

48.42

T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN HASTALARDA  
GÖZLENEN DERİ VE MUKOZA LEZYONLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

48542

Dr. Zeynep Özlem Demirçay

(Uzmanlık Tezi)

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

İstanbul, 1996

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	66
SONUÇLAR.....	95
ÖZET.....	97
KAYNAKLAR.....	98

## GİRİŞ ve AMAÇ

Hematolojik malignitesi olan hastalar sıklıkla zengin ve ilginç deri bulgularıyla karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda, deri lezyonlarının sağlıklı kişilerden farklı klinik görüntü ve seyir gösterebilmesi ve değişik hastalıkların benzer deri bulgularıyla ortaya çıkabilmesi tanıyı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, deri lezyonlarının klinik özellikleri, hastanın ayrıntılı öyküsü, primer hastalığının durumu, eşlik eden sistemik semptomlar, almakta olduğu tedaviler ve laboratuvar sonuçlarının ışığı altında hastanın bir bütün olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Tüm bu bulguların yanı sıra deri lezyonlarından alınacak biyopsinin histopatolojik tetkiki ve infeksiyöz etkenler açısından kültürü, tanıya yardımcı olabilecek değerli ve kolay bir yöntemdir. Fakat bazı lezyonlarda histopatolojik bulgular da özgün olmayıp tanı koymaya yeterli olamamaktadır.

Her ne kadar bu hastalarda farklı nedenlere bağlı deri bulguları benzer klinik görüntüde olabilse de, morfoloji ve dağılımlarındaki bazı küçük farklar tanı açısından önem taşıyabilir. Bu farklar, deri lezyonlarına alışkın dermatolog gözüyle daha kolay farkedilebilir. Ayrıca lezyonun zaman kaybedilmeden değerlendirilmesi, gerekli durumda uygun lezyondan biyopsi alınması ve ayırıcı tanıya girebilecek hastalıkların patoloji, mikrobiyoloji, infeksiyon hastalıkları ve hematoloji bölümlerine iletilerek gerekli incelemelerin başlatılması bu hastalara uygun yaklaşımı

oluşturacaktır. Bu nedenle, deri lezyonu olan bir hematolojik malignite hastasının dermatolog tarafından değerlendirilmesinin, erken tanı ve tedavideki rolü yadsınamaz.

Hematolojik malignite nedeniyle izlenmekte olan hastalardaki deri bulgularını inceleyen bir çalışma ile, bu bulguların sıklık ve dağılımlarını, klinik ve histopatolojik özelliklerini ve bu özelliklerin birbirleriyle uyumunu ortaya koymayı amaçladık. Bu konuda tek tek olgu sunumları veya belirli etyolojilere bağlı lezyonları inceleyen çalışmalar olmakla birlikte, bu hastalarda görülen tüm deri lezyonlarını ve seyirlerini inceleyen geniş çalışmalar yeterli sayıda değildir. Bu nedenle, böyle bir çalışmanın bu hastalara yaklaşım, tanı ve tedavi açısından yararlı bir kaynak sağlayacağı kanısındayız.

## GENEL BİLGİLER

Hematolojik malignitesi olan hastalarda deri lezyonları bir çok farklı nedene bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Bunlar primer hastalığı oluşturan malign hücrelerin deride birikmesiyle karakterize spesifik lezyonlar ve deride malign hücre birikiminin görülmediği non-spesifik deri lezyonları olmak üzere iki grupta incelenebilir<sup>1-7</sup> (Tablo I).

Tablo I. Hematoloji Hastalarında Görülen Deri Lezyonlarının Sınıflandırılması

- I. Spesifik deri lezyonları
  - a. Non-Hodgkin lenfoma deri infiltrasyonu
  - b. Hodgkin lenfoma deri infiltrasyonu
  - c. Lösemik infiltrasyon
- II. Non-spesifik deri lezyonları
  - a. Reaktif veya paraneoplastik dermatozlar
  - b. Enfeksiyonlara bağlı deri lezyonları
    - Bakteriyel enfeksiyonlar
    - Mantar enfeksiyonları
    - Viral enfeksiyonlar
    - Parazit enfeksiyonları
  - c. İlaç Reaksiyonları
  - d. Graft versus host hastalığı (GVHH)

## SPESİFİK DERİ LEZYONLARI

Lösemi veya lenfomanın deri tutulumu klinikte papüler, nodüler, tümöral veya ülseratif lezyonlar şeklinde görülebilir<sup>1-7</sup>. Spesifik lezyonlar, lösemilerde ve Hodgkin lenfomada (HL) seyrek, Non-Hodgkin lenfomada (NHL) ise daha sık olarak görülmektedir<sup>2,3</sup>. Spesifik deri lezyonlarının histopatolojisinde kemik iliği kökenli atipik hücre infiltrasyonunun görülmesi tanının kolaylıkla konulmasını sağlar<sup>1,3,5</sup>. Spesifik lezyonlar stabil olmayıp tedaviyle ilişkisiz olarak ortaya çıkıp kaybolabilmektedir<sup>2</sup>. Herpes infeksiyonu, cerrahi, travma, yanık skarı gibi derinin hasarlı olduğu alanlara yerleşim gösteren lenfoma ve lösemi infiltrasyonları bildirilmiştir<sup>1,6</sup>.

### Lenfomanın Deri İnfiltrasyonu

NHL'da deri infiltrasyonu HL'ya göre daha sık olarak rapor edilmektedir (% 17) ve bu hastaların %5'inde spesifik deri bulguları hastalığın ilk bulgusu olabilmektedir<sup>3</sup>. HL'da ise spesifik lezyonlar nadir olup %0.5 ile 3.4 arasında bildirilmiştir<sup>8,9</sup>. Lezyonlar özellikle saçlı deri, baş ve boyunda yerleşim gösteren tek veya çok sayıda nodül veya plaklar şeklinde görülür<sup>1,4</sup>.

Lenfomaların spesifik deri tutulumlarında atipik lenfositlerin oluşturduğu infiltrasyon, epidermisten subkutan dokuya kadar değişik düzeylerde yerleşim gösterebilir<sup>2,3,8,9</sup>. HL'da lenf nodundakine benzer, Reed-Stenberg hücrelerini de içeren infiltrasyonun görülmesi tanı koydurucudur<sup>1-4,8,9</sup>.

### Lösemik İnfiltrasyon

Lenfositik, granülositik ve monositik lösemilerin spesifik deri tutulumları benzerlik gösterir. Bu lezyonlar sıklıkla eritemli papül, nodul veya plak şeklindedir<sup>1-7</sup>. Özellikle bacak ülserini taklit edebilen ülsere

lezyon, ekimotik makül, purpurik papül, eritrodermi ise bildirilen diğer klinik şekilleridir<sup>4,6,10,11</sup>. Nadiren bu lezyonların hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkabileceği bildirilmektedir<sup>1-4,12,13</sup>. Lösemilerde deri tutulumu, kan ve kemik iliğinde relapsa öncülük edebileceği için kötü prognostik bir faktör olarak kabul edilmektedir<sup>6,7,10,13</sup>.

Spesifik deri lezyonlarının akut miyelositer lösemide (AML) görülme sıklığı %10'dur<sup>7,10,11</sup>. AML hastalarında daha çok yüze yerleşim gösteren yeşil renkli tek veya çok sayıda papüler veya nodüler lezyon şeklinde gözlenebilen granülositik sarkomda (kloroma), yeşil pigmentasyondan miyeloperoksidaz enzimi sorumludur<sup>1,3,4</sup>.

## **NON-SPESİFİK DERİ LEZYONLARI**

### **Reaktif veya Paraneoplastik Dermatozlar**

Bazı reaktif dermatozların malignitelere eşlik etme sıklığı bu durumun rastlantısal olmadığını göstermektedir<sup>14,15</sup>. İdyopatik olarak veya diğer benign sistemik hastalıklarla da görülebilen bu dermatozların etyopatogenezi çok açık değildir<sup>15</sup>. Tümörden veya tümöre yanıt olarak diğer hücrelerden salınan bazı sitokinlerin reaktif dermatozlara neden olabileceği düşünülmektedir<sup>15</sup>. Bu lezyonlar bazen maligniteye öncülük edip primer hastalığın erken tanısı için ipucu olabilirler<sup>14,15-21</sup>. Bu dermatozların malign hastalıkların seyri sırasında görülebilecek spesifik deri infiltrasyonundan, infeksiyon veya ilaçlara bağlı deri lezyonlarından ayırt edilmesi gerekmektedir. Lezyonlardan alınacak biyopsinin histopatolojik olarak incelenmesi bu ayırımın yapılabilmesini sağlayacaktır<sup>1,2,4,14,15</sup>.

### **Sweet Sendromu (Akut Febril Nötrofilik Dermatoz)**

Sweet sendromu (SS) ilk olarak 1964 yılında Sweet tarafından tanımlanmış tipik deri lezyonları ve genellikle eşlik eden ateş, nötrofilik

lökositoz ve diğer sistemik bulgular ile karakterize reaktif bir dermatozdur<sup>3-5,14-21</sup>. Özellikle yüz, boyun, sırt ve ekstremitelere yerleşim gösteren çok sayıda hassas, keskin sınırlı, eritemli papül, nodül veya plak şeklinde lezyonlara neden olur<sup>14-21</sup>. Miyalji, artralji, artrit, konjuktivit veya iridosiklit ve mukozal lezyonlar deri lezyonlarına eşlik edebilir<sup>16-21</sup>. Enfeksiyona reaktif olarak gelişen ve gebeliğe eşlik edebilen formları yanısıra, SS, idyopatik ve paraneoplastik olarak da ortaya çıkabilmektedir<sup>16-21</sup>. Ayrıca granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) tedavisine bağlı SS olguları da bildirilmektedir<sup>15,22</sup>. Tüm SS olgularının %10-20'sinin paraneoplastik tipte olduğu bildirilmektedir<sup>16-21</sup>. Her ne kadar çeşitli soliter kanserlere eşlik edebilse de, paraneoplastik SS olgularının %85'den fazlasını hematolojik malignitesi, özellikle AML'si olan hastalar oluşturmaktadır<sup>18,23-27</sup>. Bu hastalardaki deri lezyonları, büll oluşumu ve ülserasyon gibi farklı klinik özellikler gösterebilmektedir<sup>20,28-30</sup>. Ancak lezyonların dermiste yoğun nötrofil infiltrasyonu, lökositoklazis ve belirgin üst dermis ödemi gibi özgün sayılabilecek histopatolojik bulgulara sahip olması tanı koydurucudur<sup>3,4,14,19</sup>.

### **Piyoderma Gangrenozum**

Piyoderma Gangrenozum (PG) hızla ortaya çıkıp büyüyen, çevresi eritemli halo ile çevrili, dekole sınır gösteren, ortası nekrotik bir veya birden fazla ülserle karakterizedir<sup>3,4,15-20</sup>. Paraneoplastik PG'da atipik ve büllöz morfoloji gösteren lezyonlar tanımlanmıştır<sup>15,20,21,31,32</sup>. Lezyonların histopatolojik incelenmesinde damar ya da kıl folliküllerini tutan belirgin nötrofil infiltrasyonu ve nekroz gözlenir<sup>20,31,33</sup>. PG olgularının yarısı, öncelikle inflamatuvar barsak hastalığı olmak üzere, farklı hastalıklara reaktif olarak ortaya çıkabilmektedir<sup>14,15,21</sup>. Olguların %7'sinde ise AML ve multipl miyelom başta olmak üzere farklı maligniteler eşlik edebilmektedir<sup>15,20,21,30-32</sup>. SS'da olduğu gibi G-CSF uygulanmasına bağlı olarak ortaya çıkan olgular da bildirilmiştir<sup>15,22,34</sup>.



## **Vaskülit**

Vaskülitli olan hastaların %5'inde altta yatan malignite bildirilmektedir<sup>15,35</sup>. Lösemi ve lenfomalar, daha seyrek olarak da diğer maligniteler vaskülitte neden olabilmektedir<sup>15,35,36</sup>. Malign hücrelerin direk veya indirek yolla sensitizasyona neden olarak veya damarlarda hasara neden olan sitokinlerin salınmasını sağlayarak vaskülitte neden olduğu düşünülmektedir<sup>15</sup>. Ayrıca eşlik eden infeksiyonlar veya uygulanan çok sayıda ilaç malignitesi olan hastalarda vaskülitte neden olabilecek diğer faktörlerdir<sup>4,35,37</sup>. Paraneoplastik vaskülit, histopatolojik olarak lökositoklastik, lenfositik veya granülomatöz vaskülit olarak gözlenebilir<sup>15,35</sup>.

## **Eritema Elevatum Diutinum**

Eritema elevatum diutinum (EED) lökositoklastik vaskülit spektrumunda incelenen bir deri hastalığıdır. EED'un başta IgA gammopatisi olmak üzere, diğer gammopatiler, IgA multipl myeloma, kıllı hücreli lösemi gibi hematolojik hastalıklarla birlikteliği tanımlanmıştır<sup>14,38,39</sup>.

## **Kutanöz İskemi**

Lenfoma, lösemi veya soliter malign tümörlere bağlı olarak gelişebilen periferik dolaşım bozuklukları Raynaud fenomeninden belirgin gangrene kadar değişebilen iskemi bulgularıyla ortaya çıkabilmektedir<sup>40-41</sup>.

## **Eritromelalji**

Eritromelalji klinikte bir veya birkaç ekstremitede arteriyel dolaşım bozukluğu olmaksızın ortaya çıkan paroksizmal yanma, ağrı ve eritem ataklarıyla karakterizedir<sup>4,15,35</sup>. Olguların %20'sinde trombositoz ile giden, özellikle polistemia vera veya esansiyel trombositemi gibi miyeloproliferatif hastalıklar bulunmaktadır<sup>15,42</sup>. Ayrıca bazı hastalarda eritromelalji hematolojik maligniteye eşlik veya öncülük edebilmektedir<sup>15,35,42</sup>.

### **Prurigo Generalis (Yaygın kaşıntı)**

Kaşıntı malignitenin özgün olmayan bir başka bulgusudur<sup>1-5,14,15,40</sup>. Farklı çalışmalarda, kronik kaşıntılı hastalarda malignite oranı %1 ile %11 arasında değişmektedir<sup>1-5,14,15,40</sup>. Deri kuruluğu ve ekskoriasyon sıklıkla kaşıntıya eşlik eden deri bulgularıdır. Paraneoplastik kaşıntı, en sık HL olmak üzere NHL, lösemi ve diğer soliter tümörlere eşlik edebilir<sup>5,15,43,44</sup>. Bu bulgu lenfoma veya lösemi tanısından aylar önce ortaya çıkabilirse de sıklıkla ilerlemiş hastalığın bulgusudur<sup>15</sup>.

### **Edinsel İktiyoz**

Edinsel İktiyoz, erişkin dönemde kuru ve skuamlı bir döküntü şeklinde ortaya çıkan klinik ve histopatolojik olarak iktiyozis vulgarise benzerlik gösteren bir dermatozdur<sup>1,21,40</sup>. Edinsel İktiyoz başta HL ve NHL olmak üzere birçok maligniteye eşlik ve öncülük edebilmektedir<sup>1,14,21,40</sup>.

### **Eritrodermi**

Klinikte derinin diffüz eritem, ödem ve deskuamasyonu şeklinde görülen eritrodermi başta kutanöz T hücreli lenfoma olmak üzere diğer lenfoma, lösemi veya soliter karsinomlar ile birlikte ortaya çıkabilmektedir<sup>1,2,14,15,40</sup>. Eritroderminin maligniteye eşlik etme sıklığı ortalama %10 olarak bildirilmektedir<sup>14</sup>.

### **Diğer Paraneoplastik Lezyonlar**

Bazı vesikülobüllöz deri hastalıkları malignitelerle ilişkili olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalıklardan biri olan **paraneoplastik pemfigus (PP)** pemfigusun malignitelere eşlik eden yeni tanımlanmış atipik formudur<sup>14,15,40,45,46</sup>. PP'un lenfoma ve kronik lenfositik lösemi gibi hematolojik malignitelerle birlikteliği bildirilmiştir<sup>15,40,45,46</sup>. **Transient akantolitik dermatoz**, başta akut veya kronik miyeloid lösemi olmak üzere çeşitli malignitelerin seyri sırasında ortaya çıkabilmektedir<sup>47,49</sup>. Bu nedenle bu hastaların deri döküntülerinin ayırıcı tanısında yer alabilecek

hastalıklardan birisidir. Bir başka vesikülobüllöz deri hastalığı olan **dermatitis herpetiformis** intestinal lenfomaya eşlik edebilmektedir<sup>4-40</sup>. **Eritema multiforme** özellikle akut lösemili hastalarda daha sık olarak bildirilmektedir<sup>15,40</sup>. Fakat bu sıklığın lösemiye mi yoksa uygulanan tedavilere mi bağlı olduğu çok açık değildir<sup>40</sup>. **Lineer Ig A dermatozunun** lenfoma, kronik lenfositik lösemi, multipl miyelom gibi hematolojik maligniteler ve bazı soliter tümörlerle birlikteliği tanımlanmıştır<sup>40,50</sup>.

Lenfoproliferatif malignitelerde farklı dokularda tanımlanan **granüloamatöz inflamasyon** seyrek olarak deride de görülebilmektedir<sup>51-55</sup>. Hodgkin hastalığı ve T hücreli lenfomada bildirilen granüloamatöz rozasea, granüloamatöz "slack" skin, granüloamatöz pannikulit, granüloma annülar ve ekstravasküler nekrotizan granülomlar, bu hastalıklara eşlik edebilen granülom tipleridir<sup>51-55</sup>.

Daha çok derinin T hücreli lenfoması ile birlikte görülen **folliküler müsinozün** seyrek olarak Hodgkin hastalığına eşlik ettiği ve kötü prognostik bir bulgu olabileceği bildirilmektedir<sup>56</sup>.

## **İnfeksiyonlar**

İmmün sistemleri hematolojik malignite veya sitotoksik tedavi nedeniyle baskılanmış olan hastalarda infeksiyonlar sık rastlanan morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>57-62</sup>. Bu hastaların üçte birinde çeşitli infeksiyonlara bağlı deri lezyonları görülebilmekte ve bazen bu lezyonlar sistemik infeksiyonun ilk bulgusu olabilmektedir<sup>57-59</sup>. İmmün sistemin baskılanmış olması hem fırsatçı infeksiyonları kolaylaştırmakta hem de deride infeksiyona karşı oluşan inflamatuvar yanıtı baskılamaktadır<sup>57,58,63</sup>. Bu nedenle görülen deri lezyonları altta yatan ciddi infeksiyona rağmen zayıf olabilmekte, atipik morfoloji ve seyir gösterebilmektedir<sup>57,58,63</sup>. Ayrıca farklı patojenler benzer deri bulgularına neden olabilmektedir<sup>57-63</sup>.

İmmüsupressif hastalarda sıklıkla kullanılan venöz ve arteriyel kataterler derinin bütünlüğünü bozarak, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotikler ise fırsatçı mikroorganizmaların çoğalmasını kolaylaştırarak infeksiyonların ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır<sup>57-63</sup>.

### **Bakteriyel Deri İnfeksiyonları**

Bakteriler primer deri infeksiyonlarına neden olabildikleri gibi, sistemik infeksiyon sırasında yayılım göstererek sekonder deri lezyonlarına neden olabilmektedirler<sup>57-63</sup>. Sık rastlanan deri patojenleri olan Grup A Streptokoklar ve *Staphylococcus aureus*'a bağlı deri infeksiyonları immüsupressif kişilerde sağlıklı kişilerden farklı klinik görüntü ve seyir gösterebilmektedir<sup>57,58,61</sup>. Bu hastalarda streptokoksik sellülit beklenenin tersine belirgin eritem veya indurasyon göstermeyebilir, buna karşılık Gram (+) patojenlere bağlı basit follikülit veya furonküller şiddetli ve iyileşmeyen kabuklu yaralara neden olabilirler<sup>57,58</sup>. Bu hastalarda *S. epidermidis*'e bağlı deri ve kateter infeksiyonları sistemik infeksiyonlar için odak oluşturabilmesi yönünden önemlidir<sup>57,58,61</sup>. Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumonia* gibi Gram (-) enterik bakteriler de bu hastalarda sellülit nedeni olabilmektedir. İnfeksiyon şiddetli ve yaygın olduğu zaman ise, şekil bozukluğu ve hatta uzuv kaybıyla sonlanabilmektedir<sup>57</sup>.

Yaygın *Pseudomonas* infeksiyonu ektima gangrenozum adı verilen nekrotizan vaskülitte karakterize hemorajik ve nekrotik lezyonlara neden olabilmektedir<sup>57-61,64</sup>. Ektima gangrenozumun bu özgün görünümü klinikte özellikle ilk olarak *Pseudomonas* infeksiyonunu düşündürür<sup>57-61,64</sup>. Ancak, bu hastalarda, *Candida* ve *Mucoraceae* gibi etkenlerin de benzer deri lezyonlarına neden olabileceğini akıldan çıkarmamak gerekir<sup>57,59,64-66</sup>.

İmmüsupressif hastalarda, sistemik tüberkülozun yayılımına bağlı deri lezyonları görülebilmektedir<sup>57-59</sup>. Ayrıca bu hastalarda patojenitesi

düşük atipik mikobakterilere bağlı deri infeksiyonları da, sağlıklı kişilere göre daha sık olarak bildirilmektedir<sup>57-61</sup>.

*Nocardia asteroides* immünsupresif hastalarda hematojen yol ile yayılım göstererek deriyi tutabilen bir başka fırsatçı bakteridir. Ayrıca nadiren, primer olarak deriden başlayıp sistemik infeksiyon tablosuna neden olabilmektedir<sup>57-60</sup>.

### **Mantar İnfeksiyonları**

İnvazif fungal infeksiyonlar immünsupresif hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir<sup>57-67</sup>. Bir çalışmada lösemik hastalardaki fatal infeksiyonların %21'ini mantarların oluşturduğu bildirilmiştir<sup>58</sup>. Bu hastalarda, *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Mucoraceae* ailesi gibi fırsatçı mantar ve *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Blastomyces* gibi endemik mantar tipleri de sistemik infeksiyonun yayılımına bağlı farklı deri lezyonlarına neden olabilmektedir<sup>57-63</sup>. Ayrıca daha önce saprofit olduğu kabul edilen *Fusarium*, *Trichosporum* gibi mantar tiplerine bağlı da yaygın infeksiyonlar bildirilmektedir<sup>57-61,72,73</sup>. Bu mantarların bir kısmı, özellikle, flaster altında kalan katater bölgeleri gibi travma alanlarına lokalize primer deri infeksiyonuna neden olabilmektedir<sup>57</sup>. Bu mantar infeksiyonlarının deri lezyonları tanı koydurucu özellikte olmayıp purpura, vezikül, püstül, nodül, apse, ülser, verrüköz plak gibi farklı şekillerde ortaya çıkabilmektedir<sup>57-63,72,73</sup>.

### **Kandidiyazis**

*Candida* immünsupressif kişilerde en sık görülen mantar infeksiyonu etkenidir<sup>57-63,65-67</sup>. Nötropeni başta olmak üzere kronik sistemik kortikosteroid tedavisi, hiperglisemi, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve intravenöz kateterizasyon kandidiyazis için hazırlayıcı faktörlerdir<sup>57,58,60,65,67</sup>. Bu hastalarda infeksiyon, sıklıkla, ciddi orofarengeal kandidiyazis şeklinde ortaya çıkmaktadır<sup>57,58,68,69</sup>.

Kaldırıldığında kanamalı bir yüzey bırakan beyaz birikintilerle karakterize psödomembranöz kandidiyazis bu hastalarda en sık görülen klinik tiptir<sup>68</sup>. Hipertrofik kandidiyazis, eritematöz kandidiyazis ve angüler keilitis, oral kandidiyazisin bu hastalarda görülebilen diğer klinik tipleridir<sup>68</sup>. Patojenik *Candida* tipleri arasında *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis* ve *C. glabrata* sayılabilir<sup>58,68,70,71</sup>. *Candida*, bu hastalarda orofarengeal infeksiyonun yanısıra sağlıklı kişilerden farklı olarak yaygın ve ciddi deri infeksiyonlarına, sellülit tablosuna neden olabilmektedir<sup>57,58,60</sup>.

İmmünsupresif hastalarda, nötropenik dönemde, oral kandidiyazis sık olarak sistemik yayılım gösterebilmektedir (%8-40)<sup>57-67</sup>. Ancak bu olguların sadece %10-13'ünde metastatik deri lezyonları gözlenmektedir<sup>57,58,60,65,66</sup>. Sistemik kandidiyazisin (SK) deri lezyonları çok farklı klinik şekillerde ortaya çıkabilmektedir<sup>28</sup>. SK'de mortalite oranı %71.5-74 arasındadır<sup>24</sup>. Bu yüksek oran hem tanı koymadaki gecikmelerden, hem de özellikle nötropenik hastaların tedaviye yanıtlarının yeterli olmamasından kaynaklanmaktadır<sup>65,66,69</sup>. SK'de tanıya ulaşmayı zorlaştıran bazı faktörler vardır. Kan kültürleri sadece hastaların %25-50'sinde pozitif bulunabilmektedir<sup>65,66,69</sup>. Ayrıca bazı hastalarda sistemik hastalık olmaksızın geçici fungemiye bağlı kan kültüründe üreme olabilmektedir<sup>65</sup>. Deri lezyonlarından alınacak biyopsinin histopatolojik incelemesinde ve aynı doku parçasının zemininden yapılacak sürüntüde (touch preparat) mantar elemanlarının görülmesi ve doku kültürlerinde üremenin olması erken tanıyı sağlayabilecek yöntemlerdir<sup>65-67</sup>. Yapılan tetkiklere rağmen etkenin saptanamaması *Candida* infeksiyonunu tamamen dışlayamaz<sup>65,66,72</sup>. Bu nedenle klinik olarak *Candida* infeksiyonu düşünülen olgularda antifungal tedaviye başlanarak ateş, miyalji gibi sistemik bulguların ve deri lezyonlarının tedaviye yanıtının izlenmesi tanı ve tedavi açısından gerekli olabilir<sup>66,74</sup>.

## Yüzeysel Mantar Enfeksiyonları

İmmüno-supresif hastalarda yüzeysel mantar enfeksiyonları, yaygın ve tedaviye dirençli yüzeysel dermatofitozis, pitiriazis versikolor, kutanöz kandidiyazis ve pitirosporum folliküliti şeklindedir<sup>57,58,60,75</sup>. Ayrıca bu hastalarda *Trichophyton rubrum*'a bağlı subkutan nodül ve apseler tanımlanmıştır<sup>57,58</sup>. Azalmış immünite ve normal deri florasının antibiyotikler tarafından baskılanması kıl follikülünde *Pitrosporum ovale*'nin çoğalmasına ve gövde yerleşimli, folliküler döküntüye neden olabilmektedir<sup>76</sup>. Bu lezyonlar klinik olarak GVHH'na, sistemik enfeksiyonun deri lezyonlarına, ilaç veya viral kökenli döküntülere benzerlik göstermektedir<sup>57,58,76</sup>. Deri sürüntüsünde veya biyopsisinde kıl follikülü içerisinde etkenin görülmesi tanı koydurucudur<sup>57,58,76</sup>.

## **Viral Enfeksiyonlar**

### Herpetik enfeksiyonlar

Herpetik enfeksiyonlar, immüno-supresif hastalarda sık ve önemli bir problem olarak ortaya çıkmaktadır<sup>1,4,57,63</sup>. **Herpes simpleks enfeksiyonunun** bu hastalarda sağlıklı kişilerden daha sık görülmediği, fakat daha önceden bu enfeksiyonu geçirmiş olan hastalarda immüno-supresyon ile ilişkili olarak yüksek oranda reaktivasyon gösterdiği bildirilmektedir<sup>57,59,61,62</sup>. **Herpes zoster enfeksiyonu** ise başta HL olmak üzere NHL ve KLL'li hastalarda artmış sıklıkta görülmektedir<sup>1,4,57,63</sup>. Hem herpes zoster, hem de herpes simpleks enfeksiyonu, bu hastalarda, uzun süre bulaştırıcılıklarını devam ettirebilmekte, kronik persistan ülserasyonlara, yaygın lezyonlara ve hatta hayatı tehdit eden ciddi sistemik enfeksiyon tablosuna neden olabilmektedir<sup>4,57,58,77</sup>.

Viral kültür, direk immünofloresans ve immünperoksidaz gibi immüno-morfolojik tetkikler veya insitu hibridizasyon ve polimeraz zincir reaksiyonu gibi herpes DNA'sını tespit eden yöntemler kesin tanı için gereklidir<sup>58,78,79</sup>. Erken lezyonlardan yapılacak Tzanck preparatı, histopatolojik inceleme ve elektron mikroskopisi (EM) tanı koymaya

yardımcı diğer tetkiklerdir. Fakat bu tetkikler herpes simpleks ile herpes zoster infeksiyonu arasındaki ayrımı yapamamaktadır<sup>58,78,79</sup>.

Yapılan bir çalışmada herpes simpleks infeksiyonunda direk immünfloresans ve viral kültürün duyarlılığı %88 olarak saptanmıştır<sup>78</sup>. Tzanck testi ise herpetik lezyonların %40-70'inde pozitif sonuç vermektedir<sup>78,79</sup>.

### Human Papilloma Virüs

Birçok çalışma, immünsupresyon süresiyle doğru orantılı olarak siğil sıklığının arttığını göstermiştir. İmmünsupresif hastalardaki siğiller genellikle çok sayıda ve tedaviye dirençlidir<sup>57,58,60</sup>.

### Sitomegalovirüs İnfeksiyonu

İmmünsupresif hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedeni olan "cytomegalovirus" (CMV), transplant hastalarında en sık görülen fırsatçı infeksiyon etkenidir<sup>58-60,80</sup>. Bu hastalarda CMV infeksiyonu pnömoni, hepatit, ensefalit, gastroenterit, korioretinit ve deri döküntüsü şeklinde ortaya çıkabilir<sup>58-60,81</sup>. Seyrek görülen deri döküntüsü (%10-20), ülser, plak, nodül, purpura, vezikülöbüllöz veya makulopapüler döküntü şeklinde görülebilir<sup>58,80,82</sup>. Ayrıca oral mukoza ve perianal bölgeye yerleşim gösteren ülserler tanımlanmıştır<sup>58,60,80</sup>. Deri döküntüsü genellikle yaygın CMV infeksiyonunun bulgusudur ve bu hastaların prognozu kötüdür<sup>80</sup>. CMV infeksiyonunun deri lezyonlarına hem klinik hem de histopatolojik olarak tanı koymak zordur<sup>80</sup>. Dermal veya subkutan damarların endotelial hücrelerinin içerisinde görülen intranükleer inklüzyonlar, CMV infeksiyonunun tanısına katkıda bulunabilir<sup>58,60,80,82</sup>. Viral kültür, EM, dokuda uygulanacak immünhistokimyasal yöntemlerle antijenlerin gösterilmesi, DNA hibridizasyon ve polimeraz zincir reaksiyonu CMV infeksiyonu için tanı yöntemleridir<sup>58,60,80</sup>.



## **Parazit İnfeksiyonları**

### **Norveç uyuzu**

Vücutta yaygın hiperkeratotik lezyonlar, palmoplantar ve subungual hiperkeratozla karakterize, daha çok debilitesi veya malnütrisyonu olan hastalarda görülen Norveç uyuzu, immünsupressif hastalarda da görülebilmektedir<sup>4,58,84,85</sup>. Klasik uyuzda etken sayısı 3-50 arasında değişirken Norveç uyuzunda binlerce etken bulunabilmektedir<sup>4,58,84,85</sup>.

## **İlaç Reaksiyonları**

Hematolojik malignitesi nedeniyle tedavi alan hastalarda ilaçlara bağlı mukokutanöz komplikasyonlar sık olarak gözlenir<sup>86,90</sup>. Sitotoksik ilaçlar yanısıra birçok farklı ilaç verilen bu hastalarda meydana gelebilecek muhtemel bir ilaç döküntüsünün ilaçlardan hangisine bağlı olduğunu bulmak çok zordur veya olanaksızdır<sup>86,88</sup>. Ayrıca morbiliform döküntüsü olan immünsupressif hastada, ilaç reaksiyonu dışında bu tip döküntüye neden olabilecek infeksiyonlar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir<sup>86,88</sup>.

Bazı ilaç döküntülerinin özgün klinik veya histopatolojik özellikleri sorumlu olabilecek ilacın bulunmasına yardımcı olabilmektedir<sup>86-90</sup>. İlaç reaksiyonları başlığı altında özellikle kemoterapi ilaçlarına bağlı sık görülen veya özgün mukokutanöz belirtilere neden olan reaksiyonlar tartışılacaktır<sup>60,68,86-90</sup>.

## **Mukozit**

Bleomisin, sitarabin, daktinomisin, daunorubisin, doksorubisin, 5-fluorourasil, metotreksat gibi bir çok kemoterapi ilacı mukozite neden olabilmektedir<sup>68,86-89</sup>. Mukozit, genellikle kemoterapinin 4.-10. gününde oral ve daha seyrek olarak rektal mukozada eritem şeklinde başlar. Daha sonra hemorajik olabilen tek, tek, grup yapan veya yaygın erozyonlar ya da ülserasyonlar gelişebilir<sup>68,86-89</sup>. Komplike olmayan lezyonlar genellikle 5-7 gün içerisinde iyileşir<sup>68,86-89</sup>. İlaç tekrar uygulandığında tekrarlayabilen

mukozitin yoğunluğu genellikle ilacın dozuna ve uygulanım sıklığına bağlıdır<sup>88-89</sup>. Kemoterapiye bağlı mukozitin ayırıcı tanısında viral, bakteriyel ve fungal infeksiyonlar düşünölmeli ve bunlara yönelik gerekli tetkikler yapılmalıdır<sup>68,86-89</sup>.

### **Alopesi**

Kanser ilaçları hızla proliferen olan kıl folliköllerine etki ederek anajen dökölmeye neden olurlar<sup>86-90</sup>. Saç dökölmesi kemoterapiden 1-2 hafta sonra başlar ve 1-2 ay sonra daha belirginleşir. Saç kaybı geçicidir ve tedavi sonlandığında saçlar tekrar çıkar<sup>86-90</sup>.

### **Beau çizgileri**

Farklı etkenlere ve kemoterapiye bağlı olarak tırnak matriksindeki mitotik aktivitenin yavaşlaması veya durması sonucunda tırnakta oluşan horizontal çukurluklar "Beau çizgileri" olarak adlandırılır<sup>4,86-90</sup>. Kemoterapiden haftalar sonra belirginleşir ve tırnak büyüdüğüçe distale doğru ilerler<sup>86-90</sup>. Kemoterapiye bağlı tırnaklarda horizontal hipopigmente çizgiler de oluşabilir<sup>86-88</sup>.

### **Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları**

Kemoterapide kullanılan ilaçlara karşı ürtiker, anjiödem veya eritema multiforme gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları seyrek olarak görölmektedir<sup>86-90</sup>. Doksorubisin tedavisi sırasında, infüzyonun uygulandığı ven boyunca yerleşim gösteren lokalize ürtikeryal reaksiyon hastaların %3'ünde bildirilmektedir<sup>86-90</sup>.

### **Hiperpigmentasyon**

Hiperpigmentasyon, kanser ilaçlarından özellikle alkilleyiçi ajanların ve antibiyotiklerin en sık rastlanan komplikasyonudur. Bu pigmentasyon yaygın veya lokalize olabilir, muköz membranları, deriyi, tırnakları ve saçları etkileyebilir<sup>86-91</sup>.

Yaygın hiperpigmentasyon, busulfan, siklofosamid, 5-fluorourasil, hidroksiüre ve metotreksat ile bildirilmiştir<sup>86-91</sup>. Busulfan alan hastalarda deride yaygın hiperpigmentasyon, kuvvetsizlik, kilo kaybı ve diare ile karakterize Addison Hastalığına benzer bir sendrom tanımlanmıştır<sup>86-91</sup>. Lineer, kamçı izine benzer çizgisel pigmentasyon bleomisin tedavisi sırasında tanımlanmıştır<sup>86-90</sup>. Ayrıca bleomisin tedavisi sırasında basınç alanlarında pigmentasyon görülebilmektedir<sup>86-90</sup>. Özellikle koyu tenli hastalarda, infüzyon için kullanılan venler üzerinde, hiperpigmentasyon bleomisin ve 5-fluorourasil ile tanımlanmıştır<sup>86-90</sup>.

### **Radyasyon İle Etkileşim Sonucu Ortaya Çıkan İlaç Reaksiyonları**

Bazı kanser ilaçları radyasyonla (ultraviyole veya x-ışınları) etkileşime girerek bir takım reaksiyonlara neden olabilmektedirler<sup>86-90</sup>. Daktinomisin, doksorubisin, bleomisin, 5-fluorourasil, hidroksiüre ve metotreksat gibi bazı kemoterapi ilaçları dokularda radyasyon etkilerini arttırabilmektedir<sup>86-90</sup>. Tümör dışındaki dokularda hasara neden olan bu reaksiyona radyasyon etkilerinin artışı "radiation enhancement" adı verilmektedir<sup>86-90</sup>. Deri lezyonları hafif eritemden şiddetli doku nekrozuna kadar değişkenlik gösterebilmektedir<sup>86-90</sup>.

Daha önceden irradiye edilmiş dokularda kemoterapi sırasında inflamatuvar bir reaksiyon oluşabilmektedir<sup>86-90</sup>. Radyasyon hatırlaması "radiation recall" olarak tanımlanan bu reaksiyon daha önceki radyasyonun oluşturduğu hasardan veya geçen süreden bağımsız olarak ortaya çıkar<sup>86-90</sup>. Deri lezyonları hafif eritemden, veziküle kadar değişkenlik gösterebilir. Daktinomisin ve doksorubisin bu tür reaksiyona neden olabilen ilaçlardır<sup>86-90</sup>.

### **Lokal Hasar**

Bir çok kemoterapi ilacının intravenöz infüzyonu kimyasal flebite neden olabilmektedir<sup>86-90</sup>. Bu ilaçların ekstrevasyonu ise ülserasyon ve

yaygın yumuşak doku nekrozu ile sonuçlanabilen kimyasal sellülite neden olabilmektedir<sup>86-90</sup>. Ekstravazasyona bağlı lokal nekroz başta doksorubisin olmak üzere daktinomisin, daunorubisin, mekloreタミン, mitramisin, mitomisin ve vinka alkaloidleriyle tanımlanmıştır<sup>86-90</sup>.

### **Kemoterapiye Bağlı Akral Eritem (KAE)**

KAE bazı kemoterapi ilaçlarına bağlı olarak ortaya çıkan, el ve ayak tabanlarında keskin sınırlı, ağrılı eritem ve ödemle karakterize bir reaksiyondur<sup>90,92-101</sup>. Özellikle sitarabin, 5-fluorourasil, doksorubisine bağlı olarak tanımlanan bu reaksiyona birçok farklı kemoterapi ilacı neden olabilmektedir<sup>92-101</sup>. Sıklığı farklı çalışmalarda %6-42 arasında değişmektedir<sup>92-100</sup>. Reaksiyonun doza bağlı olarak ortaya çıkması, ilacın direk toksik etkisinin etyopatogenezdaki rolünü desteklemektedir<sup>92,99</sup>. Birlikte uygulanan ilaçlar, transfüzyonlar, ateş, hastanın metabolik durumu reaksiyonun ortaya çıkmasını etkileyebilecek diğer faktörlerdir<sup>92,99</sup>.

KAE, yüksek doz kemoterapinin 4-23. günlerinde ortaya çıkar<sup>92-101</sup>. Palmoplantar döküntüye gövde, boyun, saçlı deri yerleşimli eritem veya morbiliform döküntü eşlik edebilir ve lezyonlar kendiliğinden 2 hafta içerisinde deskuamasyonla geriler<sup>92-101</sup>.

Lezyonların histopatolojik incelemesinde, epidermiste nekrotik keratinositler, spongiosis, basal tabakada vakuollü değişiklikler, dermiste papiller ödem, yüzeysel perivasküler lenfositik infiltrasyon gözlenir<sup>92,99</sup>. KAE'in bazı durumlarda erken ve hafif GVHH'dan ayırt edilmesi zor olabilir<sup>92,98-101</sup>.

### **Lenfosit "Recovery" Reaksiyonu**

Bu reaksiyon özellikle lösemi hastalarında kemoterapi sırasında hastanın nötropeniden çıkıp kanda lenfositlerin belirmesi sırasında görülür<sup>58,98</sup>. Döküntünün, immünokompotent lenfositlerin periferik

dolaşıma veya deriye ulaşmasına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir<sup>58,98</sup>. Başta sitarabin ve daunorubisin olmak üzere birçok farklı ilaç kombinasyonu bu reaksiyona neden olabilmektedir (etopozid, interferon, siklofosamid, vinkristin)<sup>58,98</sup>.

Bu reaksiyon kemoterapinin 6-21. günlerinde ortaya çıkan kaşıntılı makülopapüler döküntüyle karakterizedir<sup>58,98</sup>. Geçici hafif ateş döküntüye eşlik edebilir. Bu döküntünün, sepsis, viral döküntü ve diğer morbiliform ilaç döküntülerinin ayırıcı tanısında düşünülmesi klinik açıdan önem taşır<sup>58,98</sup>. Lezyonların histopatolojik incelemesinde özgün olmayan değişiklikler gözlenir<sup>98</sup>. Bu reaksiyonun hem klinik hem de histopatolojik bulguları tanı koydurucu özellikte değildir<sup>98</sup>.

### **Ektrin Nötrofilik Hidradenit (ENH)**

Kemoterapotik ajanların toksik etkisine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen, özgün histopatolojik özellikler gösteren bir reaksiyondur<sup>98,102-105</sup>. Ter bezlerinde ve duktuslarında biriken ilacın toksik etkisine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir<sup>98,102,104,106</sup>. Klinikte, aniden başlayan, genellikle ağrılı olan eritemli papül, plak, nodül, bazen de maküler lezyon şeklinde gözlenir<sup>98,102-104</sup>.

Ektrin bezler çevresinde nötrofillerden zengin hücre infiltrasyonu, ektrin bezlerde ve duktuslarda vakuoler değişiklikler hücre nekrozuna kadar değişen hasar ENH'da izlenen karakteristik histopatolojik bulgulardır<sup>98,102-105</sup>.

### **Ektrin Skuamöz Sringometaplazi (ESS)**

Sringoskuamöz metaplazi histopatolojik olarak ENH ile yakından ilişkili olduğu düşünülen kemoterapiye bağlı olarak ortaya çıkan nadir bir reaksiyondur<sup>98,106,107</sup>.

ESS, klinikte miliyaryaya benzerlik gösterebilen, 1-3 cm çaplı papüllerden oluşan döküntü şeklindedir<sup>98,106,107</sup>. Tedavi sonrasında, bir iki hafta içerisinde spontan olarak gerileyen lezyonların histopatolojik incelemesinde üst ekrin duktusta belirgin skuamöz metaplazi gözlenir. Duktus hücrelerinde nekroz, lümen içerisinde keratin debri, periduktal fibrosis, ödem ve hafif derecede lenfosit infiltrasyonu eşlik edebilen diğer histopatolojik bulgulardır<sup>98,106,107</sup>.

### **Busulfan Reaksiyonu**

1985 yılında Hymes ve arkadaşları kemik iliği transplantasyonu hazırlığı için busulfan alan 13 hastadan 12'sinin derisinde bu reaksiyonu bildirmişlerdir<sup>108</sup>. Bu hastalarda izlenen deri döküntüsü hiperpigmentasyon bırakan maküler eritem şeklinde tanımlanmıştır<sup>108</sup>. Lezyonların histopatolojisinde geniş nükleuslu ve eozinofilik sitoplazmalı dev keratinositler gözlenmiştir<sup>108</sup>. Busulfan etkisine bağlı benzer epitelyal değişiklikler mesane, gastrointestinal sistem, bronş ve uterus gibi organları döşeyen epitelde farklı raporlarda tanımlanmıştır<sup>98,108-111</sup>.

### **Koloni Stimulan Faktörlere (G-CSF ve GM-CSF) Bağlı Deri Reaksiyonları**

G-CSF ve GM-CSF hematolojik malignitesi nedeniyle kemoterapi alan veya KİT yapılan hastalarda kemik iliğini stimüle etmek ve dolaşan lökosit sayısını normale çıkarabilmek amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır<sup>22,34,112</sup>.

G-CSF'e bağlı deri reaksiyonları GM-CSF'e göre daha seyrek olarak rapor edilmektedir<sup>34</sup>. Bu ilaçlara bağlı Sweet sendromu, büllöz piyoderma gangrenozum veya alevlenme gösteren vaskülit ve psoriasis olguları bildirilmektedir<sup>15,22,34</sup>. Ayrıca tedavi sırasında enjeksiyon bölgesine lokalize veya yaygın ürtikeryal, maküler, papüler, püstüler deri döküntüleri rapor edilmiştir<sup>22,34,112</sup>.

## Graft Versus Host Hastalığı

Kemik iliği transplantasyonu, son 25 yıl içerisinde, sadece ilerlemiş hematolojik hastalarda uygulanan deneysel bir tedavi yöntemi olmaktan çıkmıştır<sup>81,113-115</sup>. Bu yöntem çoğunlukla fatal sonuçlanan bazı hematolojik hastalıkların, immün yetmezlik sendromlarının hatta ilerlemiş soliter karsinomların tedavisinde giderek artan sıklıkla kullanılmaktadır<sup>81,113-115</sup>.

Her ne kadar KİT'nunda önemli gelişmeler kaydedilmişse de, halen fatal olabilen birçok komplikasyonu vardır. Hazırlama rejiminin toksik etkileri, infeksiyonlar, uygulanan grafitın reddedilmesi, graft versus host hastalığı (GVHH) ve primer malignitenin tekrarlaması bu komplikasyonlar arasında sayılabilir<sup>81,113-115</sup>.

GVHH, KİT dışında, irradiye edilmemiş kan ürünlerinin transfüzyonu veya lenfoid doku içeren organların transplantasyonu sonrasında da ortaya çıkabilmektedir<sup>81,113-114,116-118</sup>. GVHH'nin akut ve kronik olmak üzere 2 fazı vardır<sup>81,113-115,118-120</sup>.

**Akut GVHH'nin** HLA uyumlu allogeneik vericiden (kardeşten) yapılan KİT'nunda görülme insidansı %20-50 arasındadır<sup>81,113-115,118-120</sup>. Bu oran hastalarla ilgili bazı faktörlere, uygulanan profilaktik tedavi rejimine bağlı olarak değişmektedir<sup>81,113,114</sup>. GVHH singeneik KİT sonrasında %11, otolog KİT sonrasında ise %7 oranında görülmektedir<sup>81,113,114</sup>. Singeneik ve otolog KİT sonrasında görülen GVHH daha çok deriye lokalizedir ve kısa süreli olup spontan iyileşme eğilimindedir<sup>81,113,114,121,122</sup>.

Donör ve alıcı arasındaki major doku uyumu kompleksi "major histocompatibility complex" (MHC) uyumsuzluğu GVHH gelişmesi için en önemli risk faktörüdür<sup>81,113-115</sup>. MHC uyumlu KİT sonrası görülen GVHH'nin MHC dışındaki minör doku antijenleri uyumsuzluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir<sup>81,113,114</sup>. GVHH'ında donörün aktif T lenfositleri alıcının

antijenik yapılarına karşı reaksiyon vermekte ve sitotoksik etki göstererek hücreleri hasara uğratmaktadır. Son çalışmalar, GVHH'nın etyopatogenezinde, Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlekin-2 (IL-2) gibi sitokinlerin önemini ortaya koymaktadır<sup>113-114,118</sup>.

Akut GVHH genellikle KİT'nun 5-47. günleri arasında ortaya çıkar<sup>81,113,114,119,120</sup>. Deri döküntüsü, diare ve karaciğer fonksiyon bozukluğu akut GVHH'nin üç ana bulgusudur<sup>81,113-120</sup>. Lokalize veya generalize kaşıntılı kutanöz GVHH'nin ilk bulgusu olabilir<sup>113</sup>. Daha sonra, yüz, boyun, gövdenin üst kısımları, distal ekstremiteler ve özellikle avuç içi ve ayak tabanlarına lokalize, basmakla solan, eritemli, maküler veya papüler döküntü belirir<sup>99,100,113-120</sup>. Döküntü yaygınlaşıp tüm vücut derisini tutabilir. Yaygın döküntüsü olan hastalarda, özellikle bazı alanlarda; avuç içi, ayak tabanlarında büllöz lezyonlar gelişebilir<sup>113,114,119,120</sup>. Bu büllöz lezyonlar yaygın olduğunda, klinik tablo, toksik epidermal nekrolize benzerlik gösterir ve mortalitesi yüksektir<sup>113,114,119,120</sup>. Eritemli döküntü deskuamasyonla geriler ve post-inflamatuvar hiperpigmentasyon bırakır. Oral mukozada eritem, ödem, erozyon ve ülserasyonlar, konjuktivit akut GVHH'na eşlik edebilir<sup>113,118,119,120</sup>.

Epiderminin ve kıl folliküllerinin basal tabakasında fokal vakuollü değişiklikler akut GVHH'nın en erken histopatolojik bulgusudur<sup>113,119,123</sup>. Reaksiyon ilerledikçe yaygın vakuollü değişiklikler, spongiozis, bazal tabaka hücrelerinde polarite kaybı, epidermiste ise deri ekleri epitelinde diskeratotik hücreler gözlenir<sup>81,113,114,118,120,124</sup>. Subepidermal bül oluşumu, nekrotik epiderminin dermisten tamamen ayrılması şiddetli olgularda görülen bulgulardır<sup>81,113,114,118,120,124</sup>. Damarlar çevresinde lenfositik infiltrasyon, melanofajlar, hemoraji dermiste izlenen değişikliklerdir<sup>113,114,118-124</sup>. Akut GVHH'nın histopatolojik evrelendirilmesi Tablo II'de verilmektedir.



Tablo II. Akut GVHH'nın Histopatolojik Evrelendirilmesi <sup>113,125</sup>

Evre	
0	Normal epidermis veya diğer deri hastalığı bulguları.
1	Basal tabakada fokal veya vakuollü değişiklik.
2	Epidermis ve/veya kıl folikülü epitelinde diskeratotik hücreler.
3	Subepidermal yarık veya mikrovezikül oluşumu.
4	Epidermisin dermisten bütünüyle ayrılması.

Not: Evre 1-4 arasında dermiste genellikle yüzeysel perivasküler lenfositik infiltrasyon ve bu hücrelerin epidermisin alt yarısına eksositozu vardır.

Kaynak: Lemer ve arkadaşları <sup>125</sup>.

KİT'nundan 2-15 ay sonra ortaya çıkabilen **kronik GVHH**, hastaların %25-45'inde görülmektedir<sup>113,114,118,119</sup>. Geçirilmiş akut GVHH kronik GVHH gelişimi için risk faktörüdür<sup>113,114,118</sup>. Kronik GVHH, öncülük eden akut GVHH olmaksızın ortaya çıkabilir, veya akut GVHH iyileşme göstermeden kronik GVHH şeklinde devam edebilir<sup>113,114,118,126</sup>.

Kronik GVHH otoimmün hastalıklara, özellikle kollajen doku hastalıklarına benzer özellikler göstermektedir<sup>113,114,118-120,126</sup>. Bu hastalarda, timusun otoreaktif T hücrelerini yok etme yeteneğinin bozuk olduğu ve MHC Class II antijenlerine yönelmiş olan bu T hücrelerinden kontrolsüz olarak salınan IL<sub>4</sub> ve interferon gamma gibi sitokinlerin fibroblastlardan kollajen üretimini arttırdığı düşünülmektedir<sup>114</sup>.

Kronik GVHH erken likenoid faz ve geç sklerodermoid faz olmak üzere iki farklı evre gösterir<sup>81,113,114,118-120,126</sup>. Likenoid fazda KİT'nundan yaklaşık 100 gün sonra ortaya çıkan, distal ekstremitelere, avuç içi, ayak tabanına yerleşim gösteren morumsu likenoid papüller görülür. Liken planusa benzeyen lezyonlar generalize olabilir ve gerilerken post-inflamatuvar hiperpigmentasyon bırakır. Oral mukozada liken planus

benzeri dantel görüntüsünde, beyaz maküller, eroziv ülsere lezyonlar deri lezyonlarına eşlik edebilir<sup>81,113,114,118-120,126</sup>.

Sklerodermoid kronik GVHH, likenoid faz sonrasında, genellikle KİT'ndan 150-300 gün sonra ortaya çıkar<sup>81,113,114,118-120,126</sup>. Deri lezyonları 1-10 cm. çapında, morfea benzeri atrofik veya sklerotik plaklar şeklindedir<sup>113,119,120,126</sup>. Pigment değişiklikleri bu lezyonlara eşlik edebilir. Lezyonlar sıklıkla, herpes zoster, akut veya likenoid GVHH gibi önceden geçirilmiş deri inflamasyonu alanlarında yerleşim gösterir<sup>113</sup>. Lezyonlar eklemlerde mobilite kaybına, kontraktüre neden olabilir<sup>113,119,126</sup>. Deride ülser, saç kaybı, terlemede azalma, tırnak distrofisi eşlik edebilen diğer bulgulardır<sup>113,119,120,126</sup>. Likenoid dönemin deri veya oral lezyonları devam etmekteyken sklerodermoid dönem lezyonları ortaya çıkabilir<sup>113,119</sup>. Göz ve ağız kuruluğu, kronik karaciğer tutulumu, pulmoner fibrozis, özofageal tutulum, enteropati, artralji, Raynaud fenomeni, kronik GVHH'da görülebilen diğer bulgulardır<sup>113,114,118,119,126</sup>. Ayrıca dolaşan otoantikörlerin, Coombs testi pozitifliği, immünglobulinlerde yükselme görülebilir<sup>113,118,119,126</sup>.

Epidermiste hiperkeratoz, hipergranüloz, akantoz, nekrotik keratinositler, bazal tabakada vakuollü değişiklikler, pigment inkontinansı, dermide yüzeysel hafif perivaskülerden band şeklinde likenoid infiltrasyona kadar değişen lenfositik hücre infiltrasyonu likenoid GVHH'da görülen histopatolojik değişikliklerdir<sup>113,118,119,120</sup>. Deri ekleri ve sinirler çevresinde infiltrasyon eşlik edebilir<sup>119</sup>. Sklerodermoid GVHH'da üst dermisten başlayan ve zaman içerisinde daha derin yapıları tutan skleroz görülür. Deri ekleri silinir. Değişen şiddette perivasküler ve periadneksial lenfositik infiltrasyon fibrotik değişikliklere eşlik eder<sup>113,118,119,120,126</sup>.

Akut GVHH'nin ayırıcı tanısında ilaç reaksiyonları ve viral infeksiyonlar gibi diğer makulopapüler döküntü nedenleri düşünülebilir<sup>99,100,113,119</sup>. Karaciğer ve gastrointestinal sistem tutulumunun eşlik etmesi GVHH'nin tanısını kolaylaştırır<sup>92,99,113</sup>. Kronik GVHH'nin klinik ve histopatolojik bulguları; liken planus, likenoid ilaç erupsiyonu, skleroderma, poikiloderma, SLE ve dermatomiyozite benzerlik gösterir<sup>113,119,120,126</sup>.

Hastalarda GVHH'nin gelişmesini engellemek amacıyla siklosporin-A, metotreksat ve gammaglobulin profilaktik olarak uygulanmaktadır<sup>81,114,115</sup>. GVHH gelişen hastalarda, hastalığın şiddetine göre, düşük veya yüksek doz steroid tedavisi siklosporin-A ile kombine edilmektedir<sup>81,114,115,127</sup>. Antitimosit globulin, T hücre alt gruplarına karşı oluşturulmuş antikolar, IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$  gibi sitokinlere veya reseptörlerine karşı monoklonal antikolar, "anti CD<sub>5</sub>-ricin" gibi immünotoksinler akut GVHH'nin tedavisinde denenmekte olan diğer tedavi şekilleridir<sup>81,113,114,118,126-131</sup>.

Kronik GVHH tedavisinde ise sistemik kortikosteroid, siklosporin, azotiopurin, talidomid ve likenoid fazda PUVA tedavisi önerilmektedir<sup>113,114,118,126-131</sup>. Akut GVHH gelişen hastaların %45'i GVHH veya ilişkili nedenlerle kaybedilmektedir<sup>81,113,127,128</sup>. Kronik GVHH gelişen hastaların 6 yıllık yaşam süresi ise %20-70 arasında değişmektedir<sup>113,126-</sup>

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hasta Seçimi

Ocak 1990 - Mart 1996 tarihleri arasında M. Ü. Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip ve tedavi edilmekte olan ve deri lezyonu saptanan toplam 151 lösemi ve lenfoma hastası retrospektif ve prospektif olarak çalışmaya alındı. Retrospektif grubu Ocak 1990 - Ocak 1995 yılları arasında izlenmiş olan 90 hasta, prospektif grubu ise Ocak 1995 - Mart 1996 tarihleri arasında Dermatoloji konsültasyonu istenen 61 hasta oluşturdu. Tüm hastalara ait veriler dosya kayıtları, dermatoloji konsültasyon ve takip notlarından elde edildi.

### Klinik Değerlendirme

Tüm vücut deri ve mukoza muayeneleri yapılan hastaların lezyonlarının klinik özellikleri ve seyirleri kaydedildi. Lezyonların malignitenin hangi döneminde ortaya çıktığı, kemoterapi ile ilişkisi ve eşlik eden sistemik bulgular belirlendi. Ayrıca tüm hastalara ait primer hematolojik malignitenin süresi, durumu, uygulanan tedaviler, biyokimyasal, mikrobiyolojik ve hematolojik tetkik sonuçları gibi genel bilgiler toplandı. Deri lezyonlarının tanısı, bu bilgilerin de katkısı ile klinik olarak ve/veya mikrobiyolojik ve histopatolojik tetkik yöntemleri ile konuldu. Tanı konulan deri lezyonları, enfeksiyona bağlı lezyonlar (viral, bakteriyel, fungal ve parazitik), ilaç reaksiyonları, reaktif dermatozlar,

primer malignitenin spesifik infiltrasyonu, bu gruplardan herhangi birine dahil olmayan diğer deri lezyonları ve kesin tanı konulmamış deri lezyonları olmak üzere 6 farklı grupta toplandı. KİT yapılan hastalarda gözlenen deri lezyonları ayrı grup halinde incelendi. Sık karşılaşılan ve ayırıcı tanıda güçlük çıkaran oral mukoza lezyonları toplu olarak ayrıca gözden geçirildi. Bu arada tüm hastalar primer malignitelerinin türüne göre gruplara ayrıldı ve farklı gruplarda incelenen deri lezyonlarının primer malignitelere göre dağılımı yapılarak sıklık açısından malignite grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterip göstermedikleri araştırıldı.

### **Mikrobiyolojik İnceleme**

Ön tanısında primer deri infeksiyonunun yer aldığı tüm deri lezyonlarından alınan sürüntü veya kazıntı materyali ve biyopsiler direk inceleme ve kültür için mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Ayrıca gerekli durumlarda kazıntı materyali %30'luk KOH'de eritildikten sonra direk ışık mikroskopisinde mantar arandı. Scabies düşünülen olgularda kazıntı materyali etken açısından direk mikroskopik yöntem ile incelendi.

Sistemik bir bakteri veya mantar infeksiyonunun sekonder deri tutulumu düşünülen tüm hastalarda histopatolojik inceleme için alınan biyopsi örneğinin tabanı lama sürülerek hazırlanan "touch preparat" mikrobiyoloji laboratuvarında direk olarak incelendi. Alınan biyopsinin yarısı veya birden fazla lezyonu olan hastalarda alınan ikinci biyopsi örneği steril koşullarda (serum fizyolojik içerisinde) bakteri ve mantar kültürü için mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Ayrıca uygun lezyonlarda enjektör ile intradermal olarak verilip geri çekilen serum fizyolojik de kültüre gönderildi.

## **Tzanck Testi ve Histopatolojik Değerlendirme**

Herpes infeksiyonu düşünülen olgularda tanıya yardımcı olabilecek Tzanck preparatı hazırlanıp Giemsa ile boyandıktan sonra, multinükleer dev hücre açısından değerlendirildi. Hastanemizde viral kültür, PCR, vb. viral infeksiyon tanısına yönelik yöntemler olmadığı için herpes infeksiyonunun tanısına klinik bulgular, Tzanck testi ve histopatolojik inceleme ile varıldı. Tipik olmayan olgular ise kesin tanısı konulamamış hastalar grubunda incelendi.

Uygun deri lezyonu olan hastalardan tanı koymak, klinik tanıyı desteklemek veya bazı tanı olasılıklarını dışlamak amacıyla, histopatolojik inceleme için deri biyopsileri alındı ve patoloji laboratuvarına gönderildi. Kesitlere rutin olarak uygulanan Hematoksilin Eozin (H&E) boyasının yanısıra, ön tanısında infeksiyon hastalığı da düşünülen lezyonlardan alınan biyopsi kesitlerinde bakteri için doku Gram'ı ve Ehrlich Ziehl Neelsen (EZN) boyaları, mantar elemanları için "periodic acid-Schiff" (PAS) ve "methenamine silver stain" (MSS) boyaları uygulandı. Tüm bu kesitler dermatoloji ve patoloji bölümlerinin katılımı ile gerçekleştirilen klinikopatolojik toplantılarda değerlendirildi. Klinik tanı ile histopatolojik tanı arasındaki uyum ve histopatolojik değerlendirmenin tanıya katkısı incelendi.

## **İstatistiksel Değerlendirme:**

Farklı nedenlere bağlı deri lezyonlarının sıklığının hastalık grupları arasında fark gösterip göstermediğini belirlemek için bağımsız gruplar için ki kare testi uygulandı<sup>132,133</sup>. Kıllı hücreli lösemisi olan hasta sayısı az olduğu (2 hasta) için bu grup istatistiksel değerlendirme dışında bırakıldı. Ayrıca HL ve NHL'si olan hastalar sayıları yeterli olmadığı için lenfoma

grubu altında birleştirildi. Hasta grupları arasında sıklığı anlamlı fark gösteren deri lezyonları için ileri ki kare testi uygulanarak bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığı saptandı<sup>132,133</sup>. Ayrıca transplant hastalarında, KİT sonrasında görölen farklı nedenlere bağlı deri lezyonlarının sıklığı KİT yapılmamış hastalardaki sıklığı ile ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı.



## BULGULAR

### DERİ LEZYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya alınan toplam 151 hastada 412 farklı deri ve mukoza lezyonu gözlemlendi. Yüzellibir hastanın primer hematolojik hastalıkları, cinsiyet, ve yaş açısından dağılımları ve hastalara KİT yapılıp yapılmadığı Tablo III' de verilmiştir.

Tablo III. Hastaların Primer Hematolojik Hastalıklarına Göre Dağılımı

	n	Cinsiyet		Yaş*	KİT n
		E	K		
Akut miyelositer lösemi (AML)	74	41	33	34.2 ± 16.6	15
Akut lenfositik lösemi (ALL)	23	12	11	25.0 ± 8.9	9
Kıllı hücreli lösemi (KHL)	2	1	1	73.5 ± 12	
Kronik lenfositik lösemi (KLL)	16	11	5	65.4 ± 12.6	
Kronik miyelositer lösemi (KML)	18	8	10	39.4 ± 15.3	6
Non-Hodgkin lenfoma (NHL)	8	5	3	53.1 ± 15.7	
Hodgkin lenfoma (HL)	10	6	4	37.2 ± 14.6	2
<b>Toplam Hasta Sayısı</b>	<b>151</b>	<b>84</b>	<b>67</b>	<b>38.8 ± 19.3</b>	<b>32</b>

n: Hasta sayısı, \*: Ortalama yaş ± standart sapma.



## I. İnfeksiyonlara Bağlı Deri Lezyonları

Yüzyirmialtı hastada (%83.4) deri veya oral mukoza infeksiyonu geliştiği saptandı. Elliyeedi hastada (%37.7) birden fazla, farklı etkene bağlı infeksiyon görüldü. Farklı infeksiyonların toplam hasta grubundaki dağılımı tablo IV'de verilmiştir.

Tablo IV. Farklı İnfeksiyon Tiplerinin Hasta Grubundaki Dağılımı

	n (%)*
Mantar İnfeksiyonları	95 (%63)
Viral İnfeksiyonlar	70 (%46)
Bakteriyel İnfeksiyonlar	20 (%13.2)
Paraziter İnfestasyonlar	3 (%1.9)

n: Hasta sayısı, \*: Tüm hastalarda (151) görülme yüzdesi.

### Mantar İnfeksiyonları

Hastalarda görülen mantar infeksiyonları oral kandidiyazis, genital kandidiyazis, yüzeysel mantar infeksiyonları ve sistemik mantar infeksiyonunun deri tutulumu olmak üzere 4 farklı grupta incelendi. Hasta grubumuzda diğer derin mantar infeksiyonları görülmedi. Mantar infeksiyonlarının dağılımı ve sıklığı Tablo V'de verilmiştir.

Tablo V. Farklı Mantar İnfeksiyonlarının Dağılımı ve Sıklığı

	n (%)*
Oral kandidiyazis	81 (%53.6)
Genital kandidiyazis	6 (%4)
Yüzeysel mantar infeksiyonu	24 (%15.8)
Sistemik kandidiyazise bağlı deri tutulumu	1 (%0.66)
<b>Mantar İnfeksiyonu Görülen Toplam Hasta</b>	<b>95 (%63)</b>

n: Hasta sayısı, \*: Tüm hastalarda (151) görülme yüzdesi.

### Oral Kandidiyazis

Toplam 81 hastada (%53) görülen oral kandidiyazis (OK), infeksiyona bağlı tüm deri lezyonlarının %64'ünü oluşturmaktaydı. OK'in farklı hastalık gruplarındaki dağılımı Tablo VI'da verilmiştir.

Tablo VI. Oral Kandidiyazisin Farklı Hastalık Gruplarındaki Dağılımı ve Atak Sayısı

	n*	OK n (%)	Atak Sayısı
AML	74	51 (%69)	77
ALL	23	15 (%65.2)	19
KLL	16	3 (%18.7)	3
KML	18	6 (%33)	8
Lenfoma	18	6 (%33)	7
KHL	2	0 (0)	0
	151	81 (%53.6)	114

n\*: Toplam hasta sayısı, n: Hasta sayısı.

OK'in farklı hasta gruplarındaki dağılımı incelendiğinde AML (%69) ve ALL (%65.2) gruplarında diğer hasta gruplarından anlamlı olarak daha sık, KLL grubunda (%18.7) daha az olduğu saptandı ( $p<0.01$ ). Kalan diğer hasta grupları arasında ise fark bulunamadı.

Yüzondört OK atağından 102'si (%89.4) kemoterapi veya KİT sonrasında ilk bir ay içerisinde ortaya çıktı. Bu dönemdeki atakların 90'ında (%79) hastaların nötrofil sayısı  $500/\text{mm}^3$ 'ün altındaydı. Ayrıca 76 (%66.6) OK atağı sırasında geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı vardı. Direk incelemede oral mukozasında *Candida* saptanan hastaların 79'unda (%69) *Candida albicans*, 15'inde (%13.1) *Candida* spp., 3'ünde (%2.6) her ikisi de üredi. Onyediyedi atakta, direk inceleme sonucu pozitif olmakla birlikte kültür sonuçlarına ait kayıt bulunamadı.

Yedi hastada sistemik antikandidal ilaçlara yanıt vermeyen veya sık tekrarlayan kronik OK tablosu gözlemlendi. Bu hastalardan 3 tanesinde siyah kıllı dil "black hairy tongue" görünümü saptandı.

#### Genital Kandidiyazis

Altı hastada (5 AML, 1ALL), kemoterapi sonrasında nütropenik oldukları dönemde, vajinal kandidiyazis saptandı.

#### Sistemik Kandidiyazise Bağlı Deri Tutulumu

Sadece bir AML hastasında, gelişen deri lezyonunun biyopsi kültüründe *Candida* spp. üredi. Hastanın bronkoalveoler lavajında da aynı etken üredi.

### Yüzeyel Mantar İnfeksiyonları

Yüzeyel mantar infeksiyonu 24 hastada (%15.8) gözlemlendi. Yüzeyel mantar infeksiyonlarının klinik tiplere göre dağılımı Tablo VII'de verilmiştir.

Tablo VII. Hasta Sayısının Yüzeyel Mantar İnfeksiyonlarının Klinik Tiplerine Göre Dağılımı

YMI	n
T. pedis +Onikomikoz	6
T. pedis	3
T. corporis	3
T. inguinalis	4
P. versikolor	6
P. ovale follüküliti	2
	24

YMI: Yüzeyel mantar infeksiyonu klinik tipleri, n: Hasta sayısı.

Yirmibir hastada (%58) yüzeyel mantar infeksiyonlarının kemoterapi ile ilişkisiz olarak, özellikle hematolojik malignitenin tanısından önce başladığı öğrenildi. *Pitirosporum ovale* follükülitinin ise 2 hastada da KİT'nunun birinci haftasında ortaya çıktığı saptandı. Hasta grupları arasında yüzeyel mantar infeksiyonu dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ ).

*P. ovale*'nin neden olduğu 6 *P. versikolor* ve 2 *pitirosporum* follüküliti dışındaki yüzeyel mantar infeksiyonlarının 7'sinde *T. rubrum*,

2'sinde *C. albicans*, birinde *T. mentagrophytes* üredi. Kültürde üreme olmayan 6 hastanın lezyonunda ise direk inceleme ile mantar görüldü.

### Viral İnfeksiyonlar

Ellibir hastada herpes simpleks infeksiyonu (HSİ), 20 hastada herpes zoster infeksiyonu (HZİ) olmak üzere toplam 70 hastada (%46.3) herpes virüs infeksiyonu saptandı. Tablo VIII'de HSİ ve HZİ'lerinin hastalık gruplarına göre dağılımı ve sıklığı verilmektedir.

Tablo VIII. HSİ ve HZİ'lerinin Hastalıklara Göre Dağılımı ve Sıklığı

	AML	ALL	KLL	KML	L	HCL	Toplam
HSİ	23	13	5	7	2	1	51
%	31.5	56.5	31	38.8	11	50	34
HZİ	4	4	4	2	6	0	20
%	2.6	17	25	11	33.3	0	13.2

### Herpes Simpleks İnfeksiyonu

HSİ görülen hastaların 36'sında (%72) ataklar kemoterapi veya KİT'nunu takiben ilk bir ay içerisinde nötrofil sayısının  $<500/\text{mm}^3$  olduğu dönemde ortaya çıktığı görüldü.

Ellibir hastada görülen HSİ 17 hastada sadece dudağa, 31 hastada dudak ve oral mukozaya, 2 hastada genital bölgeye, 1 hastada sırta lokalizeydi. Herpes labialis olan 3 hastada ayrıca lezyonlar yüze de yayılım göstermekteydi. Bir hastada (allogeneik KİT hastası) anal bölgedeki lezyonlara ek olarak generalize veziküler lezyonlar görüldü. Dört hastada (1 genital, 3 labial HSİ) tedaviye rağmen (bir aydan fazla

devam eden) kronik HSI gözlemlendi. HSI'nun farklı hasta gruplarındaki dağılımı incelendiğinde ALL hasta grubunda (%56.5), diğer gruplardan anlamlı olarak fazla olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Kalan diğer hasta grupları arasında ise fark bulunamadı.

#### Herpes Zoster İnfeksiyonu

Yirmi hastada HZI (%13.2) saptandı. Kemoterapi başladıktan sonra HZI gelişen 11 hastadan sadece 2'sinde nötrofil sayısı 500'ün altında bulundu. İki hastada infeksiyon, primer hematolojik hastalığın tanısına öncülük etti. Hastaların 7'sinde (3 ALL, 3 AML, 1 KML) HZI'nun allogeneik KİT'unun 2-6. ayları arasında (median: 6 ay) ortaya çıktığı görüldü. İnfeksiyonun gerilemesi tüm hastalarda yaklaşık bir ay içerisinde oldu, 10 hastada en az 2 ay devam eden orta derecede post-herpetik nevralsi, 4 hastada generalize herpes zoster gelişti.

#### **Bakteriyel İnfeksiyonlar**

Onaltı hastada (%10.5) toplam 20 bakteriyel deri infeksiyonu atağı saptandı. Bu hastalarda görülen değişik infeksiyonların hasta gruplarına göre dağılımı Tablo IX'da verilmiştir.

Tablo IX. Bakteriyel İnfeksiyon Tiplerinin Hasta Gruplarına Göre Dağılımı

	AML	ALL	KLL	KML	Lenfoma	Toplam
Kateter inf	11	1	1			13
Sellülit	1					1
Furonkül	3	1				4
Paronişi	1					1
Apse	1					1
	17	2	1	0	0	20

Yirmi bakteriyel enfeksiyonun %75'inde *S. aureus*, %20'sinde *S. epidermidis*, %5'inde *P. aeruginosa* üredi. Ayrıca 6 hastada kliniği bakteriyel enfeksiyonla uyumlu olan fakat etkenin tespit edilemediği deri lezyonu oluştu (5 selülit, 1 paronişi).

### Parazit İnfeksiyonları

Dört hastada uyuz saptandı. Farklı klinik ön tanımlarla biyopsi alınan bir ALL hastasında histopatolojik olarak uyuz etkeninin saptanması ile Norveç Uyuzu tanısı konuldu. Uyuz tanısı alan hastalardan ikisinde aynı zamanda Pediculosis capitis de saptandı.

### II. İlaç Reaksiyonları

Kırksekiz hastada (%31.8) deride ilaç reaksiyonu (İR) gözlemlendi. Bunların hastalık gruplarına göre dağılımı Tablo X'da verilmiştir. İlaç reaksiyonlarının hastalık gruplarına göre dağılımı incelendiğinde AML hasta grubunda ilaç reaksiyonları (%47.2) diğer gruplara göre ileri derecede anlamlı olarak fazlaydı ( $p < 0.01$ ). AML hasta grubunu, ilaç

reaksiyonlarının %44.4 oranında görüldüğü KML hasta grubu izlemekteydi. Diğer hasta grupları arasında ise anlamlı fark saptanmadı.

Tablo X. İR Görülen Hastaların Hastalık Gruplarına Göre Dağılımı.

	n (%)
<b>AML</b>	35 (%47.2)
<b>KML</b>	8 (%44.4)
<b>ALL</b>	2 (%8.7)
<b>Lenfoma</b>	2 (%11.25)
<b>KLL</b>	1 (%6.25)

n: İlaç reaksiyonu görülen hasta sayısı.

Bu reaksiyonlar klinik veya histopatolojik görünümüne göre sınıflandırıldı. Farklı İR'larının hastalık gruplarına göre dağılımı Tablo XI'de verilmiştir.

Tablo XI. Farklı İlaç Reaksiyonlarının Hastalık Gruplarına Göre Dağılımı

	HP	MD	KAE	ENH	ÜR	BR	AD
AML	19	17	16	2	2		—
ALL	1					1	1
KLL	1						
KML	6	3	1			1	
Lenfoma	2						
<b>Toplam</b>	<b>29</b>	<b>20</b>	<b>17</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

HP: Hiperpigmentasyon, MD: Morbilliform döküntü, KAE:Kemoterapiye bağlı akral eritem, ENH: Ekrin nötrofilik hidradenit, UR: Ürtikeryal reaksiyon, BR: Busulfan reaksiyonu, AD: Akneiform döküntü.



Hastalarda görülen ilaç reaksiyonları sıklıklarına göre incelendiğinde 29 hastada (%19.2) görülen hiperpigmentasyon birinci sırada yer aldı. Yirmi hastada görülen (%13.2) morbiliform ilaç döküntüsü, 17 hastada (%11) görülen kemoterapiye bağlı akral eritem diğer sık rastlanan ilaç reaksiyonlarıydı.

### Hiperpigmentasyon

Kemoterapiye bağlı hiperpigmentasyon hastalarda kemoterapinin ilk haftasıyla 2. ayı arasında ortaya çıktı (Şekil 1). Hiperpigmentasyon görülen hastaların aldığı sitotoksik ilaçlar Tablo XII'de verilmiştir.

Tablo XII. Hiperpigmentasyon Görülen Hastaların Aldığı Sitotoksik İlaçlar.

Sitotoksik İlaçlar	Primer Hematolojik Hastalık	n
Sitarabin+Daunorubisin+ Tioguanin	AML	18
Idarubisin+Sitarabin	AML	1
Siklofosfamid*	AML+KİT	1
Busufan+siklofosfamid	KML+KİT	1
Siklosporin-A	KML+KİT	2
Hidroksiüre	KML	2
Busulfan	KML	1
Siklofosfamid+Vinkristin**	KLL	1
Daunorubisin+Sitarabin+ Etoposid	NHL	1
Siklofosfamid+Daunorubisin+ Vinkristin+Prokarbazin	HL	1

n: Hasta sayısı, \* : Tüm vücut iradyasyonu ile birlikte, \*\* :Prednizolon ile birlikte



Şekil 1. Sitarabin, daunorubisin ve tioguanin tedavisi alan AML hastasında yoğun hiperpigmentasyon.



Şekil 2. AML hastasında morbiliform ilaç döküntüsü.

### **Morbiliform İlaç Döküntüsü**

Morbiliform ilaç döküntüsü (MİD) olan 20 hastadan 16'sında (%13.2) lezyonlar kemoterapi (sitarabin ve antrasiklin türeği; daunorubisin, doksorubisin, idarubisin) sonrasında ortaya çıktı (Şekil 2). Bu hastalar kemoterapi yanısıra birçok farklı ilaç da aldıkları için (geniş spektrumlu antibiyotik, sistemik antifungal, allopurinol, antiemetik, vb.) döküntüden sorumlu olabilecek ilaç kesin olarak belirlenemedi. İlaça bağlı olduğu düşünülen morbiliform döküntüler 2-15 gün içerisinde (median: 7 gün) geriledi.

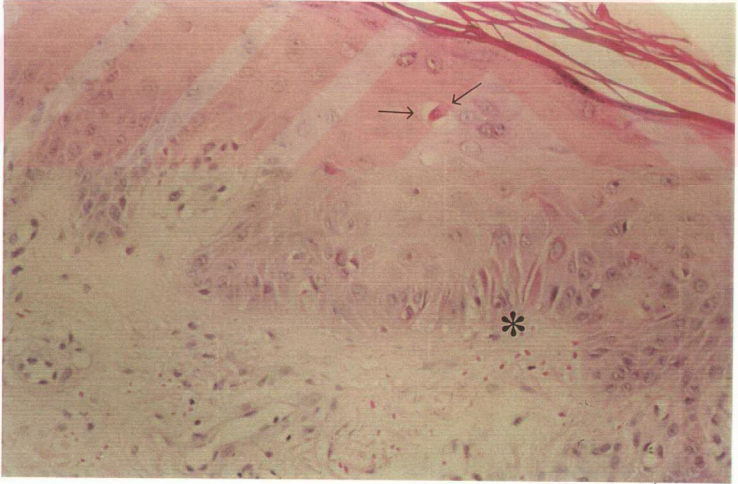
Morbiliform döküntüsü olan 10 hastadan histopatolojik inceleme için biyopsi alındı. Dokularda bazal tabakada vakuollü değişiklik, hafif veya orta derecede yüzeysel perivasküler lenfositik infiltrasyon, eritrosit ekstrasvazasyonu gibi özgün olmayan histopatolojik değişiklikler görüldü.

### **Kemoterapiye Bağlı Akral Eritem (KAE)**

Onyedi (%11) hastada (16 AML, 1 blastik transformasyon gösteren KML) KAE görüldü (Şekil 3). Tüm hastaların tedavi protokolünde sitarabin (16 hastada; 200 mg/m<sup>2</sup>/gün, 1 hastada; 100 mg/m<sup>2</sup>/gün) vardı. Sitarabin 16 hastada daunorubisin ve tioguanin ile, bir hastada ise idarubisin ile kombine edilmişti. KAE'nin kemoterapinin 4-17. günleri arasında (median: 8 gün) ortaya çıktığı görüldü. Üç hastada reaksiyonun 1. haftasında lezyonlarda bül oluşumu görüldü. Oniki hastada akral lezyonlara eşlik eden döküntü vardı. Hastaların klinik özellikleri Tablo XIII'de özetlenmiştir. KAE, sepsis nedeniyle kaybedilen 2 hasta dışında tüm hastalarda iki hafta içerisinde geriledi. Kemoterapisi tekrarlanan 14 hastanın 9'unda KAE'nin de tekrarladığı görüldü. KAE'i olan 10 hastadan



Şekil 3. Sitarabin, daunorubisin ve tioguanin tedavisi alan AML hastasında KAE.



Şekil 4. KAE'de epidermiste nekrotik keratinosit (→), bazal tabakada fokal vakuollü değişiklik (\*), dermiste yüzeysel perivasküler lenfohistiositik infiltrasyon ve eritrosit ekstravazasyonu (H&Ex10).

Tablo XIII. KAE Gelişen Hastaların Klinik Özellikleri

Hasta no/Yaş/ Cinsiyet	KT Kaçınıcı Günü			Yerleşimi	Eşlik Eden Döküntü	Gerileme Süresi			Biyopsi	Total KAE Sayısı
	1.	2.	3.			1.	2.	3.		
1/55/K	7			PP, el sırtı	MD, göz çevresinde ve dudakta eritem ve ödem.	13			—	1
2/39/E	9	7	—	PP	Bacaklarda foliküler papüller.	12	10	—	+	2
3/37/E	6	4	—	Palmar	Karın ve bacaklarda foliküler papüller.	15	12	—	—	2
4/22/K	8	6	—	PP	—	15	14	—	—	2
5/44/E	9	5	—	PP, el sırtı.	Periorbital ödem. Karın ve bacaklarda foliküler papüller.	10	8	—	+	2
6/28/E	11	4	5	PP	—	5	5	3	+	3
7/21/E	7	—	—	Palmar	MD.	3	—	—	—	—
8/35/E	16	15	—	Palmar	—	11	10	—	—	2
9/28/K	5	—	—	Palmar	MD	14	—	—	—	1
10/34/E	14	—	—	Palmar, el sırtı.	Alında eritemli plak.	14	—	—	+	1
11/60/K	8	6	—	PP, el sırtı.	Periorbital eritem ve ödem.	14	14	—	+	2
12/65/K	11	—	—	Palmar	MD	10	—	—	—	1
13/15/K	8	8	—	Palmar	MD	7	7	—	+	2
14/33/K	17	—	—	PP	Bacaklarda foliküler papüller.	4	—	—	+	1
15/34/E	8	6	—	Palmar	MD	10	8	—	+	2
16/30/E	10	—	—	Palmar	—	5	—	—	+	1
17/47/K	11	—	—	Palmar	Kolda annüler plak	—	—	—	+	1

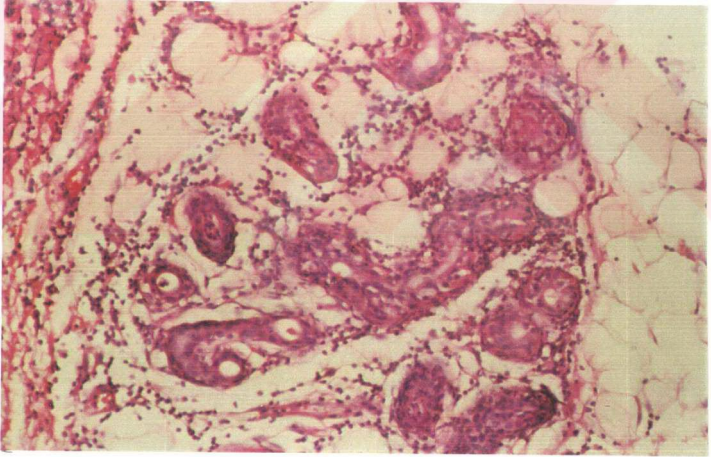
KT: Kemoterapi, PP: Palmoplantar, MD: Morbiliformdöküntü.

\* Bu hastalar belirtilen günde, lezyonlarında tam gerileme olmadan ex oldular

toplam 15 adet (8 adet avuç içi, 7 adet eşlik eden döküntü) deri biyopsisi alındı. Bu biyopsilerde epidermiste nekrotik keratinositler, polarite kaybı, bazal tabakada vakuollü değişiklik, dermiste yüzeysel perivasküler lenfohistiositik infiltrasyon ve eritrosit ekstravazasyonu gibi histopatolojik değişiklikler gözlemlendi (Şekil 4).

### **Ekrin Nötrofilik Hidradenit (ENH)**

Kombine kemoterapi alan (sitarabin, daunorubisin, tioguanin) 2 AML hastasında kemoterapinin 4. ve 12. günlerinde ortaya çıkan lezyonlara klinik ve histopatolojik değerlendirme sonucunda ENH tanısı konuldu. Histopatolojisinde, özellikle ektrin bezler çevresinde, nötrofil infiltrasyonu ve ektrin duktuslarda nekroz görülen lezyonlar, tedavisi olarak 10 gün içerisinde kendiliğinden geriledi (Şekil 5).



Şekil 5. ENH'te ektrin bezlerde nekroz ve çevresinde nötrofil infiltrasyonu (H&Ex10).

### **Busulfan Reaksiyonu**

İki hastada (AML ve KML) allogeneik KİT'nun 3., hazırlama rejiminin 3-4. haftasında intertriginöz alanlara lokalize pigmente ve deskuame lezyonlar gelişti (Şekil 6). Bu lezyonlardan alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesinde epidermiste busulfan reaksiyonu için tanımlanmış dev nükleuslu atipik keratinositler görüldü (Şekil 7). Bu atipik hücrelere nekrotik keratinositler, bazal tabakada vakuollü değişiklik ve yüzeysel perivasküler lenfositik infiltrasyon eşlik etmekteydi. Her iki hastada da lezyonlar 2-3 hafta içerisinde geriledi.

### **Ürtikeryal Reaksiyon**

İki hastada ürtikeryal reaksiyon saptandı. Hastalardan birisinde KİT sonrasında uygulanan gammaglobuline bağlı yaygın ürtikeryal reaksiyon gelişti. Diğer hastada ise (AML) sitarabinin IV olarak verildiği damar üzerinde ürtikeryal plaklar oluştu. Antihistaminik tedavisi altında kemoterapisi devam edilen hastanın lezyonları tekrarlamadı.

### **Steroide Bağlı Akneiform Döküntü**

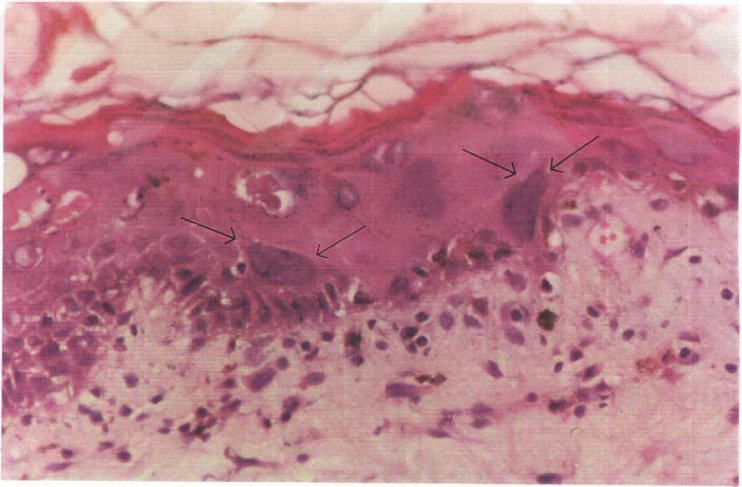
Bir ALL hastasında kemoterapi protokolü içerisindeki steroide bağlı olarak yaygın akneiform döküntü görüldü.

## **III. Reaktif veya Paraneoplastik Dermatolojiler**

Kronik kaşıntı, edinsel iktiyoz, Sweet sendromu, lökositoklastik vaskülit, granüloma annülar, granüloamatöz deri reaksiyonu ve eritema multiforme hastalarda gözlediğimiz reaktif veya paraneoplastik dermatolojilerdir. Bu dermatolojilerin hastalık gruplarına göre dağılımı Tablo XIV'de verilmiştir.



Şekil 6. Busulfan reaksiyonunda hiperpigmente, deskuame lezyonlar.



Şekil 7. Busulfan reaksiyonunda epidermiste dev nükleuslu atipik keratinositler (→) (H&Ex20).



Tablo XIV. Reaktif veya Paraneoplastik Dermatozların Hasta Gruplarındaki Dağılımı.

	Kronik Kaşıntı	Edinsel İktiyoz	SS	LV	GA	Granülomatoz Reaksiyon	Eritema multiforme
AML	6	1	2	2	1		1
ALL	4						
KLL	3				1	1	
KML	3	1					
NHL	3				1		
HL	3	1	1				
HCL	1						
<b>Toplam</b>	<b>23</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

SS: Sweet sendromu, LV: Lökositoklastik vaskülit, GA: Granuloma annulare.

### Kronik Kaşıntı

Reaktif veya paraneoplastik dermatozlar içerisinde en sık rastlanan bulgu olan kronik kaşıntı 26 hastada (%17.3) saptandı. Bu hastaların çoğunda (22 hasta) eşlik eden yaygın vücut kuruluğu da vardı. Ondört hastada kronik kaşıntı kemoterapi, 7 hastada ise KİT (1-2 ay) sonrasında başlamıştı. İki hastada, kaşıntı, primer hematolojik hastalığın tanısından 3 yıl ve 6 ay önce, 3 hastada ise hastalığın tanısıyla aynı zamanda ve tedavi verilmeden önce başlamıştı.

### Edinsel İktiyoz

Kemoterapi almakta olan bir AML hastası, KİT yapılmış bir KML hastası ve terminal dönemdeki bir HL hastasında olmak üzere toplam 3 hastada edinsel iktiyoz tablosu gelişti.

### Sweet Sendromu

Üç hastaya Sweet sendromu (2 AML, 1 HL) tanısı kondu. Hastaların klinik ve histopatolojik özellikleri Tablo XV'de verilmiştir.

Tablo XV. Sweet Sendromlu Hastaların Klinik ve Histopatolojik Özellikleri

No/ Tanı	Yaş/ C	Deri lezyonu	SB	Lab	HP	Seyir
1 AML	28/K	Unilateral periorbital eritem, ödem. Kollarda ve memede çok sayıda ağrılı nodül.	Ateş	Hb:6.7gr/dl BK:500/mm <sup>3</sup> PNL:120/mm <sup>3</sup> Sed:66/sa	Dermisde ödem. Yüzeysel, derin PV ve interstisyel nötrofil infiltr.	Prednizolon 1mg/kg Tekrarlama yok.
2 AML	33/E	Yanakta 6x6cm eritemli plak lezyon.	Yok	Hb:8gr/dl BK:48500/mm <sup>3</sup> Sed:75/sa	Dermisde ödem. Yüzeysel, derin PV ve interstisyel nötrofil infiltr.	Tedavisiz geriledi. Tekrarlama yok.
3 HL	48/E	Avuç içlerinde eritemli plak lezyonlar.	Yok	Hb:11.7gr/dl BK:9500/mm <sup>3</sup> Sed:75/sa	Dermisde ödem. Yüzeysel, derin PV ve interstisyel nötrofil infiltr.	Prednizolon 1mg/kg Tekrarlama yok.

C: Cinsiyet, SB: Sistemik bulgu, Lab: Laboratuvar, HP: Histopatoloji, Hb: Hemogloblin, BK: Beyaz küre, PNL: Polimorf nüveli lökosit, Sed: Eritrosit sedimentasyon hızı, PV: Perivasküler.

Deri lezyonları 1. olguda kemoterapi sırasında, nötropenik dönemde, 2. olguda AML tanısından önce, 3. olguda ise HL tanısından sonra, fakat henüz kemoterapi başlanmadan önce ortaya çıktı. Birinci ve 3. olguda deri lezyonları oral steroid tedavisi ile geriledi. İkinci olguda ise

bir ay süre ile tekrarlayan lezyonlar AML'nin remisyona girmesiyle geriledi.

### **Lökositoklastik vaskülit**

İki hastada izole deri tutulumu gösteren lökositoklastik vaskülit saptandı. Kemoterapi yanısıra geniş spektrumlu antibiyotik, sistemik antifungal ve antitüberküloz tedavi almakta olan bir AML hastasında lezyonlar 10 gün içerisinde tedavisiz geriledi. Miyelodisplastik sendrom nedeniyle "pulse" steroid tedavisi almakta olan diğer hastada ise deri lezyonları kronik ve tekrarlayıcı özellik göstererek hastalığın AML'ye transformasyon gösterdiği dönemde de devam etti. Her iki hastanın ekstremitelere lokalize purpurik papüllerinden alınan biyopsinin histopatolojisinde yüzeysel ve derin perivasküler nötrofillerden zengin hücre infiltrasyonu ve damar duvarlarında nötrofil ve lökositoklazia görüldü.

### **Granüloma Annülaire**

Üç hastada (AML, KLL, NHL) granüloma annülaire gelişti. Bu hastaların klinik ve histopatolojik özellikleri Tablo XVI'da özetlenmiştir.

Tablo XVI. Granüloma Annülar Tanısı Alan Hastaların Klinik ve Histopatolojik Özellikleri

No/ Yaş/C	Pr Hast Süresi	Klinik	Histopatoloji	Tedavi/Seyir
1				
47Y/K	AML 1ay	Kolda eritemli annüler plak	Yüzeysel ve derin perivasküler infiltrasyon. Musin birikimi. Fibroblastik proliferasyon. Lökositoklastik vaskülit.	Biyopsi sonrasında 3. günde spontan geriledi. Tekrarlama yok.
2				
61Y/E	KLL 8ay	Ense, sırt ve el dorsumunda çok sayıda annüler plak	Musin birikimini çevreleyen, ışınal dizilim gösteren lenfositik infiltrasyon	Intralezyonel triamsinolon 8 ay boyunca tekrarladı.
3				
61Y/E	NHL Tanıdan 6 ay önce	El dorsumunda eritemli annüler plaklar	Musin birikimini çevreleyen, ışınal dizilim gösteren lenfositik infiltrasyon	Topikal steroidli pomat ile 3 hafta içinde geriledi. Tekrarlama yok.

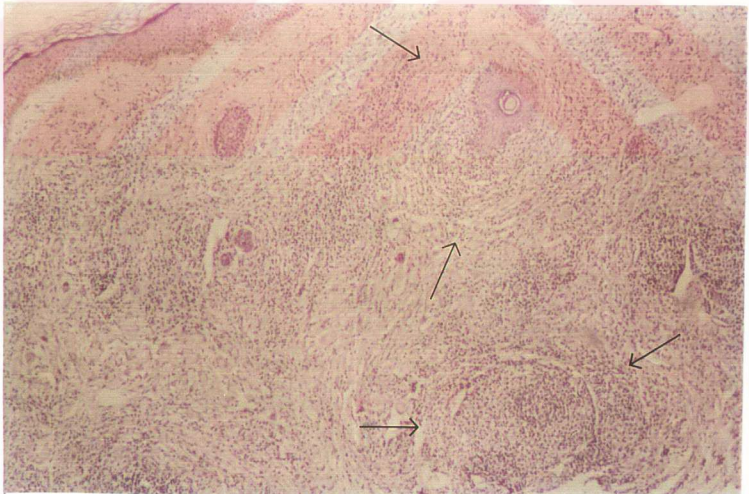
C: Cinsiyet, Y: Yaş, Pr Hast: Primer Hastalık, HP: Histopatoloji.

### Granülatöz Reaksiyon

KLL nedeniyle klorambusil ve sistemik steroid tedavisi alan 54 yaşındaki kadın hastada yaygın herpes zoster infeksiyonunu takiben, gerileyen lezyon alanlarında eritemli papülonodüler döküntü gelişti (Şekil 8). Lezyonların histopatolojik incelemesinde hem sarkoidal hem de tüberküloid tipte granülomlar görüldü. Bu lezyonlar 2 ay içerisinde geriledi (Şekil 9).



Şekil 8. KLL hastasında yaygın herpes zoster lezyonlarının yerinde gelişen granülatöz reaksiyon.



Şekil 9. Yukarıdaki lezyondan alınan biopside görülen granülatöz infiltrasyon (→) (H&Ex4).

### Eritema Multiforme

Bir AML hastasında, allogeneik KİT'nun 23.günü avuç içlerinde, hedef görüntüsünde papüler lezyonlar ortaya çıktı. Tedavisiz 1 hafta içerisinde gerileyen lezyonların histopatolojisinde parakeratoz, epidermiste çok sayıda nekrotik keratinositler, dermoepidermal bileşkeyi örten lenfositik infiltrasyon görüldü.

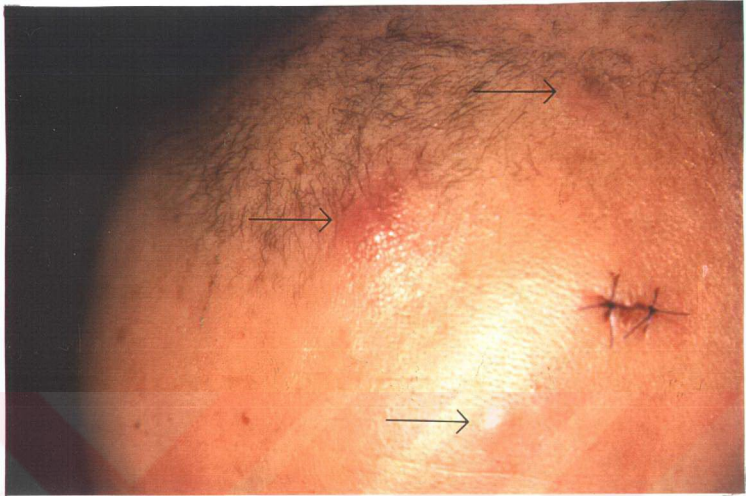
### IV. Spesifik İnfiltrasyonlar

Dört AML hastasında deride histopatolojik olarak doğrulanan lösemik infiltrasyon saptandı (Şekil 10,11). Hastaların deri lezyonlarının görünümü ve seyirleri Tablo XVII'de özetlenmiştir.

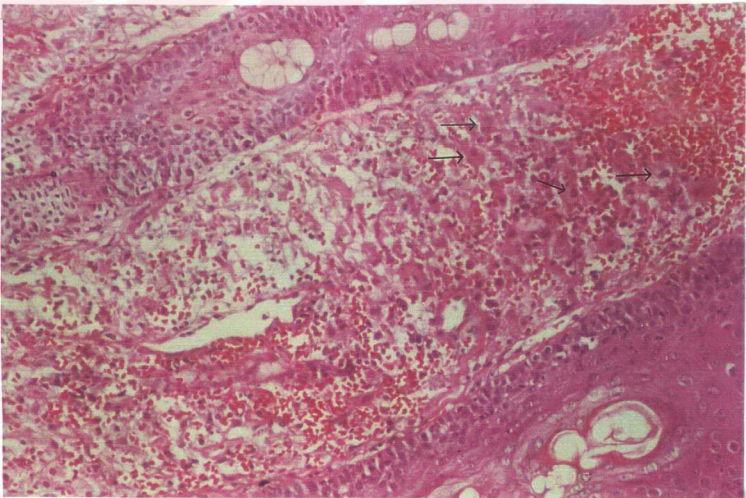
Tablo XVII. Görülen Spesifik İnfiltrasyonların Klinik Özellikleri ve Seyirleri

Hasta No	Klinik	Seyir
1	Kolda 2x2 cm. ülsere plak	Tedaviye dirençli, 15 gün sonra ex.
2	Dudakta 1.5 cm. çaplı ülsere nodül	Tedaviye dirençli, 11 gün sonra ex.
3	Gövdede çok sayıda eritemli papül ve plak lezyon	Kİ remisyondayken deri lezyonları gelişti. Yirmi gün içerisinde Kİ'nde relaps görüldü. Tedaviye dirençli, 1 ay içinde ex.
4	Saçlı deride ve gövdede çok sayıda eritemli papül ve plak	Kİ remisyondayken deri lezyonları gelişti. Bir hafta sonra Kİ'nde relaps görüldü. Tedaviye dirençli, tedavi almakta.

Ayrıca 6 AML hastasında muhtemel gingival infiltrasyona bağlı gingiva hipertrofisi vardı.



Şekil 10. Dört no'lu hastanın lösemik infiltrasyonları (→).



Şekil 11. Lösemik infiltrasyonda dermiste atipik hücreler (→) (H&Ex10).

## V. Diğer Deri Lezyonları

Kontakt dermatit (6 hasta), kan veya kan ürünlerine bağlı akut ürtiker (5 hasta), akne vulgaris (3 hasta), aktinik keratoz (3 hasta), bazal hücreli karsinom (2 hasta), kaposi sarkomu (1 hasta) hasta grubumuzda saptanan diğer deri lezyonlarıydı. Ayrıca 3 KML hastasında eşlik eden Behçet Hastalığı vardı.

## VI. Kesin Tanıya Varılmamış Deri Lezyonları

On lezyonda klinik ve/veya histopatolojik bulgular kesin tanıya varabilmek için yeterli olmadı. Klinik seyri çok hafif ya da gelip geçici olan 3 hastadan biyopsi alınmadı. Biyopsi alınan 7 hastadan 4'ünde ön planda sistemik infeksiyonun deri tutulumu düşünüldü, fakat histopatolojik incelemede basit purpurayla uyumlu minimal değişiklikler (eritrosit ekstrasvazasyonu) veya sitotoksik ilaçların etkisine bağlı olabilecek özgün olmayan değişiklikler görüldü. Bir hastada lezyonu takiben 1 hafta içerisinde ex olduğu için, daha önce biyopsi alınmış fakat bir tanıya varılmamış 2 hastada ise lezyonlar 1 hafta içinde gerilediği için biyopsi tekrarlanamadı.

## KİT SONRASI GÖRÜLEN DERİ LEZYONLARI

Toplam 28 allogeneik, 8 otolog KİT hastasından transplantasyon sonrası deri lezyonu gelişen 27 allogeneik, 7 otolog KİT hastası değerlendirmeye alındı. Bu hastaların primer hematolojik hastalıklarına göre dağılımları Tablo XVIII'de verilmiştir.



Tablo XVIII. KİT Hastalarının Primer Hematolojik Hastalıklarına Göre Dağılımı

	<u>Allogeneik</u>	<u>Otolog</u>
AML	14	1
ALL	5	4
KML	6	
HL		2
PNH*	1	
Aplastik Anemi	1	
<b>Toplam</b>	<b>27</b>	<b>7</b>

\*PNH: Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri.

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri ve aplastik anemisi nedeniyle allogeneik KİT yapılmış ancak hematolojik malignitesi olmayan 2 hasta da bu grupta incelenmiştir.

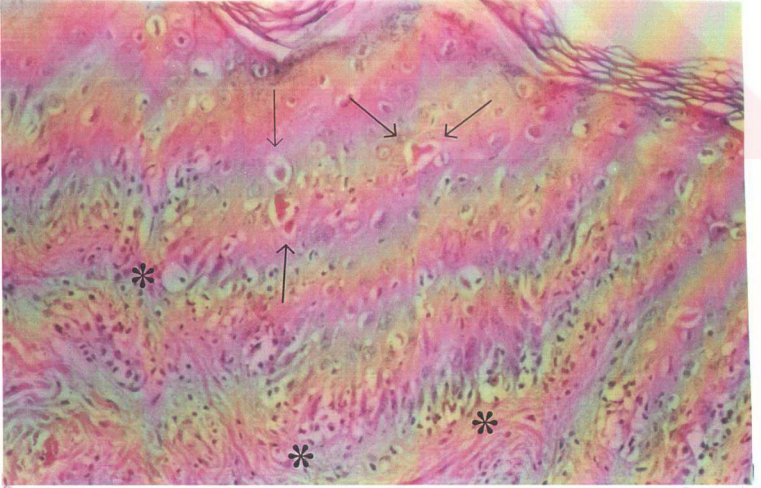
### **Graft Versus Host Hastalığı (GVHH)**

#### Akut GVHH

Allogeneik KİT yapılmış toplam 28 hastadan 15'inde akut GVHH gelişti ve bu hastaların 14'ünde deri tutulumu vardı (Şekil 12). Bir otolog KİT hastasında ise deriye lokalize, hafif GVHH ile, sitotoksik ilaçların neden olduğu deri değişiklikleri arasında kesin ayırım yapılamadı. Akut GVHH gelişen 14 hastanın klinik özellikleri Tablo XIX'da verilmiştir.



Şekil 12. Akut GVHH'na bağlı makülopapüler döküntü.



Şekil 13. Akut GVHH'ında Evre II histopatolojik değişiklikler. Epidermiste nekrotik keratinositler (→), difüz vakuollü değişiklik (\*) (H&Ex20).

Tablo XIX. Akut GVHH Gelişen Hastaların Klinik Özellikleri

No/Y/C	PHH	KİT*	Deri lezyonu	ST	HP	Tedavi	Seyir
1/29/E	AML	7.	Yüz, boyunda eritem. Gövde, ekstremitelerde eritemli folliküler papüller. Avuç içlerinde eritemli papüller.	Diare, kc fonk boz.	Evre II	P Steroid, ATG	39. gün ex. (GVHH)
2/19/K	AML	9.	Yaygın makülopapüller döküntü.	Diare, kc fonk boz.	Ø	M pred (1 mg/kg/gün)	56. gün ex (sepsis)
3/21/E	AML	14.	Avuç içlerinde eritem, hassasiyet.	Kc fonk boz	Evre II	M pred (1 mg/kg/gün)	1.5 yılda ex (GVHH)
4/3/E	AML	5.	Eİ, ayak tabanlarında eritemi takiben göğüs ve üst ekstremitelerde makülopapüller döküntü.	Yok	Evre II	P Steroid	Tam remisyon
5/16/K	AML	15.	Yaygın makülopapüller döküntü. Avuç içi, ayak tabanlarında hassasiyet, eritem.	Diare, kc fonk boz.	Evre III	P Steroid	3. ayda remisyon
6/33/K	KML	20.	İntertriginöz bölgelerde eritem ve deskuamasyon.	Diare, kc fonk boz.	Evre II	P Steroid	Remisyonunda (1 yıl)
7/15/K	KML	20.	Yaygın makülopapüller döküntü.	Kc fonk boz.	Evre II	P Steroid, OKT <sub>3</sub>	Kronik GVHH sepsisten ex
8/16/K	KML	9.	Avuç içleri ve karnıda eritemli maküler döküntü.	Kc fonk boz.	Ø	M pred (1 mg/kg/gün)	Tam remisyon

Tablo XIX. (Devam)

No/Y/C	PHH	KIT*	Deri lezyonu	ST	HP	Tedavi	Seyir
9/34/K	KML	4.	Yaygın makülopapüler döküntü. Avuç içi, ayak tabanında eritem.	Kc fonk boz.	Evre II	P Steroid	2. ayda ex (akut GVHH)
38.			Gövde ve ekstremitelerde tek, tek eritemli papüller.				
10/18/K	ALL	14.	Yaygın kaşıntı.	Yok.	Ø	M pred (1 mg/kg/gün)	Tam remisyon
22.			Yaygın makülopapüler döküntü. Avuç içlerinde eritem.				
11/27/K	ALL	8.	Yüz, göğüsde maküler döküntü.	Diare, kc fonk boz, kr akc hast.	Ø	P Steroid	38. gün ex (GVHH)
37.			Eritrodermi.				
12/22/K	ALL	14.	Avuç içlerinde ve kaçada eritemli maküler döküntü.	Kc fonk boz.	Evre II	M pred (2 mg/kg/gün)	Kronik GVHH, tam remisyon.
13/23/K	PNH	12.	Boyun, göğüs, avuç içinde eritemli makülopapüler döküntü.	Kc fonk boz.	Evre II	M pred (2 mg/kg/gün) P Steroid + ATG	2. ayda ex (akut GVHH)
14/22/E	AA	8.	Yaygın makülopapüler döküntü.	Diare	Ø	MTX + M pred (1 mg/kg/gün) P Steroid	Tam remisyon:
11.			Eritrodermi.				

Y: Yaş, C: Cinsiyet, KIT\*: KIT'in kaçıncı gündü başladığı, PHH: Primer hematolojik hastalık, ST: Sistemik tutulum, HP: Histopatolojik inceleme, P: Steroid: Pulse steroid, ATG: Antitümör globulin, Ø: Histopatolojik inceleme yapılmadı, M Pred: Metil prednizolon, MTX: Metotreksat.

Akut GVHH'na bağlı deri tutulumu olan 14 hastada deri lezyonlarının KİT'nun 4. günü ile 20. günü arasında (median: 10.5 gün) ortaya çıktığı görüldü. Bu hastalardan 12'sinde deri dışında, karaciğer fonksiyon bozukluğu, diare gibi diğer sistem tutulumları vardı. Altı hastada deri lezyonları diğer sistemik bulgulara öncülük etmekteydi. Dokuz hastada avuç içlerinde ve/veya ayak tabanlarında hassas eritem vardı. Bu hastalardan birinde sadece avuç içi lezyonları karaciğer fonksiyon bozukluğuna eşlik etmekteydi. Hastalardan birinde intertriginöz alanlara lokalize eritem ve deskuamasyon görüldü. Akut GVHH gelişen 15 hastadan 6'sı (%40) ilk iki ay içinde GVHH veya ilişkili komplikasyonlar (sepsis) nedeniyle ex oldu. İki aydan fazla yaşayan 9 hastanın 3'ünde ise kronik GVHH görüldü. Sekiz hastadan histopatolojik inceleme için biyopsi alındı. Hastaların deri biyopsilerinin histopatolojik evreleri Tablo XIX'da verilmiştir (şekil 13).

#### Kronik GVHH

Üç hastada kronik GVHH ile uyumlu deri lezyonları görüldü. Bu hastaların klinik ve histopatolojik zellikleri Tablo XX'de özetlenmiştir.

Tablo XX. Kronik GVHH Hastalarının Klinik ve Histopatolojik Özellikleri.

N/Y/ C	PHH	KİT	Klinik Özellikler	SB	Histopatoloji	Ted/Seyir
1/21/ E	AML	6. ay	Yüzde, el sırtlarında, gövdede hiperpigm. Her iki bacak üst kısımlarında hiper-hipopigmentasyon, skleroz, deskuamasyon (sklerodermoid GVHH).	kr diare, kr akc hast., TTP	Pigment inkontinansı, yüzeysel perivasküler lenfositik infiltrasyon, üst dermisre hafif fibrozis.	Pulse Steroid, siklosporin A. KİT 1.5 yılda ex (TTP).
2/27/ K	ALL	7. ay	Yüzde ödem, periorbital ve kol iç kısımlarında morumsu eritemli papüller ( likenoid GVHH).	Yok	Epidermiste NK, fokal vakuollü değişiklik. Yoğun periadneksial miks tipte hücre infiltrasyonu	M Prednizolon (1mg/kg/gün) Tam remisyon.
3/15/ K	KML	3. ay	Sırtta, avuç içlerinde, ayak tabanlarında eritemli papüller ( likenoid GVHH).	kr diare, kc fonk boz.	Epidermiste NK, spongiozis, pigment inkontinansı, diffüz vakuollü değişiklik, yüzeysel perivasküler lenfositik infiltrasyon.	Pulse Steroid KİT 7. ay ex (sepsis).

N: No, Y: Yaş, C: Cinsiyet, PHH: Primer hematolojik hastalık, KİT: KİT'nun kaçınıcı ayı ortaya çıktığı, TTP: Trombotik trombositopenik purpura NK: Nekrotik keratinoz, M: Metil.

Kronik GVHH gelişen 3 hastada da öncülük eden akut GVHH vardı. Hastaların 2'sinde akut GVHH deri bulguları geriledikten sonra kronik GVHH ortaya çıktı. Üçüncü hastada ise akut GVHH bulguları tedaviye yanıt vermeyerek kronik forma dönüştü. Lezyonları tümüyle gerileyen 2. olgu dışındaki 2 hasta KİT'nun 7. ve 18. ayında "ex" oldu.

### KİT Sonrası Görülen İnfeksiyonlar

KİT sonrası hastalarda görülen deri veya mukoza infeksiyonları Tablo XXI'de özetlenmiştir.

Tablo XXI. KİT Sonrası Hastalarda Görülen Deri veya Mukoza İnfeksiyonları.

KİT	OK	HSİ	HZİ	Bakteriyel	Y. Mantar inf.
	n (%)	n (%)	n (%)	İnf.	n (%)
Allogeneik	11 (%39)	9 (%32)	7 (%25)	—	2 (%7.14)
Otolog	3 (%37.5)	3 (%37.5)	—	—	3 (%37.5)
Toplam	14 (%38.8)	12 (%33)	7 (%19.4)	—	5 (%13.8)

n: Hasta sayısı, OK: Oral kandidiyazis, HSI: Herpes simpleks infeksiyonu, HZI: Herpes zoster infeksiyonu, Y: Yüzeysel.

KİT sonrası hastalarda görülen deri ve mukoza infeksiyonlarının sıklığı KİT yapılmayan hasta grubu ile karşılaştırıldığında bakteriyel deri infeksiyonları dışında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bakteriyel deri infeksiyonları KİT yapılmayan hasta grubunda %10.5 oranında saptanırken KİT grubunda hiç gözlenmedi ve dolayısıyla iki grup arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ).

### KİT Sonrasında Görülen İlaç Reaksiyonları

Allogeneik KİT yapılan 6 hastada, otolog KİT yapılan bir hastada ilaç reaksiyonu görüldü. Beş hastada hazırlama rejimine (siklofosfamid ve/veya busulfan) ve GVHH profilaksisi için verilen siklosporin-A'ya bağlı olduğu düşünülen hiperpigmentasyon vardı. Busulfan reaksiyonu tanısı alan 2 hastada yaygın hiperpigmentasyona intertriginöz alanlara lokalize pigmentasyon ve deskuamasyon eşlik etmekteydi. Siklosporin-A alan 3 hastada ise hiperpigmentasyon ve kıllanma artışı birlikte görüldü. Siklosporin-A ve metotreksat yanısıra birçok ilaç almakta olan (trimetoprim-sulfametoksazol, amikasin, seftazidim, siprofloksazin, vb) bir AML hastasında KİT'nun 35. günü 1 hafta devam eden morbiliform döküntü gelişti.

## ORAL MUKOZA LEZYONLARI

Yüzellibir hastada toplam 216 adet oral lezyon gelişmiş olup bu lezyonların 114'ü (%53) oral kandidiyazis, 56'sı (%26) HSl tanısı aldı. Otuzdokuz hastada görülen kalan 46 (%21) oral lezyonun (%21) ise kemoterapiye bağlı olduğu düşünöldü veya kesin tanıya varılamadı. Bu lezyonların klinik görüntüsü oral mukozada tek veya çok sayıda aftöz ülserasyonlar, mukozada eritem ve/veya erozyon ve mantar izole edilemeyen beyaz plaklar şeklindeydi. Kemoterapiye bağlı olduğu düşünölen veya kesin tanı konulamayan oral mukoza lezyonlarının klinik görüntülerine göre hasta grubundaki dağılımı Tablo XXII'de verilmiştir. Bu lezyonların 42'si (%91) kemoterapi veya KİT'nun 1-20. günleri arasında, nötropenik dönemde ortaya çıktı. Bir hastada (AML) kemoterapi sonrasında siyah kıllı dil görüntüsü ortaya çıktı ve tekrarlanan incelemelerle lezyondan *Candida* izole edilemedi.



Tablo XXII. Kemoterapiye Bağlı Olduğu Düşünülen veya Kesin Tanı Konulamayan Oral Lezyonların Klinik Görünümlerine Göre Hasta Gruplarındaki Dağılımı.

	AML	ALL	KLL	KML	Lenfoma	Toplam atak sayısı
<b>Aftöz Ülser</b>	16	5		1	1	22
<b>Eritem ve/veya erozyon</b>						
Fokal	4	1				5
Diffüz	5	2		1	1	9
<b>Beyaz plak</b>	5	1		1		7
<b>"Black hairy tongue"</b>	1					1
<b>Oral liken planus</b>	1					1
<b>Toplam oral mukaza lezyonu sayısı</b>	32	9	0	3	2	46

## HİSTOPATOLOJİK İNCELEMENİN GENEL DEĞERLENDİRMESİ

Toplam 59 hastadan 76 adet deri biyopsisi alındı. Klinik ayırıcı tanıda, sistemik infeksiyonun sekonder deri bulgusu düşünülen 31 doku örneğinden sadece birinde (%3.2) özel boyalarla mantar elemanları saptandı. Yetmişaltı adet deri biyopsisinin klinik tanılarıyla histopatolojik tanıları arasındaki uyum değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar Tablo XXIII'de özetlenmiştir.

Tablo XXIII. Histopatolojik İnceleme ile Klinik Ön Tanı Arasındaki Uyum.

	n (%)
I. Klinik ön tanıları ile histopatolojik tanı uyumlu	57 (75)
II. Klinik ön tanıları histopatolojik tanı ile uyumsuz, fakat histopatolojik inceleme tanı koydurucu	10 (11.8)
III. Klinik ve histopatolojik bulgular tanı koydurucu değil	9* (11.9)

n: Biyopsi sayısı,

\*İki lezyonun 2. biyopsilerinin histopatolojik incelemesiyle tanıya varıldı.

Klinik ön tanılarıyla histopatolojik tanıları farklı olan lezyonlar Tablo XXIV'de özetlenmiştir.

Tablo XXV. Histopatolojik İnceleme ile Klinik Ön Tanıdan Farklı Tanıya Varılan Lezyonlar

Klinik Ön Tanılar	Histopatolojik İnceleme Sonucu Varılan Tanı
1 Pitriasis rosea, psoriasis, transient akantolitik dermatoz	Uyuz
2 Septik vaskülit/nodüler vaskülit	İlaç reaksiyonu
3 Böcek ısırığı reaksiyonu	Lösemik infiltrasyon
4 Lenfoma infiltrasyonu	Kaposi sarkomu
5 Lökositoklastik vaskülit	Folikülit
6 Lökositoklastik vaskülit	İlaç reaksiyonu
7 Lökositoklastik vaskülit	İlaç reaksiyonu
8 Lökositoklastik vaskülit	İlaç reaksiyonu
9 Lökositoklastik vaskülit, septik vaskülit	İlaç reaksiyonu
10 Lösemik infiltrasyon	Granülomatöz reaksiyon

Dokuz lezyonda (%11.8) ise histopatolojik inceleme tanı koydurucu olmadı. Bu lezyonlardan ikisinden tekrar biyopsi alınarak tanıya varıldı (akut GVHH, kronik GVHH). İki lezyondan hastalar "ex" olduğu için, kalan 5 lezyondan ise 1 hafta içerisinde geriledikleri için tekrar biyopsi alınamadı.

Sonuç olarak 69 deri biyopsisinde (%90.7) histopatolojik inceleme ile tanıya gidilirken, 7 (%9.2) biyopside histopatolojik incelemenin tanıya katkısı olamadı.

## TARTIŞMA

Hematolojik malignitesi olan hastalarda hastalıklarının seyri boyunca birçok farklı deri lezyonu ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalarda baskılanmış immünite nedeniyle deri lezyonlarının beklenenden farklı görüntüde olabilmesi ve birbirlerine benzer klinik ve histopatolojik morfoloji gösterebilmeleri tanı koymayı güçleştiren önemli faktörlerdir. Deri lezyonları nedeniyle sıklıkla dermatoloji konsültasyonu istenen bu hastalara hızlı ve doğru tanı konulmasında dermatologlara önemli bir görev düşmektedir. Bunu sağlamak için bilgi birikimi, deneyim, titiz bir izlem ve multidisipliner yaklaşım anlayışı gerekmektedir.

Hematolojik malignitesi olan hastalar yeni tedavi yaklaşımları ile daha etkin tedavi edilebilmektedir. Yaşam süreleri artan bu hastalarda birçok yeni, ilginç deri lezyonları bildirilmektedir. Daha önce saprofit olduğu bildirilen etkenlere bağlı atipik infeksiyonlar ve yeni ilaç reaksiyonları tipleri tanımlanmaktadır. Bu konuda tek tek olgu sunumları veya belirli etyolojilere bağlı lezyonları inceleyen çalışmalar olmakla birlikte bu hastalarda görülen tüm deri lezyonlarını ve seyirlerini inceleyen geniş çalışmalar yetersiz görünmektedir. Hematolojik malignitesi olan hastalardaki tüm deri ve mukoza lezyonlarını incelediğimiz bu çalışmanın sıklıkla tanı koymada güçlük çektiğimiz deri lezyonlarına uygun yaklaşım için kaynak oluşturacağını düşünüyoruz.

Hematolojik malignitesi olan hastalarda oluşan deri lezyonları primer hematolojik malignitenin deriyi infiltrate etmesine bağlı spesifik deri lezyonları olabileceği gibi spesifik olmayan deri lezyonları da olabilir<sup>1-7</sup>. Seyrek görülen spesifik deri lezyonlarının histopatolojik incelemesinde malign hücrelerin görülmesi, tanının kolaylıkla konulmasını sağlar<sup>1,3,5</sup>. Ancak daha sık görülen infeksiyonlar, ilaç reaksiyonları, reaktif veya paraneoplastik dermatozlar ve KİT yapılan hastalarda görülebilen GVHH gibi klinik tablolar ise çok farklı nedenlerden kaynaklanır ve tanıda zaman zaman güçlük yaratırlar.

### İnfeksiyonlara Bağlı Deri Lezyonları

Hematolojik malignitesi olan hastalarda infeksiyonlar önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir<sup>57-62</sup>. Hastalardaki immünsupresyon, inflamasyon yanıtını baskılayarak infeksiyon bulgularını maskeleyerek, tanıyı güçleştirmektedir<sup>57,58,63</sup>. Bu nedenle bu hastalardaki deri bulgularına infeksiyon şüphesiyle yaklaşmak ve basit gibi görünen bu deri lezyonlarının ağır bir sistemik infeksiyonun habercisi olabileceğini akıldan çıkarmamak gerekmektedir<sup>57,58,63</sup>.

Hematolojik malignite hastalarında infeksiyonlar akciğerden sonra en sık oral kavite ve deride görülmektedir<sup>62</sup>. Hasta grubumuzda 125 (%83.3) hastada saptanan deri veya oral mukoza infeksiyonunun en sık rastlanan deri lezyonu nedeni olduğu görüldü. Etken açısından ise, sıklık sırasına göre incelediğimizde, toplam 151 lösemi ve lenfoma hastasından 95'inde (%63) mantar infeksiyonu, 70'inde (%46) viral infeksiyon, 20'sinde (%13.2) bakteriyel infeksiyon, 4'ünde (%2.6) paraziter infeksiyon saptadık.

Hematolojik malignitesi olan hastalarda fırsatçı mantar infeksiyonları sık olarak bildirilmekte ve **kandidiyazis** bunların başında gelmektedir<sup>57-63,65-67</sup>. Hasta grubumuzda da toplam 81 hastada (%53.6) görülen oral kandidiyazis en sık rastlanan infeksiyon tipi idi.

Nötropeni oral kandidiyazis (OK) için en önemli predispozan faktör olarak kabul edilmektedir<sup>57,58,61,62,67,69</sup>. Hastalarda, özellikle nötropeni süresiyle doğru orantılı olarak OK sıklığı artış göstermektedir<sup>57,58,62,69</sup>. Ayrıca bu hastalarda sık olarak kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler, kateterizasyon ve kemoterapinin neden olduğu mukozit de OK gelişimine katkıda bulunmaktadır<sup>57,58,60,65,67</sup>. OK sıklığı 13 gün süre ile nötrofil sayısı <1000 olan akut lösemi hastalarının bulunduğu bir çalışmada %84 olarak bildirilmiştir<sup>58</sup>. Hastalarımızda görülen toplam 114 OK atağında 97'si (%85) nötropenik dönemde ortaya çıktı. Ayrıca 76 (%66) atak sırasında OK için bir başka predispozan faktör olan antibiyotik kullanımı da vardı<sup>57,58,60,65,67</sup>. Yedi hastada tedaviye yanıt vermeyen veya sık tekrarlayan kronik OK görüldü.

Hematolojik malignite hastalarında ortaya çıkan OK'lerin büyük çoğunluğunda etken *C.albicans*'dir<sup>56,68,70,71</sup>. *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. rugosa* ve *C. krusei* bu hastalarda isole edilen diğer *Candida* tipleridir<sup>58,68,70,71</sup>. İmmünsüpresif hastalarda, özellikle OK'e yönelik profilaktik sistemik antifungal tedavi alanlarda, seyrek görülen, tedaviye dirençli *Candida* tipleri infeksiyon etkeni olabilmektedir<sup>58,70,71</sup>. Hasta grubumuzda görülen OK ataklarının %69'unda *C. albicans*, %13.2'sinde *Candida* spp., %3'ünde ise her ikisi birlikte üredi. *C. albicans* dışındaki *Candida* suşlarına bağlı OK ataklarının hepsinde tiplendirme

uygulanamadı. Onyedinci atakta direkt inceleme sonucu pozitif olmakla birlikte kültür sonuçlarına ait kayıt bulunamadı.

Hasta grubumuzda, OK'in farklı hasta gruplarındaki dağılımı incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark saptandı ( $p < 0.01$ ). Bu fark, OK'in AML ve ALL hasta gruplarında sırasıyla %69 ve % 65.2 gibi yüksek oranlarda, KLL hasta grubunda ise akut lösemili hasta gruplarına göre düşük oranda (%18.7) görülmesinden kaynaklanıyordu.

*Candida* aynı zamanda nötropenik hastalarda en sık sistemik yayılım gösteren mantar tipidir<sup>57-64,65-67,69</sup>. Lösemi hastalarında %8-29, KİT hastalarında ise %10-40 arasında sistemik enfeksiyona neden olduğu bildirilmektedir<sup>69</sup>. Bir çalışmada en sık *C. tropicalis* tipi ile sistemik enfeksiyonun deri tutulumu bildirilmiştir<sup>58</sup>. Kan kültüründe *Candida*'nın düşük oranda üreyebilmesi (%25-50) veya geçici fungemiye bağlı olarak sistemik enfeksiyon olmaksızın da üreyebilmesi tanıda büyük güçlük yaratmakta ve mortaliteyi (%71-74) yükseltmektedir<sup>58,62,65,66,69</sup>. Sistemik kandidiyazisin %10-13'ünde ikincil deri tutulumu görülmektedir<sup>57,58,60,65,66</sup>. Bizim hasta grubumuzda sadece 1 AML hastasında sistemik kandidiyazise bağlı deri tutulumu saptanabildi. Bu 17 yaşındaki erkek hastada, kemoterapinin 28. gününde sağ bacakta yerleşim gösteren 2 adet purpurik papülonodül görüldü. Aynı zamanda geniş spektrumlu antibiyotiklere yanıt vermeyen ateş ve öksürüğü olan hastanın deri lezyonlarından sistemik enfeksiyonun deri bulgusu, nodüler vaskülit, ENH ve lösemik infiltrasyon ön tanılarıyla biyopsi alındı. Histopatolojik inceleme sonucunda vaskülitli pannikülit yanısıra perivasküler yerleşim gösteren mantar hifleri görüldü. Mikrobiyolojiye gönderilen diğer biyopsi

örneğinde *Candida* spp. üredi. Yapılan tetkiklerinde akciğer ve dalakta kandidiyazis odakları saptanan hastaya sistemik antifungal tedavi başlandı. Tedaviye yanıt veren ve remisyonunda olan hasta halen takip edilmektedir.

Akut lösemisi olan ve hayatta iken fungal infeksiyon saptanamamış ex olan 64 hastanın 18'inin otopsisinde sistemik mantar infeksiyonu saptandığı bildirilmiştir<sup>62</sup>. Benzer şekilde 3 allogeneik KİT hastamızın otopsisinde sistemik kandidiyazis saptandı. Bu hastaların deri lezyonu yoktu. Hematolojik malignitesi olan hastalarımızdan sadece KİT grubuna otopsi uygulanmaktadır. Bu nedenle, sistemik kandidiyazis saptadığımız 1 hastanın gerçek oranı yansıtmadığı düşünülebilir.

Sağlıklı kişilerde sık olarak rastlanan **yüzeysel mantar infeksiyonları**, immünsupresif kişilerde tedaviye dirençli, yaygın infeksiyonlara neden olabilmektedir<sup>57,58,60,75</sup>. Hasta grubumuzda 24 hastada (%15.8) yüzeysel mantar infeksiyonu saptandı. Sağlıklı toplumdan çok farklı görünmeyen bu oran hasta grupları arasında da anlamlı fark göstermiyordu ( $p>0.05$ )<sup>134</sup>. Bu hastaların %58'inde mantar infeksiyonunun kemoterapi veya KİT ile ilişkisiz olarak, özellikle hematolojik malignitenin tanısından önce başladığı öğrenildi. Tinea korporis (3 hasta) ve pitiriyazis versikolorun (6 hasta) hastalarda yaygın deri lezyonlarına neden olduğu görüldü. İki hastada saptanan pitirosporum folliküliti hariç, diğer yüzeysel mantar infeksiyonları tipik klinik morfoloji göstermeleri ve direk incelemede mantar elemanlarının görülmesi nedeniyle tanı açısından problem yaratmadı. Azalmış immünite ve deri florasının antibiyotikler tarafından baskılanması kıl folliküllerinde safrofit olarak bulunan *Pityrosporum ovale*'nin çoğalmasına ve follikülite neden



olmaktadır<sup>57,58,60,75</sup>. Folliküler tipte GVHH, sistemik infeksiyonun deri lezyonları, viral ve ilaç döküntülerine benzerlik gösterebilen bu lezyonlarda, direk inceleme ile mantar elemanları her zaman görülemeyebilir. Bu nedenle tanısı bazı durumlarda güç olabilir. Pitirosporum folliküliti saptadığımız 2 hastada da lezyonlar otolog KİT'nun 1. haftasında, üst ekstremitte ve gövde yerleşimli çok sayıda eritemli papül ve püstül olarak ortaya çıktı. Hastalardan birinde direk mikroskopik incelemede *P. ovale*'nin saptanması ile tanı konuldu. Direk incelemesi negatif olan hastada ise lezyonun histopatolojik incelemesinde mantar elemanlarının saptanmasıyla tanı konuldu.

Herpes virüs infeksiyonları hematolojik malignitesi olan hastalarda bozulmuş hücrel immün yanıtla doğru orantılı olarak sık rastlanan önemli bir problemdir<sup>1,4,57,63</sup>. Herpes infeksiyonlarını, hasta grubumuzda %46 oranında gördük. İmmünsupresif hastalarda **herpes simpleks infeksiyonu** (HSİ) sıklığının sağlıklı toplumdan farksız olduğu raporlanmıştır<sup>59,61,62</sup>. Ancak önceden HSİ geçirmiş hastalarda kemoterapi ve KİT sonrasında yüksek oranda reaktivasyon ortaya çıkmaktadır.<sup>57,58,61,62,77</sup> Serolojisi pozitif olan hastaların %70'inde KİT sonrasında reaktivasyon bildirilmiştir<sup>62,135</sup>. Farklı bir çalışmada, akut lösemili hastaların %25'inde HSİ saptanmıştır<sup>62</sup>. Sağlıklı bireylerin %25-40'ını etkileyen herpes labialis, hasta grubumuzda toplam 47 hastada (%31) saptandı ve OK'den sonra en sık rastlanan infeksiyon tipi idi<sup>136</sup>. HSİ, bu hastalarda sağlıklı bireylerden farklı olarak kronik ülserasyonlara, yaygın lezyonlara, hatta ciddi sistemik infeksiyon tablosuna yol açabilmektedir<sup>58,61,62,67</sup>. Herpes labialis olan 47 hastamızdan 30'unda (%63.8), ağız içinde de veziküler lezyonlar vardı. Bu hastaların lezyonları yaygın ve şiddetliydi. Dört hastada lezyonlar sistemik asiklovir tedavisine

rağmen 1 aydan fazla süreyle kronik ülserasyonlar (3 labial, 1 genital HSi) şeklinde devam etti.

HSi'nun farklı hasta grupları arasındaki dağılımı incelendiğinde ALL (%56.5) grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak sık olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Diğer gruplar arasında ise fark bulunamadı. ALL grubundaki fark, gruptaki hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği gibi, primer hastalığa veya bu hastalarda uygulanan idame tedavisinin hücrel immüniteyi belirgin olarak baskılamasına da bağlı olabilir.

Geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalarda **herpes zoster infeksiyonunun** (HZİ) en sık HL hasta grubunda (%10-42) görüldüğü bildirilmektedir<sup>4,5,58,59,62</sup>. HL'ya bağlı olarak hastalarda hem primer hem de sekonder hücrel immün yanıt belirgin şekilde baskılanmaktadır<sup>58,62</sup>. Ayrıca uygulanan kemoterapi ve radyoterapiler de bu hastalardaki immün bozukluğu arttırmaktadır<sup>58,62</sup>. HZİ benzer şekilde hücrel immünite bozukluğunun ön planda olduğu NHL ve KLL'de de artmış sıklıkta bildirilmektedir<sup>58,59,62</sup>. Hasta grubumuzda, 20 hastada (%13.2) saptanan HZİ'nun farklı hasta gruplarındaki dağılımı değerlendirildiğinde, lenfoma grubunda bu infeksiyonun diğer gruplardan anlamlı olarak daha sık görüldüğü saptandı ( $p<0.05$ ). KLL grubu (%25) ve allogeneik KİT yapılmış hastalar (%25) HZİ'nunu sık olarak saptadığımız diğer hasta gruplarıydı.

İmmüsupressif hastalarda, HZİ daha ağır seyir gösterebilmekte, lezyonlarda nekroz, skar oluşumu, yaygınlaşma, post-herpetik nevralji sağlıklı bireylerden daha sık olarak bildirilmektedir<sup>58-62</sup>. Hasta grubumuzda, 10 hastada, en az 2 ay devam eden post-herpetik nevralji %50, 4 hastada (%20) yaygın herpes zoster, 2 hastada (%10) skar

oluşumu, 1 hastada (%5) ise generalize lezyonların gerilemesini takiben granülomatöz infiltrasyon saptandı.

**Bakteriyel deri infeksiyonları**, hematolojik malignitesi olan hastalarda, özellikle nütropenik dönemde siktir<sup>57-63</sup>. Hasta grubumuzda 16 hastada (%10.5) 20 adet bakteriyel deri infeksiyonu saptandı. Bu hastaların %81'ini (13 hasta) AML hasta grubu oluşturmakla birlikte, gruplar arasında bakteriyel infeksiyon sıklığı açısından fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

İmmünsupressif hastalardaki deri infeksiyonları *S. aureus* ve *S. epidermidis* gibi gram (+) bakteriler ve özellikle *P. aeruginosa* gibi gram (-) bakterilere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır<sup>58,60,61</sup>. Hasta grubumuzda da benzer şekilde bakteriyel infeksiyonların %75'inde *S. aureus*, %20'sinde *S. epidermidis*, %5'inde ise *P. aeruginosa* üredi. Etkeni tespit etmenin güç olduğu selülit, paronişi gibi infeksiyonları olan 6 hastada klinik ön tanıya göre tedaviye başlandı. Ancak bu hastalar, mikrobiyolojik yöntemlerle infeksiyon etkenleri gösterilemediği için bakteriyel infeksiyon grubuna alınmadı. Apsesi olan bir olguda ise muhtemelen antibiyotik kullanımına bağlı olarak etken gösterilemedi.

Hastalarımızda görülen en sık bakteriyel deri infeksiyonu tipi katater infeksiyonuydu (%65). Ayrıca 4 hastada furonkülozis ve birer hastada selülit, paronişi ve apse görüldü. İmmünsupressif hastalarda katater veya lokalize deri infeksiyonları yaygın ve ciddi sistemik infeksiyon için giriş kapısı olabilmektedir<sup>57,58,61</sup>. Hasta grubumuzda saptanan 20 bakteriyel infeksiyondan 9'unun seyri sırasında (8 AML, 1 ALL) deri infeksiyonunda üreyen bakterinin kan kültüründe de ürediği ve

hastalarda sistemik infeksiyon tablosuna neden olduğu görüldü. Bu nedenle, bu hastalarda deri infeksiyonlarının titiz bir şekilde izlenmesi ve katater bölgesinin günlük kontrolü gerekmektedir.

Hematolojik malignite hastalarında uyuz, bozulmuş immün yanıtı bağlı olarak farklı klinik bulgular gösterebilmektedir<sup>58,83,85</sup>. Bu hastalarda sağlıklı kişilerden farklı olarak yaygın hiperkeratotik plaklara neden olabilen **Norveç uyuzu**, psoriasis, allerjik egzema gibi yanlış tanımlanabilmektedir<sup>58,83-85</sup>. Bazı hastalarda ise uyuzun en çarpıcı bulgusu olan kaşıntı görülmediği için tanı koymak zorlaşmaktadır<sup>84-85</sup>. Uyuz infeksiyonu saptadığımız 4 hastada da kemoterapi sonrasında ortaya çıkan deri lezyonları yaygın ve şiddetliydi. İki hastada kaşıntı ön planda değildi. Bu hastalardan bir tanesinin yaygın hiperkeratotik papül ve plak lezyonları için klinikte pitriasis rosea, psoriasis, transient akantolitik dermatoz düşünüldü. Lezyondan alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde uyuz etkeninin görülmesiyle hastaya tanı konuldu. İmmünsupressif hastalarda görülebilen Norveç uyuzu, bazı hastalarda tanı koyması zor olan atipik bir tablo çizebilmekte ve tanı geciktikçe yakın temasta bulunan sağlık personeline bulaşma riski artmaktadır<sup>58,83-85</sup>.

### İlaç Reaksiyonları

Hematolojik malignitesi nedeni ile tedavi almakta olan hastalarda ilaç reaksiyonları sık olarak görülmektedir<sup>86-89</sup>. Birçok farklı ilacı aynı anda alan bu hastalarda, genellikle özgün olmayan klinik ve histopatolojik özellikler gösteren ilaç reaksiyonlarının hangi ilaca bağlı olduğunu kesin olarak bulmak zordur veya olanaksızdır<sup>86-89</sup>.

Kirksekiz hastada (%31.8) saptadığımız ilaç reaksiyonu, infeksiyonlardan sonra en sık görülen deri lezyonu nedeniydi. Bu ilaç reaksiyonlarının tiplerine göre sıklıkları incelendiğinde 29 hastada (%19.2) görülen hiperpigmentasyon en sık rastlanan reaksiyon tipi idi.

**Hiperpigmentasyon** saptanan 29 hastanın 18'ini (%62) AML, 1'ini lenfoma nedeniyle sitarabin, daunorubisin tedavisi almakta olan hastalar oluşturdu. Bir başka AML hastasında ise sitarabin, idarubisin ile kombine edilmişti. Bu hastaların kullandığı ilaçlardan daunorubisinin deride pigmentasyona neden olduğu bilinmektedir<sup>90</sup>. İdarubisin ise yapı olarak daunorubisine benzerlik gösteren antrasiklin türevi bir ilaçtır<sup>137</sup>. Bu ilacın her ne kadar pigmentasyona neden olan ilaçlar arasında adı geçmese de daunorubisine yapısal benzerliği nedeniyle bu hastalardaki hiperpigmentasyondan sorumlu tutulabilir. Ayrıca kombine tedavide yer alan diğer sitotoksik ilaçlar da (sitarabin) hiperpigmentasyona katkıda bulunmuş olabilir. Hiperpigmentasyon görülen diğer 9 hasta ise siklofosamid, busulfan, siklosporin-A, hidroksiüre gibi sitotoksik ilaçlar ile tedavi edilmekteydi. Hastalarda hiperpigmentasyon, kemoterapinin 1. haftasıyla 2. ayı arasında belirginleşti. Bu sürenin, aralıklı yüksek doz kombine kemoterapi protokollerinde daha kısa (1-3 hafta), düşük doz sürekli tedavilerde ise daha uzun (>2 ay) olduğu gözlemlendi.

Bazı hastalarda deri inflamasyonunun hiperpigmentasyona öncülük ettiği bildirilmektedir<sup>86,87</sup>. Bizim hiperpigmentasyon saptadığımız 28 hastanın 9'unda öncülük eden eritemli döküntü olduğu ve pigmentasyonun bu alanlarda daha belirgin olmakla birlikte yaygın olduğu görüldü. Sekiz hastada, yaygın hiperpigmentasyona, özellikle yanaklarda lokalize melazma benzeri pigmentasyon artışı da eşlik

etmekteydi. İnfüzyon yapılan damarlar üzerine lokalize pigmentasyon IV bleomisin ve 5-fluorourasil tedavisine bağlı olarak bildirilmiştir<sup>86,87</sup>. Bu durumun esmer tenli hastalarda subklinik flebite bağlı olabileceği ileri sürülmektedir<sup>86,87</sup>. Yaygın hiperpigmentasyonu olan hastalardan birinde sitarabin ve daunorubisin tedavisine bağlı olarak benzer şekilde ilacın uygulandığı ven boyunca belirgin hiperpigmentasyon saptadık. Düşük doz sürekli tedavi (oral hidroksiüre veya busulfan) alan 4 hasta dışındaki hastalarda hiperpigmentasyon her kemoterapi seansından sonra artış gösterip bir sonraki kemoterapiye kadar yavaş olarak geriledi. Sürekli kemoterapi alan hastalarda ise hiperpigmentasyon değişmeden devam etti.

Birçok farklı ilaç yanısıra viral, bakteriyel veya fungal infeksiyonlar ve GVHH morbiliform deri döküntüsüne neden olabilmektedir<sup>67-61,86,87,98,112-115</sup>. Ayrıca kemoterapi sonrasında hastanın nötrofillerinin kanda belirmesi sırasında ortaya çıkan lenfosit "recovery" reaksiyonu bir başka morbiliform döküntü nedenidir<sup>98</sup>. Bu nedenle morbiliform döküntüsü olan hastaları değerlendirirken benzer döküntüye neden olabilecek diğer hastalıkların da ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir. Bazı hastalarda klinik ve histopatolojik bulgular bu ayırımı yapmaya yeterli olamamaktadır<sup>57,80,98,113</sup>. Bu durumda hastanın seyrinin izlenmesi tanıya yardımcı olabilir. Hasta grubumuzda 20 hastada (%13.2) **morbiliform ilaç döküntüsü** saptandı. Bu hastaların 16'sında (AML) lezyonlar kemoterapinin (sitarabin ve antrasiklin türevleri) 4-20. günleri arasında ortaya çıktı. Bu hastalar kemoterapi yanısıra birçok farklı ilaç aldıkları için döküntüden sorumlu olabilecek ilaç kesin olarak belirlenemedi.

Morbiliform döküntüsü olan 10 hastamızdan histopatolojik inceleme için biyopsi alındı. Tüm doku örneklerinden alınan çok sayıdaki kesitlerde, uygulanan özel boyalarla, infeksiyöz bir etkene rastlanmadı. Doku örneklerinde saptadığımız, bazal tabakada vakuollü değişiklik, yüzeysel perivasküler lenfositik infiltrasyon, eritrosit ekstravazasyonu gibi özgün olmayan histopatolojik değişiklikler, sistemik viral, bakteriyel ve mantar infeksiyonlarının deri döküntülerinde, GVHH'da, radyoterapiye bağlı olarak, hatta kemoterapi alan hastaların normal derilerinde de görülebilmektedir<sup>57,58,113-115,119-123</sup>. Bu nedenle hem klinik hem de histopatolojik bulguları özgün olmayan morbiliform döküntüler kesin tanı koyması çok güç olan deri lezyonlarından biridir.

**Kemoterapiye bağlı akral eritem (KAE)** klinik görünümü özgün bir reaksiyondur<sup>92-101</sup>. Sıklığı farklı çalışmalarda %6-42 arasında bildirilen KAE<sup>92-99</sup>, bizim hasta grubumuzda 17 hastada (%11.2) gözlemlendi. Sitarabin KAE'e en sık neden olan ilaçlardan biridir<sup>92-99</sup>. Benzer şekilde, bizim KAE saptadığımız hastaların (16 AML, 1 KML blastik transformasyon) hepsinin tedavi protokolünde sitarabin vardı. Bu ilaç 16 hastada daunorubisin, 1 hastada ise idarubisin ile kombine edilmişti. Yüksek doz kemoterapinin 4-23. günlerinde ortaya çıktığı raporlanan bu reaksiyon bizim hastalarımızda da benzer şekilde kemoterapinin 4-17. günlerinde (median:8) ortaya çıktı<sup>92-99</sup>. KAE saptadığımız tüm hastalarda, yaygın veya yama şeklinde palmar eritem ve ödem vardı. El sırtı (4 hasta), ayak tabanı (7 hasta) tutulan diğer alanlardı. Tüm hastalarda lezyonlar gerilerken görülen deskuamasyonun yanısıra, 3 hastada reaksiyonun 1. haftasında şiddetli büll oluşumu saptandı. Genel durumu kötü olan hastalarda KAE lezyonlarının da şiddetli olduğu görüldü.

KAE'i olan bazı hastalarda, akral lezyonlara gövde ve ekstremitelere lokalize hafif eritem veya morbiliform döküntünün eşlik edebileceği bildirilmektedir<sup>92,97,99</sup>. Hastalarımızın 12'sinde (%70.5) akral lezyonlara morbiliform döküntü, eritemli folliküler döküntü, periorbital eritem ve ödem ve eritemli plak lezyon gibi farklı döküntüler eşlik etmekteydi. Reaksiyonun 13. ve 14. günü ex olan 2 hasta hariç tüm hastalarda lezyonlar 2 hafta içerisinde geriledi. Ex olan 2 hastada ise lezyonların şiddetli olduğu ve yeterli gerileme göstermediği saptandı. Tekrar kemoterapi verilen 14 hastanın 9'unda KAE tekrarladı. Tekrarlarda lezyonların daha erken ortaya çıktığı, daha hafif olduğu ve kısa sürede gerilediği görüldü. Bu konudaki yayınlarda böyle bir bilgiye rastlanmadı<sup>92-100</sup>. Akral veya eşlik eden döküntüden alınan biyopsilerin çoğunda nekrotik keratinositler, bazal tabakada vakuollü değişiklik, yüzeysel perivasküler lenfositik infiltrasyon gibi özgün olmayan değişiklikler saptandı.

KAE'in hem klinik hem de histopatolojik özellikleri akut GVHH'na benzerlik gösterebilmektedir<sup>92,98-100</sup>. Bizim KAE saptadığımız hastaların hiç birine KİT uygulanmamıştı. Ayrıca bu hastalara verilen tüm kan ürünleri irradiye edilmişti. Bu nedenle, bu hastalarda akut GVHH ayırıcı tanıya alınmadı. KAE, KİT yapılan hastalarda hazırlama veya profilaksi rejimlerindeki sitotoksik ilaçlara bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir<sup>92,98-100</sup>. Bu durumda kendiliğinden gerileyen KAE'in, tedavi edilmediğinde fatal seyredebilen akut GVHH'dan ayırımı gerekmektedir<sup>92,98-100</sup>. Akut GVHH'da avuç içi tutulumu sık rastlanan bir bulgudur<sup>99,100,113</sup>. Lezyonlar KAE'in şiddetli, keskin sınırlı, eritemli, ödemli plaklarından farklı olarak eritemli maküler veya papüler döküntü şeklindedir<sup>99,113</sup>. Ayrıca akut GVHH'da özellikle yüz ve gövde yerleşimli döküntü olması, sıklıkla



karaciğer fonksiyon bozukluğu ve diare gibi diğer sistemik bulguların deri lezyonlarına eşlik etmesi tanı için ipucu olabilmektedir<sup>92,98-100,113-115,118</sup>. Fakat bazı durumlarda bu iki hastalığı, özellikle erken dönemlerinde ayırmak mümkün olmayabilir<sup>92,99,100</sup>. Akut GVHH tedavi edilmediğinde ilerleyici seyir gösterirken, KAE kendiliğinden iyileşme gösteren bir reaksiyondur<sup>92-101</sup>. Bu nedenle alınacak seri deri biyopsileri tanıya yardımcı olabilir<sup>99,119,138</sup>. Hafif veya geçici GVHH ise bu genellemenin dışında tutulmalıdır<sup>99,76,138</sup>.

KAE tedavi gerekmeden kendiliğinden gerilediğinden, hastalıkları nedeniyle endişeli olan bu hastalara reaksiyon hakkında bilgi vererek hastayı rahatlatmak uygun bir yaklaşım olacaktır. Ayrıca bu reaksiyonun tanınması, özellikle KİT yapılan hastalarda GVHH'dan ayırtedilebilmesi açısından önemlidir.

**Ekrin nötrofilik hidradenit**, kemoterapinin sitotoksik etkisine bağlı olarak geliştiği düşünülen, özgün histopatolojik özellikleri olan nadir bir reaksiyondur<sup>98,102-105</sup>. ENH, 1 hastamızda aksilla yerleşimli çok sayıda eritemli papülonodül, diğer hastamızda ise ön kola yerleşim gösteren nodüler lezyonlar şeklinde ortaya çıktı. Her iki hastanın lezyonlarının histopatolojisinde de ekrin bezler çevresinde nötrofil infiltrasyonu ve ekrin bezlerin duktuslarında nekroz gibi ENH için özgün olan histopatolojik değişiklikler görüldü<sup>98,102-105</sup>. Özel boyalar uygulanarak infeksiyöz etkenler açısından incelenen kesitlerde herhangi bir patojen tespit edilemedi. Bu hastalarda, lezyonlar 2 hafta içerisinde tedavisiz olarak geriledi.

Yüksek doz busulfan alan hastalarda, deri, mesane, gastrointestinal sistem, bronş ve uterus gibi organları döşeyen epitelde

dev nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı, büyük, atipik keratinositler tanımlanmıştır<sup>98,108-111</sup>. Bir çalışmada, KİT hazırlığı için bu ilacı alan 13 hastanın 12'sinde deride bu reaksiyon bildirilmiştir<sup>98</sup>. Benzer şekilde KİT hazırlığı için busulfan alan 2 hastamızda (ALL, KML) **busulfan reaksiyonu** saptadık. Deri lezyonları pigmentasyon bırakan eritem ve deskuamasyon şeklindeydi. Bu lezyonlardan alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesinde epidermiste, busulfan etkisine bağlı olarak tanımlanan dev nükleuslu, atipik hücreler görüldü.

Hiperpigmentasyon, yorgunluk, diare ve kilo kaybıyla karakterize Addison hastalığı benzeri tablo, busulfanın bilinen bir başka yan etkisidir<sup>86,87</sup>. Addison benzeri sendromu olan hastaların bir kısmında bronş, uterus ve böbrek gibi organların epitel hücrelerinde atipi değişiklikleri saptanmakla birlikte derilerinde benzer histopatolojik değişiklikler olup olmadığı yayınlarda incelenmemiştir<sup>109-111</sup>. Ayrıca hastalarda bu anormal epitelyal hücrelerin ne kadar süre gözlemlendiği ve bu değişikliklerin uzun süre hayatta kalabilen hastalarda prekanseröz olup olmadığı bilinmemektedir<sup>110</sup>. Bu nedenle busulfanın deriye uzun süreli etkilerini klinik ve histopatolojik olarak inceleyen ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca busulfan alan hastaların hem sürüntü tetkiklerinde hem de farklı dokularının histopatolojik incelenmesinde görülebilecek anormal epitelyal hücrelerin kanser olarak yorumlanmaması için bu reaksiyonun tanınması ve patoloğun bilgilendirilmesi önemlidir.

Kemoterapi ilaçlarına karşı yaygın ve lokalize ürtikeryal reaksiyonlar nadir olarak bildirilmektedir<sup>86-89</sup>. Hasta grubumuzda 1 hastada lokalize, 1 hastada yaygın ürtikeryal reaksiyon saptandı. Yaygın reaksiyon görülen hastada, lezyonlar allogeneik KİT sonrası uygulanan

gamaglobuline bağlı olarak ortaya ıktı. Diğer hastada (AML) ise sitarabinin verildiği damar boyunca ürtikeryal plak lezyonlar gelişti.

G-CSF tedavisi sırasında enjeksiyon bölgesine lokalize veya yaygın ürtikeryal, maküler, makülopapüler, püstüler deri döküntüleri tanımlanmıştır. Hasta grubumuzda 1 AML hastasında G-CSF tedavisinin 1. haftasında enjeksiyon yerindeki eritemli yama lezyona eşlik eden yaygın eritemli makülopapüler döküntü gelişti. Döküntüden alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde spongiozis, fokal vakuollü değişiklik, yüzeyel ve derin perivasküler lenfositik infiltrasyon görüldü. Kemoterapi alan veya KİT yapılmış ntrogenik hastalarda artan sıklıkla kullanılan G-CSF, bu hastalarda gelişen farklı döküntülerde hatırlanması gereken etkenlerden birisidir.

İlaç reaksiyonlarının hasta grupları arasındaki dağılımı incelendiğinde AML grubunda ilaç reaksiyonu sıklığının diğer gruplara göre fazla olduğu saptandı ( $p < 0.01$ , ileri derecede anlamlı fark). KML grubu ise ilaç reaksiyonlarının 2. sıklıkta görüldüğü gruptu. Diğer hasta grupları arasında ise anlamlı fark yoktu. İlaç reaksiyonlarını sık olarak saptadığımız AML hasta grubu sitarabin ve antrasiklin türevlerinden oluşan kombine kemoterapi protokolü ile tedavi edilmektedir. Bu kemoterapi protokolündeki sitarabin kullanılan total doz ile doğru orantılı olarak %27-67 gibi yüksek oranda deri lezyonuna neden olabilmektedir<sup>139</sup>. KAE ve ENH gibi bazı özel reaksiyonlar da en sık bu ilaca bağlı raporlanmaktadır. Bazı yayınlarda sitarabine bağlı deri döküntülerinin sistemik steroid tedavisi ile engellenebileceği belirtilmektedir<sup>90,94</sup>. Bu sitotoksik ilaç AML dışındaki hematolojik malignitesi olan hastaların tedavi protokollerinde de vardır<sup>137</sup>. Fakat bu

protokollerde genellikle daha düşük total dozda ve/ veya sistemik sistemik steroid ile kombine edilerek uygulanmaktadır. Sonuç olarak AML hastalarında ilaç reaksiyonlarını sık olarak saptamamızda bu protokolün önemli bir rolü olabilir. Ayrıca hem kemoterapi ilaçlarının hem de bu hastalarda kullanılan çok sayıdaki farklı ilacın bu reaksiyonlarda additif etkileri de olabilir.

### Reaktif ve Paraneoplastik Dermatozlar

**Paraneoplastik kaşıntı** başta HL olmak üzere hematolojik malignitesi olan hastalarda sık rastlanan bir bulgudur<sup>5,15,43,44</sup>. Hasta grubumuzda 26 hastada (%17.3) saptanan kronik kaşıntı, en sık rastlanan paraneoplastik bulguydu ve en sık lenfoma grubunda (%33) saptandı. Bu hastalarda primer hematolojik maligniteye veya uygulanan kemoterapilere bağlı ortaya çıkabilen deri kuruluğu kaşıntıyı arttıran önemli bir etkidir<sup>4,40</sup>. Kronik kaşıntı saptadığımız hastaların %84'ünde aynı zamanda deri kuruluğu vardı. Genellikle ilerlemiş hastalığın bulgusu olarak ortaya çıkan kronik kaşıntı<sup>15</sup> hastalarımızın %80.7'sinde kemoterapi veya KİT sonrasında ortaya çıktı. Diğer hastalarda ise primer hematolojik hastalığın tanısına öncülük etti (%7.7) veya hastalıkla aynı zamanda ortaya çıktı (%11.5).

Hematolojik malignitesi olan hastalarda görülebilen bir başka paraneoplastik dermatoz olan **edinsel iktiyoz**, 3 hastamızda saptandı<sup>1,14,21,40</sup>. Bu hastalarda, yaygın ve şiddetli deskuamasyona, nemlendirici ve antihistaminiklere yanıt vermeyen kronik kaşıntı da eşlik etmekteydi.

Paraneoplastik **Sweet sendromu (SS)** olgularının %85'inden fazlasını hematolojik malignitesi, özellikle AML'si olan hastalar oluşturmaktadır<sup>18,23-27</sup>. Bu hastalarda lezyonlar, öncülük eden üst solunum yolu infeksiyonu olmaksızın ortaya çıkabilmekte, bül oluşumu, ülserasyon gibi atipik morfoloji gösterebilmektedir<sup>20,28-30</sup>. Hasta grubumuzda 3 hastada Sweet sendromu saptandı. Nötrofilik bir dermatoz olan Sweet sendromu, nötropenik dönemde oldukça seyrek olarak bildirilmektedir<sup>140</sup>. Hastalarımızdan birinde, Sweet sendromu, AML için uygulanan kemoterapi sonrasında, nötropenik dönemde ortaya çıktı.

**Vaskülit**, hematolojik malignitelere eşlik edebilen bir başka reaktif bulgudur<sup>15,35,36</sup>. Kutanöz lökositoklastik vaskülit (LV), bu hastalarda en sık bildirilen vaskülit tipidir<sup>15,35,36</sup>. Benzer şekilde, iki AML hastamızda, sadece deriye lokalize LV saptandı. Bu hastalarda LV, primer hematolojik hastalığa bağlı ortaya çıkabileceği gibi eşlik eden infeksiyonlara veya kullanılan çok sayıda ilaca da bağlı olabilmektedir<sup>4,35,37</sup>. LV saptadığımız hastalardan birisi kemoterapi yanısıra muhtemel infeksiyonlara yönelik bir çok ilaç kullanmaktaydı. Bu hastanın lezyonları 10 gün içerisinde tedavisiz olarak geriledi ve tekrarlamadı. Miyelodisplastik sendrom nedeniyle "pulse" steroid tedavisi almakta olan diğer hastada ise deri lezyonları kronik ve tekrarlayıcı özellik gösterdi, ve hastalığın AML'ye transformasyon gösterdiği dönemde de devam etti.

**Granüloma annularenin** seyrek olarak HL, NHL ve KLL gibi lenfoproliferatif hastalıklarla birlikteliği bildirilmektedir<sup>51-55</sup>. Bu birlikteliğin rastlantısal mı olduğu yoksa lenfoid malignite ile ilişkili bir granüloamatöz yanıt mı olduğu çok iyi bilinmemektedir<sup>51</sup>. Hasta grubumuzda 3 hastada (1NHL, 1KLL, 1AML) granüloma annulare saptandı. KLL'si olan hastada,

granüloma annülar, primer hematolojik hastalığın tanısından 8 ay sonra ortaya çıktı ve 8 ay süreyle devam etti. NHL hastasında ise granüloma annülar, primer hastalığın tanısına 6 ay öncesinden öncülük etti. Granüloma annülar saptanan AML hastasında ise lezyonlar kemoterapinin (sitarabin, daunorubisin, tioguanin) 11. gününde avuç içindeki KAE lezyonları ile birlikte ortaya çıktı ve 3 gün içerisinde kendiliğinden geriledi.

Lenfoma, KLL gibi lenfoproliferatif hastalıklarla birlikteliği tanımlanan granüloma annülarinin AML gibi diğer lösemi tipleriyle ilişkisi çok iyi bilinmemektedir. Bu nedenle AML hastamızda saptanan granüloma annülarinin kemoterapiye, primer hastalığa bağlı veya rastlantısal olarak gelişmiş olabileceği düşünöldü.

Herpes zoster skarları üzerinde, granüloma annülar, sarkoidal, tüberküloid tipte granülom ve granüloamatöz vaskülit gibi farklı **granüloamatöz reaksiyonlar** bildirilmiştir<sup>141-145</sup>. Bu bildirilen hastaların bir kısmında da KLL veya lenfoma gibi lenfoproliferatif hastalıklar vardır<sup>141-145</sup>. Yapılan farklı çalışmalarda, PCR ile, bu lezyonlarda herpes zoster genomuna rastlanmamıştır<sup>141,145</sup>. Bu nedenle, bu reaksiyonun etyopatogenezinde, lezyonlarda virüsün devam etmesinden çok, skar dokusunda virüsün etkisiyle oluşan antijenik yapılara karşı gelişen geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olabileceği düşünölmektedir<sup>144,145</sup>. Benzer şekilde hasta grubumuzda, klorambusil ve oral steroid tedavisi almakta olan bir KLL hastasında, generalize herpes zoster infeksiyonunu takiben skar alanlarına lokalize, eritemli papülonodüler döküntü gelişti. Lezyondan alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde ise hem tüberküloid hem de sarkoidal tipte granüloamlar saptandı. Lezyonları 2 ay

içerisinde, yavaş bir şekilde gerileyen hastanın tüberküloz ve sarkoidoza yönelik incelemelerinde, bu hastalıkları destekleyen herhangi bir bulgu saptanmadı.

### Spesifik İnfiltrasyonlar

Klinikte sıklıkla eritemli papüler, nodüler veya plak lezyon şeklinde ortaya çıkan lösemik infiltrasyon en sık AML'de bildirilmektedir (%10)<sup>1-7,10,11</sup>. Hasta grubumuzda 4 AML (%5) hastasında lösemik infiltrasyon saptandı. Hastalarda lezyonlar soliter ülsere nodül veya plak (2 hasta) veya çok sayıda eritemli papül ve plak şeklindeydi. Bu hastalardan birinin çok sayıda eritemli papüler lezyonu için klinikte ön planda böcek ısırığı reaksiyonu düşünüldü. Alınan biyopsinin histopatolojik incelemesi tanı koydurucu oldu. Klinik görüntüleri her zaman tanı koydurucu olmayan bu lezyonlarda histopatolojik inceleme ile zaman kaybedilmeden tanı konulması önem taşımaktadır. Çünkü, bu hastalarda, lösemik infiltrasyon kan veya Kİ'deki transformasyona öncülük edebilmekte ve genellikle kötü prognostik bir bulgu olarak kabul edilmektedir<sup>6,7,10-13</sup>. Benzer şekilde lösemik infiltrasyon saptadığımız 4 hastada, löseminin erken relaps gösterdiğini ve tedaviye dirençli olduğunu saptadık.

### Diğer Deri Lezyonları

Kontakt dermatit, akut ürtiker, akne vulgaris, aktinik keratoz basal hücreli karsinom ve kaposi sarkomu hasta grubumuzda saptadığımız diğer deri lezyonlarıydı. Ayrıca 3 hastada ek olarak Behçet Hastalığı tablosu gözlemlendi.

**Kaposi sarkomu**, çok sayıda kemoterapi almış terminal dönemdeki bir NHL hastasında saptandı. Klinik ön tanıda öncelikle

lenfoma infiltrasyonu düşündüğümüz göğüs duvarına yerleşim gösteren plak lezyondan alınan deri biyopsinin histopatolojik incelemesi ile Kaposi sarkomu tanısı alan hasta, tedaviye dirençli primer hemotolojik malignitesi nedeni ile kısa süre içinde ex oldu.

**Behçet Hastalığı (BH)** bulguları saptanan 3 KML hastasından 2 tanesi interferon- $\alpha$ (IFN) tedavisi almaktaydı. Japonya'dan bildirilen ve IFN tedavisi alan bir KML hastasında da benzer şekilde BH bulguları ortaya çıkmıştır<sup>146</sup>. Çalışmalarda, IFN'nun BH'daki sitokin profiline benzer şekilde bazı sitokinlerin salınmasını arttırdığı gösterilmiştir<sup>147-149</sup>. Hastalarımızda gözlenen BH tablosu raslantısal olabileceği gibi IFN'nun sitokinler veya KML klonuna etkisi sonucu da gelişmiş olabilir.

#### KİT Sonrasında Görülen Deri Lezyonları

KİT'nun en önemli komplikasyonlarından biri olan GVHH'nı ve bu hastalarda KİT sonrası görülen diğer lezyonların sıklığının KİT yapılmamış hasta grubundan farklı olup olmadığını saptayabilmek için KİT sonrasında görülen deri lezyonlarını ayrı bir başlıkta tekrar gözden geçirdik.

**Akut GVHH'nın** HLA uyumlu allogeneik vericiden yapılan KİT'unda görülme oranı %20-50 arasında değişmektedir<sup>81,113-115,118-120</sup>. Hasta grubumuzda, toplam 28 allogeneik KİT hastasından 15'inde (%53) akut GVHH saptanmıştır. KİT'nun 10-40. günleri arasında bildirilen akut GVHH, hasta grubumuzda, KİT'nun 4-20. günlerinde (median: 10.5 gün) ortaya çıktı.



GVHH'nın deri döküntüsü klinik olarak ilaç döküntüsüne, viral döküntülere, sistemik infeksiyonların deri lezyonlarına benzerlik göstermektedir<sup>99,100,113,119</sup>. Bu durumda karaciğer fonksiyon bozukluğu, diare gibi diğer sistem bulgularının deri lezyonlarına eşlik etmesi tanıya yardımcı olmaktadır<sup>92,99,113</sup>. Hasta grubumuzda akut GVHH saptanan 15 hastanın 14'ünde deri tutulumu vardı. Bu deri tutulumu olan hastaların 12'sinde GVHH'nın diğer sistemik bulguları deri lezyonlarına eşlik etmekteydi.

Akut GVHH'da sık rastlanan bir deri bulgusu olan avuç içi ve ayak tabanlarındaki hassas eritemin KİT öncesi hazırlama rejimindeki sitotoksik ilaçlara bağlı gelişebilen KAE'den ayrılması gerekmektedir<sup>92,98-100</sup>. Hasta grubumuzda KİT sonrasında KAE saptamadık.

Akut GVHH gelişen hastaların %45'i GVHH veya ilişkili komplikasyonlardan ex olmaktadır<sup>81,113,127,128</sup>. GVHH saptadığımız hastalardan 6'sı (%40) ilk 2 ay içerisinde ex oldu. İki aydan fazla yaşayan 9 hastadan 3'ünde ise kronik GVHH gelişti.

Otolog KİT sonrasında %7 oranında bildirilen akut GVHH daha çok deriye lokalizedir ve kısa süreli olup kendiliğinden iyileşme eğilimindedir<sup>81,113,114,121,122</sup>. Otolog KİT uygulanan 8 hastadan 1'inde transplantasyonun 3. haftasında baş, gövde ve üst ekstremitelerde intertriginöz alanlarda folliküler ve diffüz pigmentasyon, deskuamasyon ve ayrıca avuç içlerinde eritemli maküler döküntü saptandı. GVHH'nı destekleyen herhangi bir sistemik bulgusu olmayan hastanın lezyonlarından alınan biyopside busulfan reaksiyonuna ek olarak, Evre II GVHH'nın histopatolojik bulguları vardı. Bu hastada gözlenen klinik ve

histopatolojik değişikliklerin sitotoksik ilaçlara mı yoksa GVHH'na mı bağlı olduğu konusunda kesin karara varılmadı.

Kutanöz GVHH'da görülen histopatolojik değişiklikler de lezyonların kliniği gibi özgün değildir. Benzer değişiklikler kemoterapiye veya radyoterapiye bağlı olarak hastaların lezyonlu veya lezyonsuz derilerinde de görülebilmektedir<sup>99,100,113,119,138,150-156</sup>. Ayrıca döküntünün ilk 24 saatinde histopatolojik değişiklikler tanı için yeterli olmayabilir<sup>154</sup>. Özellikle kemoradyoterapinin deri üzerine etkilerinin devam ettiği transplantın ilk 2-4 haftasındaki döküntüleri değerlendirirken seri biyopsiler alınması önerilmektedir<sup>119,138</sup>. Böylece kemoradyoterapiye bağlı değişiklikler azalırken GVHH'nın etkilerinin artması beklenmektedir<sup>119,138</sup>. Ayrıca GVHH'nın tanısını kesinleştirebilecek immünhistokimyasal çalışmalar üzerinde durulmaktadır. Epidermiste ve dermisdeki hücre infiltrasyonunun tipini ve sitokinleri inceleyen bu çalışmaların sonuçları çelişkili ve henüz GVHH için kesin tanı koydurucu olmasa da gelecek için umut verici görünmektedir<sup>120,138,150,156</sup>.

Hasta grubumuzda akut GVHH'na bağlı deri lezyonu olan 8 hastadan biyopsi alındı. Yedi dokuda Evre II, 1 dokuda ise Evre III GVHH ile uyumlu histopatolojik değişiklikler saptandı. Bu değişiklikler hastaların klinik bulgularıyla birlikte değerlendirilerek hastalara GVHH tanısı konuldu.

KİT'nundan 2-15 ay sonra ortaya çıkabilen **kronik GVHH** hastaların %25-45'inde bildirilmektedir<sup>113,126-129</sup>. Allogeneik KİT yapılan hasta grubumuzda sadece 3 hastada kronik kutanöz GVHH saptandı. Her 3 hastada da kronik GVHH için risk faktörü olarak bildirilen geçirilmiş akut

GVHH vardı. Hastalardan 2'sinde likenoid GVHH, 1'inde ise daha seyrek olarak bildirilen sklerodermoid GVHH görüldü.

Kronik GVHH gelişen hastaların 6 yıllık yaşam şansı %20-70 arasında değişmektedir<sup>113,126-129</sup>. Kronik GVHH saptadığımız 3 hasta yüksek doz steroid ve siklosporin-A ile tedavi edildi. Deri tutulumu dışında sistemik bulgusu olmayan, likenoid GVHH'sı olan 1 hastanın lezyonları tamamıyla geriledi. Şiddetli sistemik tutulumu olan diğer iki hasta ise KİT'nun 7. ve 18. ayında ex oldu.

**İnfeksiyonlar** KİT'nun bir başka önemli komplikasyonudur<sup>58,60,61,81,115</sup>. Bu hastalarda transplant sonrası devam eden immündefonksiyon yanısıra sitotoksik ilaçlar ve GVHH infeksiyonlara neden olmaktadır<sup>81,115</sup>. HSI, transplantasyonun ilk haftalarında sık olarak izlenir<sup>115</sup>. Transplantasyonun daha çok 3. ayından sonra görülen HZI ise bu hastaların %35'inde bildirilmektedir<sup>115</sup>. Hasta grubumuzda KİT yapılan hastalar, sık görülen kandidiyazis için 4 ay ve herpes virus infeksiyonları için 1 ay süre ile profilaktik tedavi almaktadırlar. Bu hastalarda görülen deri ve oral mukoza infeksiyonları incelendiğinde allogeneik KİT grubunda %39 oranında OK, %32 oranında HSI, %25 oranında HZI, %7.14 oranında yüzeysel mantar infeksiyonu saptandı. Otolog KİT grubunda ise %37.5 oranında OK, %37.5 oranında HSI ve %37.5 oranında yüzeysel mantar infeksiyonu saptandı. Hastalarda KİT sonrasında görülen farklı infeksiyonların sıklığı KİT yapılmamış hasta grubu ile karşılaştırıldı. KİT grubunda bakteriyel deri infeksiyonları diğer gruba göre anlamlı derecede az bulundu ( $p<0.05$ ). Bakteriyel deri infeksiyonları dışındaki diğer infeksiyonların sıklığı ise iki grup arasında anlamlı fark göstermedi. KİT grubumuzda bakteriyel deri infeksiyonu

saptanmamasının, bu hastalarda profilaktik antibiyotik uygulanması, vücut derisi temizliğinde rutin antiseptik solüsyonlar kullanılması ve KİT Ünitesinin steril koşulları ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

### Oral Lezyonlar

Hematolojik malignitesi olan hastaların oral lezyonları tanı koymada zorlandığımız lezyonların başında gelmektedir. Bu nedenle değişik başlıklar altında geçen bu lezyonları "oral lezyonlar" başlığı altında tekrar gözden geçirmenin yararlı olacağını düşündük. Bu hastalarda bakteri, *Candida*, HSl veya CMV infeksiyonları, kemoterapi, GVHH ve ayrıca primer hematolojik malignite gibi bir çok farklı etken oral mukoza lezyonlarına neden olabilmektedir<sup>68,77,80,86,87,113</sup>. Bu lezyonların klinik görünümleri benzerlik gösterebilmekte, farklı etkenler birleşerek lezyonu komplike hale dönüştürebilmektedir<sup>68,86,87</sup>. Klinik özellikleri ile kesin tanıya varmanın çoğunlukla mümkün olmadığı bu lezyonlarda ileri tetkik gerekmektedir. Oral lezyonlardan yapılan sürüntülerin direk incelemesi ve mantar kültürü oral kandidiyazis için yararlı tanı yöntemleridir<sup>68</sup>. Fakat *Candida albicans* normal ağız florasında da bulunduğu için kültürde üremesi kandida infeksiyonunun varlığının kesin kanıtı olarak kabul edilmemelidir<sup>68,70,71</sup>. HSl klinik olarak kolaylıkla kemoterapiye bağlı mukozit ile karışabilmektedir<sup>68,86,87</sup>. Ayrıca daha seyrek olarak CMV infeksiyonu benzer lezyonlara neden olabilmektedir<sup>58,60,80</sup>. Bu durumda Tzanck preparatı yanısıra viral kültür, direk immünfloresans, immünperoksidaz veya PCR gibi viral etkenleri yüksek oranda tespit edebilen tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır<sup>58,78,79</sup>. Erken herpes simpleks lezyonlarında %40-70 oranında pozitif sonuç veren Tzanck testinin, ağız içi lezyonlarında ve immünsupressif hastaların lezyonlarında tanı değeri daha düşüktür<sup>78,79</sup>.

Hasta grubumuzda, viral etkenlere bağlı olabileceğini dūřündūęümüz oral lezyonlarda Tzanck testi dışındaki tanı yöntemlerinin hastanemizde olmaması, oral lezyonlarda kesin tanıya varılmasını gūçleřtiren faktörlerden birisiydi. Hasta grubumuzda görülen tüm oral lezyonların dağılımı incelendiğinde toplam 216 adet oral lezyonun 114'ünde (%53) OK, 56'sında (%26) ise HSI'u saptandı. Kalan 46 oral lezyonun (%21) kemoterapiye bağlı olduğu dūřünüldü veya kesin tanıya varılamadı. Bu lezyonların 18'inde (%40) öncelikle kemoterapiye bağlı mukozit (7 lezyon) veya aftöz ülser (11 lezyon) dūřünüldü. Bu hastalarda oral mukoza lezyonları ciddi sistemik infeksiyon için önemli bir odak oluşturabileceği için her bir hastanın oral lezyonu, hastanın genel durumuna, lezyonun klinik görünümüne ve yapılabilen tetkiklere göre değerlendirildi. Öncelikle dūřünülen tanılara göre hastalara tedavi başlandı veya lezyonlar klinik ve mikrobiyolojik olarak izleme alındı.

#### Deri Lezyonlarının Histopatolojik Değerlendirilmesi

Histopatolojik inceleme, kolay ve gerektiğinde tekrarlanabilir bir yöntemdir. Hematolojik malignitesi olan hastalarda deri lezyonlarının zaman kaybedilmeden değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle bu hastalarda, uygun lezyondan, uygun zamanda biyopsi alınması tanıya ulaşmak için en önemli adımlardan biri olacaktır.

İmmüsupresif hastalarda, nedeni açıklanamamış tüm deri lezyonlarını değerlendirirken, bu lezyonların altta yatan ciddi bir sistemik infeksiyonun bulgusu olabileceğini akıldan çıkartmamak gerekmektedir<sup>57-65</sup>. Bu nedenle bu lezyonlardan alınacak biyopsi dokusunun mikrobiyolojik kùltürü ve özel boyalarla boyanmış doku kesitlerinin etken açısından histopatolojik incelenmesi önerilmektedir<sup>57-65</sup>. Fakat bu konuda yapılan

son çalışmalar, immünsupresif hastaların deri lezyonu biyopsilerinden yapılan kültürlerde nadiren gerçek etkenin ürediğini göstermektedir<sup>74</sup>. Bir çalışmada 80 immünsupresif hastanın 108 döküntü atağından yapılan 158 adet deri biyopsisi kültürü değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda doku kültürünün tanı koydurucu değerinin düşük olduğu, üreyen bakterinin her zaman infeksiyon etkeni olmadığı, üremenin olmamasının ise infeksiyon olasılığını dışlamadığı sonucuna varılmıştır<sup>74</sup>. Hasta grubumuzda, klinik ayırıcı tanısında sistemik infeksiyonun deri tutulumu düşünülen 31 döküntüden alınan doku örnekleri, infeksiyöz patojenler açısından hem histopatolojik hem de mikrobiyolojik olarak incelendi. Bu dokulardan sadece birinin histopatolojik incelemesinde mantar elemanları saptandı, aynı lezyonun doku kültüründe de mantar (*Candida spp.*) redi. Bu lezyonlarda %3.1 gibi düşük oranda etken tespit edebilmemiz bu yöntemlerin tanı koydurucu değerinin sınırlı olduğunu dşndrebilir. Bu hastalarda patojenlerin tespit edilememesinin başlıca nedeni infeksiyona yönelik tedavilerin zaman kaybedilmeden ampirik olarak başlanmasıdır<sup>74</sup>. Her ne kadar etkeni izole etme olasılığı düşük olsa da, bu hastalarda deri biyopsisi gibi basit bir işlemlle patojenin tespit edilmesine yönelik girişimin, hastanın tanısı ve tedavisi için yararlı olabileceğini düşünüyoruz.

Histopatolojik değerlendirmeler sırasında karşılaşılan bir güçlük de bazı deri lezyonlarının histopatolojik bulgularının kesin tanı koymak için yeterli ve özgün olmamasıdır. İlaçlara, infeksiyonlara ve GVHH'na bağlı olarak gelişen bazı deri lezyonları gibi... Klinik görünümleri de de özgün olmayan bu lezyonların tanısı için hastaların tüm bulgularının birlikte değerlendirilmesi ve yorumlanması gerekmektedir.

Hasta grubumuzda toplam 76 biyopsinin 40'ında (%52.6) epidermiste nekrotik keratinosit, bazal tabakada fokal veya diffüz vakuollü değişiklik, yüzeysel veya derin lenfositik infiltrasyon ve ekstrasvazasyon gibi çok özgün olmayan histopatolojik değişiklikler gözlemlendi. Bu 40 doku klinik ile birlikte değerlendirildiğinde 22'sinin (%55) ilaç döküntüsü, 12'sinin (%30) GVHH, 6'sının (%5) ise tanısı konulamamış deri döküntüsü olduğu saptandı. Bu histopatolojik değişikliklerin farklı tanımlar arasındaki dağılımını incelediğimizde, nekrotik keratinositler ilaç döküntülerinde %18, GVHH'da %83.3, diffüz vakuollü değişiklik ise ilaç döküntülerinde %18, GVHH'da %66.6 oranında saptandı. Bu histopatolojik değişiklikler her ne kadar iki döküntü için ayırt edici olmasa da, GVHH'ında daha yüksek oranda görülmektedir.

Yetmişaltı adet deri biyopsisinin klinik ön tanımları ile histopatolojik tanımları arasındaki uyumu değerlendirdiğimizde, doku örneklerinin %75'inde histopatolojik bulguların klinik ön tanımlarla uyumlu olduğunu ve tanıya varıldığını gördük. On lezyonda (%13) klinik ön tanı ile histopatolojik tanı farklıydı ve histopatolojik inceleme tanıya varılmasını sağladı.

Deri biyopsisi hematolojik malignitesi olan hastalarda nötrojenik ve trombositopenik oldukları dönemde de güvenle uygulanabilecek, basit, komplikasyonsuz bir işlemdir. Bu hastalarda steril koşullarda sütür atarak uyguladığımız "punch" veya insizyonel biyopsilerin hiçbirinde enfeksiyon veya kanama gibi bir komplikasyon görülmedi. Ayrıca histopatolojik inceleme, biyopsi aldığımız lezyonların %90.7'si gibi büyük çoğunluğunda tanıya ışık tuttu, %13'ünde ise klinik ön tanımla düşünülmeyen süpriz tanımlara varılmasını sağladı. Bu sonuçlar

histopatolojik incelemenin, bu hastaların deri lezyonlarını erken tanı ve tedavisi için önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Hematolojik malignitesi olan hastalarda çok sayıda, ilginç ve sıklıkla tanı koymakta güçlük çektiğimiz deri lezyonları ile karşılaşmaktayız. Ayrıca bu lezyonlara sık sık, yeni tanımlanan fırsatçı infeksiyonlar ve ilaç reaksiyonlarına bağlı değişik deri lezyonları da eklenmektedir. Bu nedenle farklı görüntüde olabilen bu lezyonların farkedilmesinde ve tanısında dermatolog tarafından yapılacak deri ve mukoza muayenesinin önemi büyüktür. Hematolojik malignitesi olan hastaların deri ve mukoza lezyonlarını incelediğimiz bu çalışma doğrultusunda, bu lezyonların hematoloji, dermatoloji, infeksiyon hastalıkları, mikrobiyoloji ve patoloji bölümleri arasında kurulacak iletişim ve ortak yaklaşım ile yüksek oranda ve hızlı bir şekilde çözüme ulaşabileceğini söyleyebiliriz.



## SONUÇLAR

1. Hematolojik malignitesi olan hastalarda deri ve mukoza lezyonları siktir. Bu lezyonların en sık görüldüğü AML hastalarının hemen hemen hepsinde hastalıklarının seyri boyunca bir veya birden fazla deri veya mukoza lezyonu saptanmaktadır.
2. Hematolojik malignitesi olan hastalarda deri lezyonlarının azalmış immün yanıt nedeniyle sağlıklı kişilerden farklı klinik görüntüde olabilmesi ve değişik hastalıkların benzer deri bulgularıyla ortaya çıkabilmesi tanıyı zorlaştırmaktadır.
3. Bu deri lezyonlarının erken farkedilebilmesi için hastaların günlük deri ve oral mukoza muayenelerinin mümkünse bir dermatolog tarafından yapılması önemlidir.
4. Deri ve mukoza infeksiyonları bu hastalarda rastlanan en sık deri lezyonu nedenidir.
5. Histopatolojik inceleme, lezyonların %90.7'si gibi büyük çoğunluğunda tanıya ışık tutmaktadır. Bu nedenle basit ve komplikasyonsuz olan bu işlemin, gerekli durumlarda, zaman kaybedilmeden uygulanması lezyonların erken tanısı ve tedavisi için gereklidir.

6. Her ne kadar etkeni saptama oranı düşük olsa da bu hastalarda lezyonların sadece klinik görüntüsü ile sistemik infeksiyonlar dışlanamayacağı için, infeksiyon şüphesi olan lezyonlardan alınan biyopsilerin etkenler açısından hem mikrobiyolojik, hem de histopatolojik olarak incelenmesi gerekmektedir.
7. Bu hastalarda, tanısı güç olan oral lezyonlarda, daha yüksek oranda tanıya varabilmek için hastanemizde yapılamayan viral kültür, direk immünfloresans, PCR ve EM gibi viral tanı yöntemlerine gereksinim vardır.
8. Hematolojik malignitesi olan hastaların deri lezyonları; hematoloji, dermatoloji, infeksiyon hastalıkları, mikrobiyoloji ve patoloji bölümleri arasında kurulacak iletişim ve ortak yaklaşım ile yüksek oranda ve hızlı bir şekilde çözüme ulaşabilecektir.

## ÖZET

Lösemi ve lenfoma hastalarında görülen deri lezyonlarının sıklık ve dağılımlarını, klinik ve histopatolojik özelliklerini ortaya koymak amacıyla Ocak 1990 - Mart 1996 tarihleri arasında deri veya mukoza lezyonu olan 151 hasta ve bu hastalarda saptanan 412 farklı deri lezyonu incelendi. Çalışma sonucunda, infeksiyonların, bu hastalarda en sık deri veya mukoza lezyonu nedeni olduğu ve bunu sırasıyla ilaç döküntülerinin ve reaktif dermatozların izlediği saptandı. Ayrıca lezyonlardan alınan 76 adet deri biyopsisinin klinik ön tanıları ile histopatolojik tanıları arasındaki uyum değerlendirildi. Alınan biyopsilerin %75'inde klinik ön tanı ile histopatolojik tanı uyumlu bulundu. Histopatolojik inceleme lezyonların %90.7'sinde klinik tanıyı destekleyici veya tanı koydurucu oldu.

Hematolojik malignitesi olan hastaların takibinde dermatologların da yer alması, lezyonların erken farkedilerek hastalara erken tanı ve tedavi olanağı sağlaması açısından önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Piette WW. An approach to cutaneous changes caused by hematologic malignancies. *Dermatol Clin* 1989; 7(3): 467-479.
2. RM MacKie. Lymphomas and leukemias. *Textbook of Dermatology'de*. Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. 5. Baskı. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1992; 2107-2134.
3. Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the Skin*. 7. Baskı. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1990; 806-840.
4. Arnold HL, Odom RB, James WD. *Andrews' Diseases of the Skin*. 8. Baskı. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990.
5. Tüzün Y, Serdaroğlu S. Hematopoyetik Sistem Hastalıkları ve Deri. XI. Ulusal Dermatoloji Kongresi, 22-24 Eylül 1986, Samsun.
6. Aractingi S, Bachmeyer C, Miclea JM ve ark. Unusual specific cutaneous lesions in myelodysplastic syndromes. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 187-191.
7. Lacerdo JF, Carmo JA, Guerra ML ve ark. Leukemia cutis in acute lymphoblastic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 1041-1043.
8. Smith JL JR, Butler JJ. Skin involvement in Hodgkin's disease. *Cancer* 1980; 45: 354-361.
9. White RM, Patterson JW. Cutaneous involvement in Hodgkin's disease. *Cancer* 1985; 55: 1136-1145.
10. Su WPD, Buechner SA, Li C-Y. Clinicopathologic correlations in leukemia cutis. *J Am Dermatol* 1984; 11: 121-128.
11. Saikh BS, Frantz E, Lookingbill DP. Histologically proven leukemia cutis carries a poor prognosis in acute nonlymphocytic leukemia. *Cutis* 1987; 39: 57-60.

12. Buechner SA, Li C-Y, Su WPD. Leukemia cutis: A histopathologic study of 42 cases. *Am J Dermatopathol* 1985; 7: 109-119.
13. Meis JM, Butler JJ, Osborne BM ve ark. Granulocytic sarcoma in nonleukemic patients. *Cancer* 1986; 58: 2697-2709.
14. Poole S, Fenske NA. Cutaneous markers of internal malignancy. II. Paraneoplastic dermatoses and environmental carcinogens. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 147-164.
15. Kurzrock R, Cohen PR. Mucocutaneous paraneoplastic manifestations of hematologic malignancies. *Am J Med* 1995; 99: 207-216.
16. Sweet RD. An acute febrile dermatosis. *Br. J Dermatol* 1964; 76: 349-356.
17. Driess P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 535-556.
18. Cohen PR, Talpaz M, Kurzrock R. Malignancy-associated Sweet syndrome. Review of the world literature. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1887-1897.
19. Kemmet D, Hunter JAA. Sweet's syndrome: A clinicopathologic review of twenty-nine cases. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 503-507.
20. Caughman W, Stern R, Haynes H. Neutrophilic dermatosis of myeloproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 751-758.
21. Tüzün Y. Paraneoplastik Hastalıklar. Tüzün Y, Katoğyan A, Aydemir E ve ark. *Dermatoloji'de*. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1994; 709-716.
22. Johnson ML, Grimwood RE. Leukocyte colony-stimulating factors: A review of associated neutrophilic dermatoses and vasculitides. *Arch Dermatol* 1994; 130: 77-81.
23. Cooper PH, Innes DJ, Greer KE. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) and myeloproliferative disorders. *Cancer* 1983; 51: 1518-1526.
24. Goodfellow A, Colvert H. Sweet's syndrome and acute myeloid leukemia. *Lancet* 1979; 2: 478-479.
25. Klock JC, Oken RL. Febrile neutrophilic dermatosis in acute myelogenous leukemia. *Cancer* 1976; 37: 922-927.

26. Tikjob G, Kassis V, Thomsen HK ve ark. Acute febrile dermatosis and abnormal bone marrow chromosomes as a marker for preleukemia. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985; 65: 177-179.
27. Going JJ, Geing SM, Myskow MW ve ark. Sweet's syndrome: Histological and immunohistochemical study of 15 cases. *J Clin Pathol* 1987; 40: 175-179.
28. Klock JC, Oken RL. Febrile neutrophilic dermatosis in acute myelogenous leukemia. *Cancer* 1976; 37: 922-927.
29. Raimer SS, Duncan WC. Febrile neutrophilic dermatosis in acute myelogenous leukemia. *Arch Dermatol* 1978; 114: 413-414.
30. Bulengo-Ransby SM, Brown MD, Dubin HV ve ark. Sweet's syndrome presenting as an unusual periorbital eruption. *J Acad Dermatol* 1991; 24: 140-141.
31. Burton JL. Bullous pyoderma of leukemia. *Br J Dermatol* 1976; 95: 209-210.
32. Sheps M, Shapero H, Ramsay C. Bullous pyoderma gangrenosum and acute leukemia. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1842-1843.
33. Ackerman AB. *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases*. Philadelphia, Lea Febiger, 1978.
34. Asnis LA, Gaspari AA. Cutaneous reactions to recombinant cytokine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 393-410.
35. Sanches-Guerrero J, Gutierrez-Urena S, Vidaller A ve ark. Vasculitis as a paraneoplastic syndrome. Report of 11 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 1990; 17: 1458-1462.
36. Kurzrock R, Cohen PR. Vasculitis and cancer. *Clin Dermatol* 1993; 11: 175-187.
37. Jenette CJ. Vasculitis affecting the skin. *Arch Dermatol* 1994; 130: 899-906.
38. Yiannias JA, El-Azhary RA, Gibson LE. Erythema elevatum diutinum: A clinical and histopathological study of 13 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 38-44.
39. Dorsey JK, Penick GD. The association of hairy cell leukemia with unusual immunologic disorders. *Arch Intern Med* 1982; 142: 902-903.

40. McLean DI, Haynes HA. Cutaneous Manifestations of Internal Malignant Disease. *Dermatology in General Medicine*'da. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K ve ark. 4. Baskı. New York, Mc Graw-Hill, 1993; 2229-2249.
41. Palmer HM. Digital vascular disease and malignant disease. *Br J Dermatol* 1974; 91: 476.
42. Kurzrock R, Cohen PR. Erythromelalgia and myeloproliferative disorders. *Arch Intern Med* 1989; 149: 105-109.
43. Kantor GR, Lookingbill DP. Generalized pruritus and systemic disease. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 375-382.
44. Lober CW. Should the patient with generalized pruritus be evaluated for malignancy? *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 350-352.
45. Carnisa C, Helm TN. Paraneoplastic pemphigus is a distinctive neoplasia induced autoimmune disease. *Arch Dermatol* 1993; 129: 883-886.
46. Meuregan DR, Ousler JR, Lieferman KN ve ark. Paraneoplastic pemphigus: A subset of patients with pemphigus and neoplasia. *J Cutan Pathol* 1993; 20: 203-211.
47. Guana AL, Cohen PR. Transient acantholytic dermatosis in oncology patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1703-1709.
48. Horn TD, Groleau GE. Transient acantholytic dermatosis in immunocompromised febrile patients with cancer. *Arch Dermatol* 1987; 123: 238-240.
49. Desch JK, Smoller BR. The spectrum of cutaneous disease in leukemias. *J Cutan Pathol* 1993; 20: 407-410.
50. Mc Evoy MT, Connolly SM. Linear IgA dermatosis. Association with malignancy. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 59.
51. Barksdale SK, Perniciara C, Strickler JG. Granuloma annulare in patients with malignant lymphoma: Clinicopathologic study of thirteen new cases. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 42-48.
52. Harman RRM. Hodgkin's disease, seminoma of testicle and widespread granuloma annulare. *Br J Dermatol* 1972; 105: 717-719.

53. Randle HW, Banks PM, Winkelmann RK. Cutaneous granulomas in malignant lymphoma. *Arch Dermatol* 1980; 116: 441-443.
54. Garrie SA, Hirsch P, Levan N. Granuloma annulare-like pattern in mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1972; 105: 717-719.
55. Schwartz RA, Hansen RC, Lynch PJ. Hodgkin's disease and granuloma annulare. *Arch Dermatol* 1981; 117: 185-186.
56. Steward M, Smoller BR. Follicular mucinosis in Hodgkin's disease: A poor prognostic sign? *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 784-785.
57. Gorenssek MJ. The immunocompromised host. *Dematol Clin* 1989; 7(2): 353-367.
58. Ackerman CD, Jegasothy BV. Cutaneous Manifestations of the Immunosuppressed Host. *Dermatology in General Medicine'da. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K ve ark. 4. Baskı, New York, Mc Graw-Hill, 1993; 1519-1530.*
59. Leyden JJ. Infection in the immunocompromised host (Editorial). *Arch Dermatol* 1985; 121: 855-857.
60. Abel EA. Cutaneous manifestations of immunosuppression in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 167-179.
61. Bodey GP. Dermatologic manifestations of infections in neutropenic patients. *Infect Clin North Am* 1994; 8(3): 655-675.
62. Athens JW, Ward JH. Complications of Hematopoietic Neoplasm. *Wintrobe's Clinical Hematology'de. Lee GR, Bithell TC, Foerster J ve ark. 9. Baskı. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993; 1783-1842.*
63. Wofson JS, Sober AJ, Rubin RH. Dermatologic manifestations of infections in immunocompromised patients. *Medicine* 1985; 64: 115-133.
64. Kingston ME, Mackey D. Skin clues in the diagnosis of life threatening infections. *Rev Infect Dis* 1986; 8(1): 1-11.
65. Kressel B, Szewezyk C, Tuazon CU. Early clinical recognition of disseminated candidiasis by muscle and skin biopsy. *Arch Intern Med* 1978; 138: 429-433.
66. Lindblad R, Obaidy AA, Mobacken H. Diagnostically usable skin lesions in candida septicaemia. *Mycoses* 1989; 32(8): 416-420.



67. Bodey GP. Candidiasis in cancer patients. Am J Med 1984; 77(4): 13-19.
68. Peterson DE. Oral toxicity of chemotherapeutic agents. Semin Oncol 1992; 19: 478-491.
69. Bow EJ, Loewen R, Cheang MS ve ark. Invasive fungal disease in adults undergoing remissions-inductions therapy for acute myeloid leukemia: The pathogenetic role of the antileukemic regimen. Clin Infect Dis 1995; 21: 361-369.
70. Koç H, Ataoğlu H, Şentürk T. Akut lösemi indüksiyon terapisi alan hastalarda fungal infeksiyon profilaksisinde oral flukonazol ile oral nistatin etkinliğinin karşılaştırılması. İnfeksiyon Dergisi 1992; 6(4): 235-239.
71. Sürücüoğlu S, Hilmioğlu S, Türker M. Hematolojik maligniteli hastalarda oral ve intestinal *Candida* kolonizasyonu ve isole edilen suşların nistatine duyarlılığının saptanması. İnfeksiyon Dergisi 1993; 7(3-4): 351-352.
72. Khardori N, Hayat S, Rolston K. Cutaneous *Rhizopus* and *Aspergillus* infections in five patients with cancer. Arch Dermatol 1989; 125: 952-956.
73. Schneller FRG, Gulati SC, Cunningham IB ve ark. Fusarium infections in patients with hematologic malignancies. Leuk Res 1990; 14(11/12): 961-966.
74. Chren MM, Lazarus HM, Salata RA ve ark. Cultures of skin biopsy tissue from immunocompromised patients with cancer and rashes. Arch Dermatol 1995; 131: 552-555.
75. Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: An overview. Part II. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 911-933.
76. Bufill JA, Lum LG, Caya JG ve ark. Pityrosporum folliculitis after bone marrow transplantation. Ann Intern Med 1988; 108: 560-563.
77. Muller SA, Herrman EC, Winkelmann RK. Herpes simplex infections in hematologic malignancies. Am J Med 1972; 52: 103-113.
78. Zirn JR, Tompkin SD, Huie C ve ark. Rapid detection and distinction of cutaneous herpes virus infections by immunofluorescence. J Am Acad Dermatol; 33: 724-728.

79. Cohen PR. Tests for detecting herpes simplex virus and varicella zoster virus infections. *Dermatol Clin* 1995; 12(1): 51-68.
80. Toome BK, Bowers KE, Scott GA. Diagnosis of cutaneous cytomegalovirus infection. A review and report of a case. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 857-863.
81. Foerster J. Bone Marrow Transplantation. *Wintrobe's Clinical Hematology'de*. Lee GR, Bithell TC, Foerster J ve ark. 9. Baskı. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993; 701-711.
82. Lin CS, Penha PD, Krishnan MN ve ark. Cytomegalic inclusion disease of the skin. *Arch Dermatol* 1981; 117: 282-284.
83. Suzumiya J, Sumiyoshi A, Kuroki Y ve ark. Crusted (Norwegian) scabies with adult T-cell leukemia. *Arch Dermatol* 1985; 121: 903-904.
84. Tüzün Y. Sürekli bir sorun: Uyuz. *Deri Hast Frengi Arş* 1995; 29(2): 77-78.
85. Yücelten D, Gürbüz O, Ergun T ve ark. Norveç uyuzlu bir olgu. *Deri Hast Frengi Arş* 1993; 27: 53-55.
86. Hood AF. Cutaneous side effect of cancer chemotherapy. *Med Clin North Am* 1986; 70(2): 187-209.
87. Bronner AK, Hood AF. Cutaneous complications of chemotherapeutic agents. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 645-663.
88. DeSpain JD. Dermatologic toxicity of chemotherapy. *Semin Oncol* 1992; 19(2): 501-507.
89. Tüzün B. Antineoplastik Tedavi Komplikasyonları. Tüzün Y, Katoğyan A, Aydemir E ve ark. *Dermatoloji'de*. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Kitabevi, 1994; 793-802.
90. Jokel BK, Hood AF. Mucocutaneous Complications Of Antineoplastic Therapy. *Dermatology In General Medicine'da*. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K ve ark. 4. Baskı. New York, Mc Graw-Hill, 1993; 1795-1806.
91. Senet P, Aractingi S, Pomeuf M. Hydroxyurea induced dermatomyositis-like eruption. *Br J Dermatol* 1995; 133: 455-459.

92. Baack BR, Burgdorf WHC. Chemotherapy-induced acral erythema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 457-461.
93. Lokich JJ, Moore C. Chemotherapy-associated palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 101: 798-800.
94. Peters WG, Willemse R. Palmar-plantar skin changes and cytarabine. *Ann Intern Med* 1985; 103: 805.
95. Vogelzang NJ, Ratain MJ. Cancer chemotherapy and skin changes. *Ann Intern Med* 1985; 103: 303-304.
96. Kroll SS, Koller CA, Koled S ve ark. Chemotherapy induced acral erythema: desquamating lesions involving the hands and feet. *Ann Plast Surg* 1989; 23: 263-265.
97. Levine LE, Medenica MM, Lorincz AL ve ark. Distinctive acral erythema occurring during therapy for severe myelogenous leukemia. *Arch Dermatol* 1985; 121: 102-104.
98. Fitzpatrick JE. New histopathologic findings in drug eruptions. *Dermatol Clin* 1992; 10(1):19-36.
99. Crider MK, Jansen J, Norins AL ve ark. Chemotherapy-induced acral erythema in patients receiving bone marrow transplantation. *Arch Dermatol* 1986; 122: 1023-1027.
100. Reynaert H, Cornick AD, Neven AM ve ark. Chemotherapy-induced acral erythema and acute graft versus host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10: 185-187.
101. Gürbüz O, Yücelten D, Demirçay Z. Palmar Eritrodisestezi. XIV. Ulusal Dermatoloji Kongresi, 1-4 Eylül 1992, Erzurum.
102. Beutner KR, Packman CH, Markowitch W. Neutrophilic eccrine hidradenitis associated with Hodgkin's disease and chemotherapy. *Arch Dermatol* 1986; 122: 809-811.
103. Fitzpatrick JE, Bennion SD, Reed OM ve ark. Neutrophilic eccrine hidradenitis associated with induction chemotherapy. *J Cutan Pathol* 1987; 14: 272-278.
104. Allegue F, Soria C, Pocamora A. Neutrophilic eccrine hidradenitis in two neutropenic patients. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1110-1113.

105. Kuttner BJ, Kurban RS. Neutrophilic eccrine hidradenitis in the absence of underlying malignancy. *Cutis* 1988; 403-405.
106. Hurt MA, Halvorson RD, Petr FC ve ark. Eccrine squamous syringometaplasia. *Arch Dermatol* 1990; 126: 73-77.
107. Bhawan JB, Malhotra R. Syringosquamous metaplasia: A distinctive eruption in patients receiving chemotherapy. *Am J Dermatopathol* 1990; 12(1): 1-6.
108. Hymes SR, Simonton SC, Farmer ER ve ark. Cutaneous busulfan effect in patients receiving bone marrow transplantation. *J Cutan Pathol* 1985; 12: 125-129.
109. Koss LP, Melamed MR, Mayer K. The effect of busulfan on human epithelia. *Am J Clin Pathol* 1965; 44: 385-396.
110. Nelson BM, Andrews GA. Breast cancer and cytologic dysplasia in many organs after busulfan (myeleran). *Am J Clin Pathol* 1964; 42: 37-44.
111. Dahlgren S, Holm G, Watz R. Clinical and morphological side-effects of busulfan (myeleran) treatment. *Acta Med Scand* 1972; 192: 129-135.
112. Scott GA. A report of three cases of cutaneous reactions to granulocyte macrophage colony stimulating factor and a review of the literature. *Am J Dermatopathol* 1995; 17(2): 107-114.
113. Farmer ER, Hood AF. Graft Versus Host Disease. *Dermatology In General Medicine'da*. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K ve ark. 4. Baskı. New York, Mc Graw-Hill, 1993; 1510-1519.
114. Ferrara JLM, Deeg DJ. Graft Versus Host Disease. *N Eng J Med* 1991; 324(10): 667-674.
115. Storb R. Bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27(5): 2649-2652.
116. Ray T. Blood transfusions and graft vs host disease. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1347-1350.
117. Decoste SD, Boudreaux C, Dover JS. Transfusion associated graft vs host disease in patients with malignancies. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1324-1329.

118. Mat MC, Tüzün B, Mercan M. Graft versus host hastalığı. *Deri Hast Frengi Arş* 1994; 28(3): 123-128.
119. James MJD, Odom RB. Graft versus host disease. *Arch Dermatol* 1983; 119: 683-689.
120. Farmer ER. Human cutaneous graft versus host disease. *J Inves Dermatol* 1985; 85(1): 124-128.
121. Hood AF, Vogelsang GB, Black LP ve ark. Acute graft-vs-host disease; development following autologous and syngeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol* 1987; 123: 745-750.
122. Paller AS, Nelson A, Steffen L ve ark. T lymphocytes subsets in the lesional skin of allogeneic and autologous bone marrow patients. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1795-1801.
123. Tani M, Adachi A. Acute follicular graft versus host disease. *Dermatol* 1992; 185: 281-283.
124. Krüger GR, Berard CW, DeLellis RA. Graft-versus-host disease; morphologic variation and differential diagnosis in 8 cases of HL-A matched bone marrow transplantation. *Am J Pathol* 1971; 63(2): 173-197.
125. Lerner KG ve ark. Histopathology of graft versus host reaction (GVHR) in human recipients of marrow from HLA matched sibling donors. *Transplant Proc* 1974; 6: 367.
126. Chosidow O, Bagot M, Vernant JP ve ark. Sclerodermatous chronic graft versus host disease. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 49-55.
127. Storb R. Prevention of graft versus host disease after bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27(5): 2653-2656.
128. Weisdorf D, Haake R, Blazer B ve ark. Treatment of moderate/severe acute graft versus host disease after allogeneic bone marrow transplantation: An analysis of clinical risk features and outcome. *Blood* 1990; 75(4): 1024-1030.
129. Sullivan KM, Schulman HM, Storb R. Chronic graft versus host disease in 52 patients: Adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood* 1981; 57(2): 267-276.
130. Platzer BV, Hönigsmann H, Hinterberger W ve ark. Photochemotherapy improves chronic cutaneous graft versus host

- disease. *J Acad Dermatol* 1990; 23: 220-228.
131. Eppinger T, Ehninger G, Steinert M ve ark. 8-Methoxypsoralen and ultraviolet a therapy for cutaneous manifestations of graft versus host disease. *Transplantation* 1990; 50(5): 8807-811.
132. Şenocak M. Temel Biyoistatistik. İstanbul, Çağlayan Kitabevi, 1990.
133. Şenocak M. Özel Biyoistatistik Epidemiyolojide Sayısal Çözümleme. İstanbul, Çağlayan Kitabevi, 1992.
134. Evans EVG. A comparison of terbinafine (Lamisil) 1% cream given for one week with clotrimazole (Canesten) 1% cream given for four weeks in the treatment of tinea pedis. *Br J Dermatol* 1994; 130(43): 12-14.
135. Saral R, Burns WH, Laskin OL ve ark. Acyclovir prophylaxis herpes simplex infections. A randomized, double blind, controlled trial in bone marrow transplant recipients. *N Eng J Med* 1981; 305: 63-67.
136. Crumpacker CS, Gulick RM. Herpes Simplex. *Dermatology In General Medicine'da*. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K ve ark. 4. Baskı. New York; Mc Graw-Hill, 1993; 2531-2543.
137. Harker WG, Ward JH, Steward JR. Principles of Therapy and Effects of Specific Drugs in Treatment of Neoplastic Diseases of The Hematopoietic System. *Clinical Hematology'de*. Lee GR, Bitnell TC, Foerster J ve ark. 9. Baskı. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993; 1843-1866.
138. Darmstadt GL, Donnenberg AD, Vogelsang GB. Clinical, laboratory and histopathologic indicators of the development of progressive acute graft-versus host disease. *J Invest Dermatol* 1992; 99(4): 397-402.
139. Herzig RH, Wolff SN, Lazarus HM. High dose cytosine arabinoside therapy for refractory leukemia. *Blood* 1983; 62(2): 361-369.
140. Iniesta F, Sanchez-pedreno P, Lazaro AM. Sweet's Syndrome in a Therapeutic Agranulocytosis Stage. *EADV 4. Kongresi*, 10-15 Ekim 1995; Brüksel, Belçika.
141. Langenberg A, Benedict Yen TS, LeBoit PE. Granulomatous vasculitis occurring after cutaneous herpes zoster despite absence of viral genom. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 429-433.

142. Bisaccia E, Scarborough DA, Carr RD. Cutaneous sarcoid granuloma formation in herpes zoster scars. *Arch Dermatol* 1983; 119: 788-789.
143. Krahl D, Hartschuh W, Tigen W. Granuloma annulare perforans in herpes zoster scars. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 859-862.
144. Friedman SJ, Fox BJ, Albert HL. Granuloma annulare arising in herpes zoster scars. Report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14(5): 764-770.
145. Serfling U, Penneys NS, Zhu WY. Varicella-zoster virus DNA in granulomatous skin lesions following herpes zoster. *J Cutan Pathol* 1993; 20(1): 28-33.
146. Segewa F, Shimizu Y, Saito E. Behçet's disease induced by interferon therapy for chronic myelogenous leukemia. *J Rheumatol* 1995; 22: 1183-1184.
147. Conlon KC, Urba WI, Smith JWJ, ve ark. Exacerbation of symptoms of autoimmune disease in patients receiving alpha-interferon therapy. *Cancer* 1990; 65: 2237-2242.
148. Emmi L, Salvati G, Brugnolo F ve ark. Immunopathological aspects of Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 687-691.
149. Şahin-Özgün Ş, Akoğlu T, Direskeneli H. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behçet's disease. *Ann Rheumatol Dis* 1996; 55: 128-133.
150. Lever R, Turbitt M, Mackie R ve ark. A prospective study of the histological changes in patients receiving bone marrow transplants. *Br J Dermatol* 1986; 114: 161-170.
151. Breathnach S. Current understanding of the aetiology and clinical implications of cutaneous graft versus host disease. *Br J Dermatol* 1986; 114: 139-143.
152. Dreno B, Milpied N, Harousseau JL ve ark. Cutaneous immunological studies in diagnosis of acute graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 1986; 114: 7-15.
153. Beschorner WE, Farmer ER, Saral R ve ark. Epithelial Class II antigen expression in cutaneous graft versus host disease. *Transplantation* 1987; 44(2): 237-243.
154. Elliot CJ, Sloane JP, Sanderson KV ve ark. The histological diagnosis of cutaneous graft versus host disease: Relation of skin

changes to marrow purging and other clinical variables. *Histopathol* 1987; 11: 145-155.

155. Sviland L, Pearson AD, Eastham EJ ve ark. Histological features of skin and rectal biopsy specimens after autologous allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Pathol* 1988; 41: 148-154.
156. Norton J, Sloane JP. Epidermal damage in skin of allogeneic marrow recipients: Relative importance of chemotherapy, conditioning and graft v. host disease. *Histopathol* 1992; 21: 529-534.

