
KEMOTERAPİYE BAĞLI ALLERJİ	3	2,7
AKRAL ERİTEM	1	0,9
MOLLUSKUM KONTAGİOZUM	1	0,9
KEİLİT	1	0,9
ÜRTİKER	1	0,9
İNSECT BİTE	1	0,9

Tablo - 1. Hastaların deri hastalıkları dağılımı

Hastaların tanı koyma yöntemi anamnez, fizik muayene ile 98 hasta (%89,1); histopatolojik inceleme, yara kültürü, nativ preperat vb. 12 hasta (%10,9) olarak kaydedildi. (Tablo-2)

TANI YÖNTEMİ	HASTA SAYISI	%
ANAMNEZ, FİZİK MUAYENE	98	89,1
HİSTOPATOLOJİK İNCELEME, YARA KÜLTÜRÜ, NATİV PREPERAT	12	10,9

Tablo-2. Hastaların deri hastalığı tanı yöntemi

Hastaların deri lezyonların dağılımı; sınırlı dağılım 74 hasta (%67,3), yaygın dağılım 36 (%32,7) olarak kaydedildi. (tablo-3)

DERİ LEZYONLARININ DAĞILIMI	HASTA SAYISI	%
SINIRLI DAĞILIM	74	67,3
YAYGIN DAĞILIM	36	32,7

Tablo-3. Hastaların deri lezyonlarının dağılımı

Hastaların deri hastalıklarının cinsiyete göre dağılımı; erkek hastada, dermatit 14 hasta (%20,6), mukozit 11 hasta (%16,2), herpes simplex infeksiyonu 10 hasta (%14,7), generalize kserozis kutis 9 hasta (%13,2), trombositopeniye bağlı purpura 4 hasta (%5,9), zona 4 hasta (%5,9), piyodermi 4 hasta (%5,9), oral kandidiyazis 3 hasta (%4,4), suçiçeği 2 hasta (%2,9), kemoterapiye bağlı allerji 2 hasta (%2,9), molluskum contagiosum 1 hasta (%1,5), ilaç erüpsiyonu 1 hasta (%1,5), insect bite 1 hasta (%1,5), keilit 1 hasta (%1,5), ürtiker 1 hasta (%1,5) olarak kaydedildi. Kadın hastada, dermatit 9 hasta (%21,4), trombositopeniye bağlı purpura 7 hasta (%16,7), mukozit 6 hasta (%14,3), herpes simplex infeksiyonu 5 hasta (%11,9), piyodermi 4 hasta (%9,5), kserozis kutis 3 hasta (%7,1), suçiçeği 2 hasta (%4,8), ilaç erüpsiyonu 2 hasta (%4,8), zona 1 hasta (%2,4), akral eritem 1 hasta (%2,4), kemoterapiye bağlı allerji 1 hasta (%2,4) olarak kaydedildi. Hastaların deri hastalığı kadın ve erkek arasında farklılık göstermemiştir. (p:0,630)

Hastaların tanı koyma yönteminin cinsiyete göre dağılımı; erkek hasta, anamnez, fizik muayene ile tanı koyma 63 hasta (%92,6), histopatolojik inceleme, yara kültürü, nativ preperat ile tanı koyma 5 hasta (%7,4) olarak kaydedildi. Kadın hasta, anamnez, fizik muayene ile tanı koyma 35 hasta (%83,3), histopatolojik inceleme, yara kültürü, nativ

preperat ile tanı koyma 7 hasta (%16,7) olarak kaydedildi. Hastaların tanı koyma yöntemi erkek ve kadın arasında farklılık göstermemiştir. (p:0,206)

Hastaların deri lezyonlarının dağılımının cinsiyete göre dağılımı; erkek hasta, sınırlı dağılım 47 hasta (%69,1), yaygın dağılım 21 hasta (%30,9) olarak kaydedildi. Kadın hasta, sınırlı dağılım 27 (%64,3), yaygın dağılım 15 (% 35,7) olarak kaydedildi. Hastaların deri lezyonlarının dağılımı erkek ve kadın arasında farklılık göstermemiştir. (p:0,600)





Resim-1. Kemoterapi tedavisi sonrası ortaya çıkan oral mukozit



Resim-2. Herpes labialis tanılı hasta



Resim-3. Kemoterapi tedavisi sonrası sağ kolda ortaya çıkan herpes simplex infeksiyonu



Resim-4. Kemoterapi tedavisi sonrası ortaya çıkan piyodermi



Resim-5. Trombositopeniye bağlı purpura



Resim-6. Generalize kserozis kutis

5. TARTIŞMA

Malignite çocukluk çağında ender görülen bir hastalık olup, 0-14 yaş grubunda yılda yaklaşık her 100 bin çocuktan 10-15'i kanser tanısı almaktadır (5) (6). Çocuklarda malignite bir çok belirti ve bulgu verir. Bunlar ateş, kilo kaybı, kemik ağrısı, kitle, solukluk, lenfadenopati vb gibi bulgulardır (9). Ayrıca bazı deri döküntüleri de çocuklarda malignitenin bir bulgusu olabilir. ALL hastalarında görülen trombositopeniye bağlı ortaya çıkan peteşi, purpura deri bulgularına örnek verilebilir.

Çocukluk çağı malignitesi olan hastalar, teşhis sırasında veya daha sonra hastalık seyrinde çok çeşitli deri bulgularıyla başvurabilir. Kutanöz belirtiler, mevcut malignitenin ilk belirtisi veya hastalık evresini, prognozu ve tedaviyi etkileyen hastalık ilerlemesinin bir göstergesi olabilir.

Pediatric hematoloji-onkoloji kliniğinde yatan malignite tanılı çocuk hastalarda, deri döküntüsü yatış sırasında primer deri hastalığı olabilir veya hastanede yatış sırasında dermatoloji konsültasyonu gerektirecek kadar yaygın ve şiddetli olabilir. Türkiye’de bir çalışmada, 6 yıl süreyle, 539 dermatoloji bölümüne konsulte edilen yatan çocuk hastanın dermatolojik konsültasyon tanısı, retrospektif olarak incelenmiş. Deri bulgusu olan hastaların %18,1’i hematoloji-onkoloji kliniğinden konsulte edilmiştir. Bu hastaların % 4,1’i ALL, %2,2’ si AML tanılı hastalardır (127). Amerika Birleşik Devletleri ‘nde yapılan başka bir çalışmada, 1 yıl süreyle, 108 dermatoloji bölümüne konsulte edilen yatan çocuk hastanın dermatolojik konsültasyon tanısı, retrospektif olarak incelenmiş. Deri bulgusu olan hastaların 13,3’ü hematoloji-onkoloji kliniğinden konsulte edilmiştir (128).

Hannah Song ve arkadaşlarının (129) yaptığı çalışmada, 7 yıl süreyle, 1001 dermatoloji bölümüne konsülte edilen çocuk onkoloji hastalarının dermatolojik konsültasyon tanıları, retrospektif olarak incelenmiş. 516 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Hastaların % 54,7’ si erkek, % 45,3’ü kadın olarak tespit edilmiş. En sık 6-12 yaş (%33,1)

aralığında hastada deri bulgusu tespit edilmiştir. Hastaların primer mevcut hastalıkları incelendiğinde en sık hematolojik kanser (ALL, AML) tanılı hastalarda (% 43,4) deri bulguları gözlenmiş. Hematolojik kanserleri, sırasıyla beyin malignitesi (% 12,8), nöroblastom (% 6), kemik kanserleri (% 5,2) izlemiştir. Bu hastaların aldıkları tedavileri incelediklerinde en sık kemik iliği nakli tedavisi (%38,6) alan hastalarda deri bulgusu gözlenmiştir. Kemik iliği nakli tedavisini sırasıyla kemoterapi tedavisi (% 27.7), kemoterapi ve radyasyon tedavisi (% 21,3) izlemiştir. Hastaların deri hastalıkları incelendiğinde en sık dermatit (atopik dermatit, seberoik dermatit, iritan kontakt dermatit, alerjik kontakt dermatit, napkin dermatit) (%33,4) tespit edilmiştir. Dermatit tanısından sonra en sık deri enfeksiyonları (% 21.3) izlenmiştir. Deri enfeksiyonları incelendiğinde en sık viral siğil ve molluskum contagiozum (%12,7) tespit edilmiştir. Bakteriyel deri enfeksiyonu (%3) fungal deri enfeksiyonu (%2,7), VZV ve HSV deri enfeksiyonları (% 0,6) olarak tespit edilmiştir.

Ümit Uksal ve arkadaşları (130), 1 yıl süreyle, Türkiye’de, çocuk hematoloji ve onkoloji kliniğinde, her gün klinikteki tüm hastaları oral - genital mukoza, saç ve tırnakları da içeren ayrıntılı dermatolojik muayene ederek, 157 çocuk hasta üzerinde gözlemsel çalışma yapmışlar. Hastaların % 70 ‘inde en az bir dermatolojik bulgu tespit edilmiş. Çalışmaya katılan çocukların yaş ortalaması 7,19±4,6 olarak tespit edilmiş. Hastaların primer mevcut hastalıkları incelendiğinde en sık dermatolojik deri bulgusu gözlenen mevcut hastalık ALL (% 41,4) olarak tespit edilmiş. ALL’ yi sırasıyla lenfoma (%10,82), AML (%10,19), rabdomyosarkom (%10) olarak takip etmiştir. Hastaların deri hastalıklarının incelendiğinde en sık oral mukozit (%36,94) tespit edilmiş. Oral mukozit tanısı alan hastalarda oral kandida enfeksiyonu görülme sıklığı %18,47 olarak tespit edilmiş. Generalize kseroz ve hiperpigmentasyon, (%14,64) kemoterapi gören hastalar arasında en yaygın bulgulardan biri olarak tespit edilmiş. Diğer deri bulguları sırasıyla şu şekilde tespit edilmiş; diffüz alopesi (% 10,19), intertriginöz eritem (% 6,36), ilaç erüpsiyonu (%5,09), verruka vulgaris (%5,09), stria (%2,54), akral eritem (% 1,91), herpes zoster (%1,91), varicella enfeksiyonu (%1,91).

Yaptığımız çalışmada, en sık dermatolojik deri bulgusu gözlenen mevcut hastalık ALL (%71,8) olarak tespit ettik. ALL' yi sırasıyla AML (% 10,9) ve lenfoma' nın (%10) takip ettiğini tespit ettik. (P<0,05) Hannah Song ve arkadaşlarının (132) yaptığı çalışmada ve Ümit Uksal ve arkadaşlarının (133) yaptığı çalışmada deri bulgusu gözlenen en sık mevcut hastalık hematolojik maligniteler olarak tespit edilmiştir. Bunun sebebi olarak hematolojik malignitelerde malign myeloid hücrelerin direkt deri invazyonu yapması, peteşi, purpura gibi nonspesifik deri bulgularının sık olması, tedavide kullanılan kemoterapik ajanların çok olması ve bu kemoterapik ajanların deri döküntüsü yapması gösterilebilir (4).

Yaptığımız çalışmada, hastaların deri hastalıklarını incelediğimizde en sık dermatit (% 20,9) tanısı tespit ettik. Dermatit tanısını sırasıyla mukozit (% 15,5), herpes simplex virüs infeksiyonu (% 13,6), generalize kserozis kutis (% 10,9), trombositopeniye bağlı purpura (%10), piyodermi (% 7,3), zona (% 3,6), oral kandida enfeksiyonu (% 3,6) tanılarının takip ettiğini tespit ettik. (P<0,05) Hannah Song ve arkadaşlarının (129) yaptığı çalışmada en sık dermatit tanısı tespit edilmiş. Ümit Uksal ve arkadaşlarının (130) yaptığı çalışmada ise en sık oral mukozit tanısı tespit edilmiş. Hastaların deri hastalıkları ile ilgili olarak; yaptığımız çalışmayla, Hannah Song ve arkadaşlarının yaptığı çalışma (129), Ümit Uksal ve arkadaşlarının yaptığı çalışma (130) benzer sonuçlar vermiştir.

Çocuk malignite tanılı hastalarda, dermatit sık görülen bir dermatolojik hastalıktır. Yaptığımız çalışmada en sık tespit ettiğimiz hastalık dermatittir (23 hasta)(% 20,9) (P<0,05). Diğer bulgulara göre daha sık görülmesi anlamlı idi. Dermatitler arasında irritan ekzematöz kontakt dermatite sık rastladık. Çünkü hastalarda, kemoterapi tedavisi sonucu generalize kserozis kutis sık görülmekte ve hastaların deterjan, sabun sık kullanması sonucu ellerde irritan ekzematöz kontakt dermatit sıklığı daha da artmaktadır. Yine antiseptik kullanılması, hastalara kateter takılması irritan ekzematöz kontakt dermatit riskini arttırmaktadır. Bu riski azaltmak için irritanın ortadan kaldırılması, irritanlarla temasın önlenmesi, sıvı sabun kullanılmaması, koruyucu eldiven kullanılması gibi önlemler alınmalıdır. Nemlendirici kullanılmalıdır.

Radyasyon tedavisi alan bir hastamızda boyun bölgesinde radyasyon dermatiti tespit ettik. Radyasyon tedavisi bir çok kanser hastalığında kullanılmaktadır (101). Radyasyon tedavisinin kullanımı bazen radyasyona bağlı cilt değişikliklerinin meydana gelmesine sebep olur. Deri reaksiyonları radyasyon tedavisinin en yaygın yan etkilerinden biridir ve hastaların % 95'e kadarı etkilenir (104). Radyasyon dermatiti oluşumunu önlemek için; hastalara, radyasyona maruz kalınan deri bölgesinde sürtünme olmaması için bol giysiler giymeleri tavsiye edilir (107). Kozmetik ürünlerden, aşırı sıcağa, soğuga ve güneşe maruziyetten kaçınılmalıdır. Tedavi edilen cildin tıraş edilmesi gerekiyorsa, elektrikli bir tıraş bıçağı veya kesme makinesi kullanılmalıdır.

Bebeklik döneminde malignite tanısı alan çocuk hastalarda napkin dermatit sık görülmektedir. Malignitenin napkin dermatit sıklığını arttırıp arttırmamasına yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. Napkin dermatit sıklığını azaltmak için; tek kullanımlık, kaliteli bezler kullanılmalıdır. Hastanın altı sık değiştirilmelidir. Deri bariyerini koruyucu emoyent ve bariyer ajanlar kullanılmalıdır (120).

Malignite tanılı hastalarda özellikle kemoterapi kullanımına bağlı olarak cilt kuruluğu yaygın olarak gözlenir. Ümit Uksal ve arkadaşları yaptıkları çalışmada (130); generalize kseroz ve hiperpigmentasyon (%14,64), kemoterapi gören hastalar arasında en yaygın bulgulardan biri olarak tespit edilmiştir. Yaptığımız çalışmada generalize kserozis kutis (12 hasta) (%10,9) ($P<0,05$) hastalar arasında yaygın deri bulgusu olarak tespit ettik ve hastalarımızın %85,5'inin kemoterapi aldığını tespit ettik ($P<0,05$). Özellikle hedefe yönelik kemoterapi ilaçları malignite hastalarında pruritusun ve cilt kuruluğunun en yaygın nedeni olduğu ve bu tedavilerin hastaların yaşam kalitesini etkileyebileceği vurgulanmıştır (96). Malignite tanılı çocuk hastalarda, generalize kserozis kutisi azaltmak için kemoterapi alan hastalarda cilt nemlendirilmelidir. Üre içeren nemlendiricilerin kuruluğu azalttığı gösterilmiştir ve bu hastalarda üre içeren nemlendiriciler profilaktik olarak verilebilir. Sıcak duşlardan, alkol veya yüksek ph içeren nemlendiricilerden uzak durulmalıdır.

Çocuk malignite tanılı hastalarda, radyasyon tedavisi ve kemoterapi tedavisinin yan etkisi olarak oral mukozit, oral kandidiyazis enfeksiyonu sık görülmektedir. İdame

tedavilerinde %10'dan az, primer tedavilerin ağırlığına göre %40-80, kök hücre transplantasyonunda en az %80 oranında mukozit görüldüğü tanımlanmaktadır (73). Noel K. Childers ve arkadaşlarının (131), 2 yıl süreyle, kanser tanısı almış 214 çocuk hasta üzerinde, oral komplikasyon insidansı tespit etmek için yaptıkları prospektif çalışmada hastaların % 42,1' inde oral komplikasyon gelişmiş. Bu oral komplikasyonlar oral ülser, oral mukozit, oral kandida enfeksiyonu ve gingivitis olarak tespit edilmiştir. Bu oral komplikasyonlar arasında en sık oral ülser tespit edilmiş. Bunu sırasıyla oral mukozit, gingivitis ve oral kandida enfeksiyonu takip etmiştir. Sarkomlu çocuklarda lösemili çocuklardan daha fazla ülser ve kandida enfeksiyonu tespit edilmiş. Lösemili hastalarda diş eti iltihabı oranı sarkomlu hastalara göre 5 kat daha yüksek tespit edilmiş. Solid tümörlü çocuklarda kandida enfeksiyonları, lösemili hastalara göre dört kat daha sık meydana geldiği tespit edilmiş. Oral mukozit insidansı ile herhangi bir kanser grubu arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı tespit edilmiştir. Daha yüksek oral komplikasyon sıklığı yaşayan gruplar, sağkalım için daha kötü prognozlara sahip (örneğin nöroblastom, Burkitt lenfoma, sarkomlar ve ilkel nöroektodermal tümör) ve bu nedenle tipik olarak daha agresif tedavi protokolleri alan daha şiddetli hastalık grupları olma eğiliminde olduğu tespit edilmiştir.

Yaptığımız çalışmada en sık ikinci deri bulgusu olarak oral mukozit olan 17 hasta (%15,5) tespit ettik. Oral kandidiyazis enfeksiyonunu ise 4 hastada (% 3,6) olarak tespit ettik. Oral komplikasyonlar, çocuk kanser tedavisi alan hastalarda çok önemli morbidite sebebidir. Bazı kanser türlerinde diğer kanser türlerine göre daha yaygın ortaya çıkmaktadır. Tedavinin tüm aşamalarında oral komplikasyonlar gelişebilir (örneğin, indüksiyon ve idame tedavisi sırasında, ateş ve nötropeni zamanlarında ve takip tedavisi sırasında) Oral komplikasyonları önlemek için, ağız hijyenine dikkat edilmelidir. Bunun için profilaktik olarak çocuk kanser tanısı alan hastalara ağız bakımı yapılmalıdır. Ağız bakımı için, profilaktik olarak ağız gargaraları kullanılabilir (81). Mevcut verilere göre, hafif gargaralar, oral mukozitin her fazında kullanılacak en iyi seçeneklerdir (82). Çocuklarda pulpa dokularını, diş etini içeren çürüklerde ortaya çıkan diş enfeksiyonları, özellikle hastaların bağışıklığı baskılanmış olduğu dönemlerde selülit ve septisemi

gelişimini teşvik etme potansiyeline sahiptir. Bu yüzden diş çürüğü olan çocuklar diş hekimlerine konsulte edilmeli ve gerekli tedavi yapılmalıdır. Çocuklarda oral komplikasyonlara neden olabilecek risk faktörleri belirlenmelidir. Örneğin, oral komplikasyon yan etki riski fazla olan kemoterapik ajanlar belirlenmeli ve bu ajanlar kullanılırken oral komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Oral komplikasyonlardan biri olan oral kandida enfeksiyonlarının daha şiddetli hale gelmemesi için kandida enfeksiyonu erken saptanmalı ve tedavisi verilmelidir.

Trombositopeni, malignite tanılı hastalarda yaygın bir bulgudur. Hematolojik malignitelere (ALL, AML, KML) kemik iliği infiltrasyonu olduğu için trombositopeni riski yüksektir ve kemoterapi kullanımı ile trombositopeni daha derin, tekrarlayıcı ve uzun süreli olur. Malignite hastalarında görülen trombositopeniye bağlı olarak deri ve oral mukozada purpura, ekimoz, peteşi görülebilir (99). Yaptığımız çalışmada trombositopeniye bağlı purpurası olan 11 hasta (%10) tespit ettik ($P<0,05$). Bu hastalarda ekimoz, purpura, peteşi gibi deri bulgularını önlemek ve tedavi etmek için trombositopeninin önlenmesi ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Malignite tanılı hastalarda trombositopeniye bağlı purpura tedavisinde genel olarak trombosit konsantreleri ile replasman tedavisi yapılır (100).

Malignite tanılı hastalar, immünsüpresyon, damar geçirgenliğinde artış, kemoterapiye sekonder gastrointestinal sistem mukozasının bozulması gibi çeşitli sebeplerden dolayı bakteriyel enfeksiyonlara yatkındır (87). Hannah Song ve arkadaşlarının (129) yaptığı çalışmada, bakteriyel deri enfeksiyonu % 3 oranında tespit etmiştir. Yaptığımız çalışmada bakteriyel deri enfeksiyonu tanısı alan 8 hasta (% 7,3) tespit ettik. Hızlı tanı ve tedavi için bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda potansiyel olarak hayatı tehdit eden bakteriyel deri enfeksiyonlarını tanımak önemlidir. Çünkü immün sistemi baskılanmış hastalarda bakteriyel deri enfeksiyonları sepsise yol açabilir ve daha ciddi sorunlar ortaya çıkabilir. Bakteriyel deri enfeksiyonu olan hastalarda ampirik tedavide antipsödomonal aktiviteye sahip bir ajanı (karbapenemler, antipsödomonal aktiviteye sahip sefalosporinler veya piperasilin / tazobaktam) ve gram pozitiflere etkili tedavi (vankomisin) içermelidir (88).

Malignite tanılı, kemoterapi alan hastaların viral enfeksiyonlara yatkınlığı artmıştır (90). İmmün sistemi zayıflamış malignitesi olan ve/veya kemoterapi alan hastalarda en sık görülen viral enfeksiyonlar arasında herpes simplex virüs (HSV) ve varicella zoster virüs (VZV) bulunur. Ümit Uksal ve arkadaşları (130) yaptıkları çalışmada, herpes zoster % 1,91, varicella enfeksiyonu %1,91 oranından tespit etmişlerdir. Hannah Song ve arkadaşlarının (129) yaptığı çalışmada ise varicella enfeksiyonu ve herpes simplex enfeksiyonu % 0,8 olarak tespit edilmiştir. Yaptığımız çalışmada 15 hastada herpes simplex enfeksiyonu (% 13,6), 5 hastada herpes zoster (% 4,5), 4 hastada varicella enfeksiyonu (%3,6) tespit ettik. Çalışmamızda viral enfeksiyonların görülme sıklığı diğer iki çalışmaya göre (129,130) daha yüksek çıktı ($P<0,05$). Herpes simplex enfeksiyonu tespit ettiğimiz hastalarda malignite risk faktörünün yanında sık ateş yükselmesi, grip, soğuk algınlığı enfeksiyonlarını sık geçirmeleri, stres, yorgunluk, uykusuzluk gibi diğer faktörlere bağlı olarak herpes simplex enfeksiyon sıklığı artmış olabilir. Bu hastalıkların lezyonları birbirine benzemekte ve bu yüzden doğru tanı konulmalı ve doğru tedavi verilmelidir. Bu yüzden çocuk malignite tanılı hastalarda HSV, VZV enfeksiyonlarının tanı ve tedavisinde dermatoloji kliniğinin görüşü alınmalıdır.

Çocukluk çağı malignite tanılı hastalarda ilaç erüpsiyonları da görülebilmektedir. İlaç erüpsiyonları, sistemik tedavi alan hastaların % 0,1-1' inde görülür. Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan ilaç erüpsiyonları, çok hafif seyirli döküntülerden hayatı tehdit edecek ölçüde şiddetli reaksiyonlara kadar değişen bir klinik yelpazede karşımıza çıkabilir (124). Çoklu ilaç kullanımı (kemoterapik ajanlar, antibiyotikler vs.), uzun süre ilaç kullanma, immünite ve metabolizmadaki değişiklikler erüpsiyonların nedeni olabilir. Hannah Song ve arkadaşlarının (129) yaptığı çalışmada, ilaç erüpsiyonu % 5,4 oranında saptanmıştır. Ümit Uksal ve arkadaşları (130) yaptıkları çalışmada ise ilaç erüpsiyonu % 5,09 oranında saptanmıştır. Yaptığımız çalışmada 3 hastada (% 2,7) makülopapüler ilaç erüpsiyonu tespit ettik. Genelde antibiyotik kullanımından sonra ilk bir hafta içinde döküntüler ortaya çıktı. Malignite tanılı hastalarda çok sayıda ilaç kullanımı, kemoterapik ajanların uzun süreli kullanımı ilaç erüpsiyonu oluşumunu kolaylaştırmaktadır ve daha

şiddetli seyredebilir (124). Hastalarda daha önce ilaç erüpsiyonu olup olmadığı iyi sorgulanmalı ve malignite tedavisinde ilaç seçiminde seçici olunmalıdır.

Tüm yapılan çalışmalar ve yaptığımız çalışma değerlendirildiğinde; çocukluk çağı malignite tanılı hastalarda gerek maligniteye bağlı, gerek kullanılan ilaçlara bağlı birçok deri hastalığı ortaya çıkmaktadır. Bu deri hastalıkları, malignite tanılı çocuk hastalarda birçok soruna yol açmaktadır. Bu deri hastalıklarının erken teşhis ve tedavisi doğru şekilde yapılmalıdır. Dermatologlar, şiddetli veya atipik belirtilere sahip olabilen yaygın kutanöz durumları, hematoloji-onkoloji kliniğinin konsulte etmesiyle doğru teşhis etme ve tedaviyi vermede hastalara yardımcı olabilirler.

5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı araştırmanın tek bir çocuk hematoloji-onkoloji kliniğinde yapılmasıdır. Birden fazla çocuk hematoloji-onkoloji kliniğinde çalışmayı yapmak daha fazla, daha farklı deri bulgusu olan çocuk malignite tanısı alan hastalara ulaşmamızı sağlardı.

6. SONUÇLAR

Çocuk malignite tanısı almış olan hastalarda birçok deri bulgusu gözlenebilir. Çalışmamızda en sık dermatit tanısı olan hasta tespit ettik. Bunu sırasıyla mukozit, herpes simplex infeksiyonu takip etti. Bu deri hastalığı ortaya çıkan çocuk hastalarda en sık ALL hastalığı mevcuttu.

Çocuk malignite tanılı hastalarda deri bulgularının doğru teşhis ve tedavisi için çocuk hematoloji-onkoloji kliniği ile dermatoloji kliniği koordineli çalışmalıdır ve daha çok çalışma yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

- 1) Agnew KL, Ruchlemer R, Catovsky D, Matutes E, Bunker CB. Cutaneous findings in chronic lymphocytic leukemia. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1129-35
- 2) Chien AJ, Argenyi ZB, Colven RM, Kirby P. Acute lymphoblastic leukemia presenting with urticarial plaques and hypereosinophilia in a child. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 151-5.
- 3) Riyat MS. Mucocutaneous manifestations of lymphomas and leukemias in black Kenyan children. *Int J Dermatol* 1995; 34: 249-55.
- 4) Paydas S, Zorludemir S. Leukaemia cutis and leukaemic vasculitis. *Br J Dermatol* 2000;143:773-9
- 5) Kilburn LB, Siegel SE, Steuber CP. Clinical assesment and differantial diagnosis of the child with suspected cancer. In: PizzoPA, Poplac D G, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 6th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wolters, 2011: 123-35
- 6) Stiller CA, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, Pannelli F, Almar Marqués E, Ca-ada Martinez A, et al. Geographical patterns of childhood cancer incidence in Europe, 1988-1997. Report from the automated childhood cancer information system project. *Eur J Cancer* 2006; 42:1952-60
- 7) Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi. Özkan A ed, *Pediatric Onkoloji*. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009: 3-13
- 8) Kutluk T. First national pediatric cancer registry in Turkey: a Turkish pediatric oncology group study. *Ped Blood Cancer*. 2004;43:452. (abstract)
- 9) Kundra M, Stankovic C, Gupta N, Thomas R, Hamre M, Mahajan P. Epidemiologic findings of cancer detected in a pediatric emergency department. *Clin Pediatr* 2009;48:404-9

- 10) Chang H, Brandwein J, Yi QL, Chun K, Patterson B, Brien B. Extramedullary infiltrates of AML are associated with CD56 expression, 11q23 abnormalities and inferior clinical outcome. *Leuk Res* 2004;28:1007–11.
- 11) Campbell JJ, Haraldsen G, Pan J, Rottman J, Qin S, Ponath P, et al. The chemokine receptor CCR4 in vascular recognition by cutaneous but not intestinal memory T cells. *Nature* 1999;400:776–80.
- 12) Agis H, Weltermann A, Fonatsch C, Haas O, Mitterbauer G, Müllauer L, et al. A comparative study on demographic, hematological and cytogenetic findings and prognosis in acute myeloid leukemia with and without leukemia cutis. *Ann Hematol* 2002;81:90–5.
- 13) Shaikh BS, Frantz E, Lookingbill DP. Histologically proven leukemia cutis carries a poor prognosis in acute nonlymphocytic leukemia. *Cutis* 1987;39:57–60.
- 14) Cho-Vega JH, Medeiros LJ, Prieto VG, Vega F. Leukemia cutis. *Am J Clin Pathol* 2008;129:130–42.
- 15) Kaddu S, Zenahlik P, Beham-Schmid C, Kerl H, Cerroni L. Specific cutaneous infiltrates in patients with myelogenous leukemia: a clinicopathologic study of 26 patients with assessment of diagnostic criteria. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:966–78.
- 16) Horlick HP, Silvers DN, Knobler EH, Cole JT. Acute myelomonocytic leukemia presenting as a benign-appearing cutaneous eruption. *Arch Dermatol* 1990;126:653–6.
- 17) Ansell JE, Bhawan JAG, Pechet L. Leukemia cutis in blastic transformation of chronic myelocytic leukemia: TdT positive blasts and response to vincristine and prednisone. *J Cutan Pathol* 1980;7:302–9.
- 18) Luskin MR, Huen AO, Brooks SA, Stewart C, Watt CD, Morrissette JJD, et al. NPM1 mutation is associated with leukemia cutis in acute myeloid leukemia with monocytic features. *Haematologica* 2015;1003324.
- 19) Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;118:3785–94.

- 20) Patel LM, Maghari A, Schwartz RA, Kapila R, Morgan AJ, Lambert WC. Myeloid leukemia cutis in the setting of myelodysplastic syndrome: a crucial dermatological diagnosis. *Int J Dermatol* 2012;51:383–8.
- 21) Seckin D, Senol A, Gurbuz O, Demirkesen C. Leukemic vasculitis: an unusual manifestation of leukemia cutis. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:519–21
- 22) Jones D, Doreman DM, Barnhill RL, Granter SR. Leukemic vasculitis: a feature of leukemia cutis in some patients. *Am J Clin Pathol* 1997;107:637-42.
- 23) Paydas S. Sweet's syndrome: a revisit for hematologists and oncologists. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;86:85–95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.09.005>.
- 24) Cohen PR, Holder WR, Tucker SB, Kono S, Kurzrock R. Sweet syndrome in patients with solid tumors. *Cancer* 1993;72:2723–31.
- 25) Rochet NM, Chavan RN, Cappel MA, Wada DA, Gibson LE. Sweet syndrome: clinical presentation, associations, and response to treatment in 77 patients. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:557–64.
- 26) Voelter-mahlknecht S, Bauer J, Metzler G, Fierlbeck G, Rassner G. Bullous variant of Sweet's syndrome. *Int J Dermatol* 2005;44:946–7.
- 27) Sexauer A, Perl A, Yang X, Borowitz M, Gocke C, Rajkhowa T, et al. Terminal myeloid differentiation in vivo is induced by FLT3 inhibition in FLT3/ITD AML. *Blood* 2012;120:4205–14.
- 28) Bidyasar S, Montoya M, Suleman K, Markowitz AB. Sweet syndrome associated with granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 2008;26:4355–6.
- 29) Arun B, Berberian B, Azumic N, Frankela SR, Luksenburga H, Fretera C. Sweet's syndrome during treatment with all-trans retinoic acid in a patient with acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1998;31:613–5.
- 30) Trickett HB, Cumpston A, Craig M. Azacitidine-associated Sweet's syndrome. *Am J Heal Pharm* 2012;69.
- 31) Bamelis M, Boyden B, Sente F, Madoeh V. Sweet's syndrome and acute myelogenous leukemia in a patient who presented with a sudden massive swelling of the tongue. *Dermatology* 1995;190:335–7.

- 32) Magro CM, Momtahn S, Nguyen GH, Wang X. Histiocytoid Sweet's syndrome: a localized cutaneous proliferation of macrophages frequently associated with chronic myeloproliferative diseases
- 33) Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome: a review of current treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:117–31.
- 34) Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome: a neutrophilic dermatosis classically associated with acute onset and fever. *Clin Dermatol* 2000;18:265–82.
- 35) Duguid CM, O'Loughlin S, Otridge B, Powell FC. Paraneoplastic pyoderma gangrenosum. *Australas J Dermatol* 1993;34:17–22.
- 36) Adachi Y, Kindzelskii AL, Cookingham G, Shaya S, Moore EC, Todd RF, et al. Aberrant neutrophil trafficking and metabolic oscillations in severe pyoderma gangrenosum. *J Invest Dermatol* 1998;111:259–68.
- 37) Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, Fleischer AB, White WL, Callen JP. Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:37–46.
- 38) Caughman W, Stern R, Haynes H. Neutrophilic dermatosis of myeloproliferative disorders. Atypical forms of pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome associated with myeloproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:751–8.
- 39) Su WP, Davis MD, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol* 2004;43:790–800
- 40) Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:273–83.
- 41) Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, Mitchell E, Greenlaw N, Norrie J, et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ* 2015;350:h2958.

- 42) Hasselmann DO, Bens G, Tilgen W, Reichrath J. Pyoderma gangrenosum: clinical presentation and outcome in 18 cases and review of the literature. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:560–4.
- 43) Turner RB, Emer JJ, Weill M, Winterfield L, Friedman S, Qureshi AA. Rapid resolution of pyoderma gangrenosum after treatment with intravenous cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:e72–4.
- 44) Brooklyn TN, Dunnill MGS, Shetty A, Bowden JJ, Williams JDL, Griffiths CEM, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006;55:505–9.
- 45) Regueiro M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1821–6.
- 46) Mooij JE, van Rappard DC, Mekkes JR. Six patients with pyoderma gangrenosum successfully treated with infliximab. *Int J Dermatol* 2013;52:1418–20.
- 47) Thomas KS, Ormerod AD, Craig FE, Greenlaw N, Norrie J, Mitchell E, et al. Clinical outcomes and response of patients applying topical therapy for pyoderma gangrenosum: a prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:940–9.
- 48) Ho KK, Otridge BW, Vandenberg E, Powell FC. Pyoderma gangrenosum, polycythemia rubra vera, and the development of leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:804–8
- 49) Koester G, Tarnower A, Levisohn D, Burgdorf W. Bullous pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:875–8.
- 50) Loricera J, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, González-López MA, Fernández-Llaca H, Rueda-Gotor J, et al. The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population: incidence and clinical features. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:331–43.
- 51) Chen K, Carlson J. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:71–92.
- 52) Elkon KB, Hughes GR, Catovsky D, Clauvel JP, Dumont J, Seligmann M, et al. Hairy-cell leukaemia with polyarteritis nodosa. *Lancet* 1979;2:280–2.

- 53) Fain O, Hamidou M, Cacoub P, Godeau B, Wechsler B, Pariès J, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Care Res* 2007;57:1473–80.
- 54) Morgan AJ, Schwartz RA. Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review. *Int J Dermatol* 2010;49:750–6.
- 55) Enright H, Jacob HS, Vercellotti G, Howe R, Belzer M, Miller W. Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 1995;91:403–8.
- 56) Mert A, Kumbasar h, Özaras R ve ark. Erythema nodosum: an eveluation of 100 cases. *Clin Exp rheumatol* 2007;25: S63-S70
- 57) Wafa C, Faïda A, Najeh B, Fatma A, Salah O, Habib SM. Erythema nodosum revealing acute myeloid leukemia. *Our Dermatol Online* 2013;4:333–4.
- 58) Requena L, Requena C, Erythema nodosum. *Dermatol online J* 2002; 8: 1-37.
- 59) Sumaya C, Babu S, Reed RJ. Erythema nodosum-like lesions of leukemia. *Arch Dermatol* 1974;110:415–8.
- 60) Sentürk T, Aydintuğ O, Kuzu I, Düzgün N, Tokgöz G, Gürler A, et al. Adhesion molecule expression in erythema nodosum-like lesions in Behçet's disease. A histopathological and immunohistochemical study. *Rheumatol Int* 1998;18:51–7.
- 61) Kaplan I, Hodak E, Ackerman L, Mimouni D, Anhalt GJ, Calderon S. Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations. *Oral Oncol* 2004;40:553–62.
- 62) Siddiqui S, Bilal M, Otaibi Z, Bilimoria F, Patel N, Rossetti J. Paraneoplastic pemphigus as a presentation of acute myeloid leukemia: early diagnosis and remission. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2016..
- 63) Gooptu C, Littlewood TJ, Frith P, Lyon CC, Carmichael AJ, Oliwiecki S, et al. Paraneoplastic pemphigus: an association with fludarabine? *Br J Dermatol* 2001;144:1255–61
- 64) Camisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinct neoplasia-induced autoimmune disease. *Arch Dermatol* 1993;129:883.

- 65) Sehgal VN, Srivastava G. Paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *Int J Dermatol* 2009;48:162–9..
- 66) Frew JW, Murrell DF. Current management strategies in paraneoplastic pemphigus (paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome). *Dermatol Clin* 2011;29:607–12.
- 67) Leger S, Picard D, Ingen-Housz-Oro S, Arnault J, Aubin F, Carsuzaa F, et al. Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2012;148:1165–72.
- 68) Nousari HC, Deterding R, Wojtczack H, Aho S, Uitto J, Hashimoto T, et al. The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med* 1999;340:1406–10..
- 69) Bolognia JL, Cooper DL, Glusac EJ. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:524–9.
- 70) Choi JN. Chemotherapy-induced iatrogenic injury of skin: new drugs and new concepts. *Clin Dermatol* 2011;29:587–601.
- 71) Niscola P, Romani C, Cupelli L, et al. Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview. *Hematologica* 2007;92:222-31
- 72) Niscola P, Arcuri E, Giovannini M, Scaramucci L, Romani C, Palombi F, et al. Pain syndromes in haematological malignancies: an overview. *Hematol J* 2004;5:293-303.
- 73) Barasch A, Coke JM. Cancer therapeutics: an update on its effects on oral health. *Periodontology* 2000;44:44-54.
- 74) Sonis ST. The biologic role for nuclear factor-kappa B in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with antineoplastic therapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:380-9
- 75) Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev* 2004;30:277
- 76) Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100 Suppl 9:1995-2025
- 77) Scully C, Sonis S, diz PD. Mucosal diseases series. Oral mucositis. *Oral diseases* 2006;12:229-41.

- 78) Çubukçu ÇE, Baytan B, Güneş A.M. Oral mukozitin önlenmesi ve tedavisi: Güncel Yaklaşımlar. *Güncel Pediatri* 2006;2:52-5.
- 79) Celkan T. Kanserli çocuklarda mukozit. *Klinik gelişim* 2007;20: 195-8.
- 80) Çavuşoğlu H. Oral mukozit yönetiminde kanıta dayalı hemşirelik. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27:398-406.
- 81) Miller M, Kearney N. Oral care efor patients with cancer: a review of the literature. *Cancer Nurs* 2001;24:241-54.
- 82) Eilers J. Nursing interventions and supportive care for the prevention and treatment of oral mucositis associated with cancer treatment. *Oncology Nursing Forum* 2004;31:13-23.
- 83) Smith CC, Shah NP. Tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia: approach to patients with treatment-naïve or refractory chronic-phase disease. *Hematology* 2011;2011:121-7.
- 84) Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: part I: inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:203-18.
- 85) Shi VJ, Levy LL, Choi JN. Cutaneous manifestations of nontargeted and targeted chemotherapies. *Semin Oncol* 2016;43:419-25.
- 86) Brazzelli V, Grasso V, Borroni G. Imatinib, dasatinib and nilotinib: a review of adverse cutaneous reactions with emphasis on our clinical experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:1471-80.
- 87) Millett CR, Halpern AV, Reboli AC, Heymann WR. Bacterial diseases. In: Bologna J, Jorrizzo J, Schaffer J, editors. *Dermatology 2-volume set 3rd ed.* Elsevier Ltd; 2017. p. 1187-220.
- 88) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52.
- 89) Wilson JW. Nocardiosis: updates and clinical overview. *Mayo Clin Proc* 2012;87:403-7.

- 90) Mendoza N, Madkan V, Sra K, Willison B, Morrison LK, Tying SK. Human herpesviruses. In: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J, editors. *Dermatology2-volume set 3rd ed.* Elsevier Ltd; 2017. p. 1321–43:e1.
- 91) Gandhi M, Brieva JC, Lacouture ME. Infectious complications in cancer patients. In: Stosor V, Zembower T, editors. *Cancer Treat. Res* vol. 161. Springer International Publishing; 2014. p. 299–317.
- 92) Caira M, Candoni A, Verga L, Busca A, Delia M, Nosari A, et al. Pre-chemotherapy risk factors for invasive fungal diseases: prospective analysis of 1,192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (seifem 2010-a multicenter study). *Haematologica* 2015;100:284–92.
- 93) Anderson C, Miller F. (September 28, 2000), Xerosis. [Online]. Available at <http://www.emedicine.com/derm/topic538.htm>
- 94) Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: an update. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:545-570
- 95) Agero A, Dusza S, Benvenuto-Andrade C, Busam K, Myskowski P, Halpern A. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:657-670
- 96) Rosen AC, Case EC, Dusza SW, et al. Impact of dermatologic adverse events on quality of life in 283 cancer patients: a questionnaire study in a dermatology referral clinic. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14:327-333.
- 97) Rawlings AV, Davies A, Carlomusto M, et al. Effect of lactic acid isomers on keratinocyte ceramide synthesis, stratum corneum lipid levels and stratum corneum barrier function. *Arch Dermatol Res.* 1996;288:383-390
- 98) McGuinn C, Bussel J. Disorders of platelets. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* 6th edition. Elsevier Academic Press; 2016. 239-78.
- 99) D.J. Kuter, Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy, *Oncology* 29 (2015) 282–294.
- 100) H. Wandt, K. Schaefer-Eckart, K. Wendelin, et al., Study alliance leukemia. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients

- with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study, *Lancet* 380 (2012) 1309–1316
- 101) Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M: The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2005; 104: 1129-1137.
 - 102) Begg AC, Stewart FA, Vens C: Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 239-253.
 - 103) Barnett GC, West CM, Dunning AM, Elliott RM, Coles CE, Pharoah PD, Burnet NG: Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 134-142.
 - 104) Ryan JL. Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 985–993.
 - 105) Denham JW, Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury – a complex “wound”. *Radiother Oncol* 2002; 63: 129–145.
 - 106) Schmuth M, Sztankay A, Weinlich G, et al. Permeability barrier function of skin exposed to ionizing radiation. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1019–1023.
 - 107) McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy: clinical update. *Semin Oncol Nurs* 2011; 27: e1–17.
 - 108) Mendelsohn FA, Divino CM, Reis ED, et al. Wound care after radiation therapy. *Adv Skin Wound Care* 2002; 15: 216–224.
 - 109) Harper JL, Franklin LE, Jenrette JM, et al. Skin toxicity during breast irradiation: pathophysiology and management. *South Med J* 2004; 97: 989–993.
 - 110) Wong RK, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Cancer* 2013; 21: 2933–2948
 - 111) Heggie S, Bryant GP, Tripcony L, et al. A Phase III study on the efficacy of topical aloe vera gel on irradiated breast tissue. *Cancer Nurs* 2002; 25: 442–451
 - 112) Kumar S, Juresic E, Barton M, et al. Management of skin toxicity during radiation therapy: a review of the evidence. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010; 54: 264–279

- 113) Tunalı Ş. İrritan kontakt dermatit. Dermatoloji'de. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri; 2008:194-201
- 114) Przybilla B, Rueff F. Contact dermatitis. Braun Falco's Dermatology.Eds. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. 3. Baskı. Italy, Springer; 2009: 377-401
- 115) Armado A, Taylor JS, Sood A. Fitzpatrick's Dermatology İn General Medicine'de. Ede. Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. 7. Baskı. New York: Mc. Graw Hill ;2008: 395-401
- 116) Saint-Mezard P, Rosieres A, Krasteva M ve ark. Allergic contact dermatitis. Eur J Dermatol 2004; 14: 284-295.
- 117) Beck MH, Wilkinson SM. Contact Dermatitis: Allergic. Rook's Textbook of Dermatology'de. Ed. Burns T, Breathnach S, CoxN, Griffiths C, 7. Baskı, Oxford, Black-well Publishing, 2004;20.1-20.121.
- 118) Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC. Dermatology. 2. Baskı Berlin, Springer, 2000; 467-484.
- 119) Harmanyeri Y, Taşkapan O. Alerjik kontakt dermatit. Dermatoloji'de. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı, İstanbul; Nobel Tıp Kitapevleri, 2008:201-234
- 120) Nield LS, Kamat D. Prevention, dignosis, and management of diaper dermatitis. Clin Pediatr 2007; 46: 480-486
- 121) Dambro MR. Griffith's: 5-Minute Clincial Consult. 14. Baskı. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 308-309
- 122) Adam R. Skin care of diaper area. Pediatr dermatol 2008 ; 25: 427-433
- 123) Ferrazzini G, Kaiser RR, Hirsig Cheng SK ve ark. Microbiological aspects of diaper dermatitis. Dermatology 2003; 206: 136-141
- 124) McKenna JK, Leiferman KM. Dermatologic drug reactions. Immunol Allergy Clin N Am 2004; 24 :399-423

- 125) Shear NH, Knowles SR, Shapiro L. Cutaneous reactions to drugs. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de. Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI ve ark. 7. Baskı. New York, McGraw-Hill; 2008:40.355-40.362.
- 126) Bachot N, Roujeau JC. Physiopathology and treatment of severe drug eruptions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1: 293-298
- 127) Fatma S. Afsar. Analysis of pediatric dermatology inpatient consultations in a pediatric teaching hospital. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(6):e377-e384 / e377
- 128) Eoin R, Storan, BCh, Marian T McEvoy, David A Wetter, Rokea A el-Azhary, Ph D, Jennifer L Hand, Dawn MR Davis, Alina G Bridges, Michael J. Camilleri, and Mark D P. Davis. Pediatric Hospital Dermatology: Experience with Inpatient and Consult Services at the Mayo Clinic *Pediatric Dermatology* Vol. 30 No. 4 433–437, 2013
- 129) Hannah Song, Sarah N. Robinson, and Jennifer T. Huang, Outpatient dermatology consultation impacts the diagnosis and management of pediatric oncology patients: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*
- 130) Umit Uksal, Pinar Ozturk, Emine Colgecen, Nazan Taslidere, Turkan Patiroglu, Mehmet Akif Ozdemir, Yasemin Altuner Torun, Murat Borlu. Dermatological Findings in Turkish Paediatric Haematology-Oncology Patients. *Eurasian J Med* 2016; 48: 107-11
- 131) Noel K. Childers, MS, Elizabeth A. Stinnett, Pamela Wheeler, J. Timothy Wright, MS,d Robert P. Castleberry, and Ananda P. Dasanayake, Birmingham, and Dothan, Ala., and Chapel Hill, N.C. Oral complications in children with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:41-7

