

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKTİNİK KERATOZDA KRİYOTERAPİ VE DİKLOFENAK
SODYUM %3 JEL TEDAVİSİNİN ETKİNLİK VE
GÜVENİLİRLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Fatma ÇUHADIR

Deri ve Zührevi Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2011

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKTİNİK KERATOZDA KRİYOTERAPİ VE DİKLOFENAK
SODYUM %3 JEL TEDAVİSİNİN ETKİNLİK VE
GÜVENİLİRLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Fatma ÇUHADIR

Deri ve Zührevi Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç. Dr. Ayşe Esra KOKU AKSU

ESKİŞEHİR
2011

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Fatma ÇUHADIR'a ait "Aktinik keratozda kriyoterapi ve diklofenak sodyum %3 jel tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. İlham SABUNCU
Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD.

Üye Doç. Dr. Z. Nurhan SARAÇOĞLU
Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD.

Üye Yrd. Doç. Dr. A. Esra KOKU AKSU
Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun 07.04.2011
Tarih ve 12/01 Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Necmi ATA
Dekan

TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıklar uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. İlham SABUNCU'ya, Sayın Doç. Dr. Zeynep Nurhan SARAÇOĞLU'na ve özellikle tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşe Esra KOKU AKSU'ya teşekkür ederim.

ÖZET

Çuhadır, F. Aktinik keratozda kriyoterapi ve diklofenak sodyum %3 jel tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2011. Aktinik keratozlar kronik güneşe maruz kalmış erişkin cildinde görülen hiperkeratotik lezyonlardır. Aktinik keratozlar düşük oranda invaziv skuamöz hücreli karsinoma ilerleme riski taşırlar. Diklofenak sodyum %3 jel ve kriyoterapi tedavilerini karşılaştıran prospektif, randomize çalışma planlandı. Hastalar topikal diklofenak sodyum %3 jel ya da kriyoterapi tedavisi almak üzere 2 gruba ayrıldı. Her grupta yaş, cinsiyet, lezyon özellikleri açısından farklılık göstermeyen 22 hasta 50 aktinik keratoz lezyonu mevcuttu. Birinci grup diklofenak sodyum %3 jeli 9 hafta boyunca günde 2 kez topikal uyguladı. İkinci gruba kriyoterapi uygulandı. İlk uygulamaya cevap vermeyen lezyonlar 3 hafta ara ile en çok 3 kez olmak üzere tekrar tedavi edildi. Tedavi bittikten sonraki 1, 3 ve 6. aylarda klinik değerlendirme yapıldı. Yan etkiler kaydedildi. Tedavinin etkinliği hastalar tarafından iyi, orta, kötü olmak üzere üç skala üzerinden değerlendirildi. Her iki grupta da lezyonlarda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Tedaviler hastalar tarafından iyi tolere edildi. Gruplar arasında hasta memnuniyeti açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Anahtar Kelimeler: Aktinik keratoz, diklofenak %3 jel, kriyoterapi

ABSTRACT

Cuhadir, F. Comparison of efficacy and safety of cryotherapy and diclofenac sodium 3% gel in the treatment of actinic keratosis. Eskisehir Osmangazi University School of Medicine, Department of Dermatology and Venerology Thesis in Medicine, Eskisehir 2011. Actinic keratoses are hyperkeratotic lesions that are seen on the chronically sun-exposed skin of adults. Actinic keratoses have low risk of progression to invasive squamous cell carcinoma. A prospective and randomized study was designed comparing the two treatment options, diclofenac sodium 3% gel and cryotherapy. The patients were randomized to two groups in order to receive treatment with diclofenac sodium 3% gel. Each group was designed of 22 people who had 50 actinic keratoses and had no differences in terms of age, gender and characteristics of lesions. Diclofenac sodium 3% gel twice daily was applied to group 1 topically for 9 weeks. Cryotherapy was performed on group 2. The lesions that did not respond after the first application were treated again, in three week intervals, at most for three times. Clinical evaluation was determined at baseline and at the end of first, third and sixth months. Side effects were recorded. Also the effect of the treatment was evaluated by patients at three point of scale; 'good, moderate and worse'. Both treatments were effective and there was not statistically significant difference between the groups. Treatments were well tolerated by all patients. Also there was no statistically significant difference of patients satisfaction in both groups.

Key Words: Actinic keratosis, diclofenac sodium 3% gel, cryotherapy

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Predispozisyon ve Epidemiyoloji	3
2.3. Etyopatogenez	4
2.4. Klinik	4
2.5. Histopatoloji	7
2.6. Prognoz	8
2.7. Tedavi	9
2.7.1. Medikal Tedaviler	9
2.7.2. Ablatif Tedaviler	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. İstatistiksel Analiz	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
KAYNAKLAR	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

AK	Aktinik Keratoz
ALA	Aminolevünilik Asit
CIN	Servikal İntraepitelyal Lezyon
COX-1	Siklooksijenaz-1
COX-2	Siklooksijenaz-2
DNA	Deoksiribonükleik Asit
Er: YAG	Erbiyum: Yttrium-Aluminyum_Garnet
FDA	Food Drug Administration
5-FU	5-fluorourasil
KIN	Keratinositik İntraepidermal Malign Neoplazi
MAL	Metil Aminolevülinat
mm	Milimetre
PDT	Fotodinamik Tedavi
PGE2	Prostoglandin E2
SHK	Skvamöz Hücreli Karsinoma
sn	Saniye
UV	Ultraviyole
UVA	Ultraviyole A
UVB	Ultraviyole B

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1 Olgu sayısı ve lezyon sayılarının deri tiplerine göre dağılımı	27
4.2 Lezyonların hastalık şiddet derecesinin gruplara göre dağılımı	27
4.3 Lezyonlardaki tedaviye yanıtın gruplara göre dağılımı	28
4.4 Hastaların tedaviye yanıtlarının gruplara göre dağılımı	28

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Aktinik keratozun ayırıcı tanısı	6
4.1. Grupların hasta sayısı, cinsiyet, yaş, lezyon sayılarına ve çaplarına göre dağılımı	20
4.2. Lokalizasyonun gruplardaki lezyon sayısına göre dağılımı	21
4.3. Olguların gruplardaki deri tiplerine ve lezyon sayısına göre dağılımı	22
4.4. Lezyonların hastalık şiddet derecesinin gruplara göre dağılımı	22
4.5. İyileşme oranlarının gruplara göre dağılımı	23
4.6. İyileşen ve iyileşmeyen lezyon sayılarının hastalık şiddet derecesine göre dağılımı	24
4.7. Tedaviden sonraki 1, 3 ve 6. aylardaki kozmetik sonuçların dağılımı	25
4.8. Kozmetik sonuçların seans sayısı ve kriyoterapi uygulama süresine göre dağılımı	25
4.9. Hasta memnuniyetlerinin 1, 3 ve 6. aylarda gruplara göre dağılımı	26

1. GİRİŞ

Yaşlı ve açık ten rengine sahip kişilerde sıklıkla görülen aktinik keratoz (AK), invaziv skuamöz hücreli karsinoma gelişme potansiyeli nedeniyle geçmişte daha çok prekanseröz veya premalign lezyon olarak tanımlanmaktaydı. Günümüzde ise aktinik keratozların “erken evre malign intraepidermal neoplazm” olarak kabul edilmesi eğilimi daha ön plandadır. Tüm aktinik keratozlarda skuamöz hücreli karsinoma gelişme de, aktinik keratoz skuamöz hücreli karsinomanın başlangıç lezyonu kabul edilebilir (1).

Aktinik keratozlar genellikle ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kalınması sonucunda ortaya çıkarlar (2).

Lezyonlar tipik olarak 50 yaş üzeri kişilerde görülürken, aktinik keratozlar yüksek solar irradiasyon bulunan alanlarda yaşayan ve açık cilt rengi olan 20’li ve 30’lu yaşlarında hastalarda da görülebilir (3). Aktinik keratoz solar radyasyona bağlı hasar gören deride ortaya çıkar ve bu nedenle yüz, saçlı deri (özellikle alopesik alanlar) ve el dorsalleri gibi sıklıkla kronik güneşe maruz kalan alanlarda gözlenir (4).

UV’nin aktinik keratozların oluşmasında ve ilerlemesinde rolü epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Ultraviyole B (UVB) spektrumundaki ışınların epidermal hücrelere zarar verici ışınlar olduğu, ultraviyole A (UVA) ışınlarının ise UVB ışınlarının zarar verici etkisini artırdıkları düşünülmektedir. Stratosferde bulunan ozon tabakası UVB’nin bilinen en iyi doğal filtresidir. Fakat ozon tabakasının kalınlığının azalması daha fazla UVB ışınının yeryüzüne ulaşmasına sebep olmaktadır (5, 6).

Aktinik keratoz lezyonlarının hangisinin daha invaziv büyüme potansiyeline sahip olacağı ya da metastatik skuamöz hücreli karsinoma (SHK) dönüşebileceğini önceden tahmin etmek imkansızdır. Bu nedenle bütün aktinik keratoz lezyonları tedavi edilmelidir (7).

Bu hastalığın tedavisinde birçok ablatif ve topikal tedavi seçenekleri mevcuttur. Aktinik keratozun standart tedavi metodları içinde ablatif seçenekler; kriyoterapi, cerrahi eksizyon\küretaj, koterizasyon ve dermabrazyon iken topikal tedavi seçenekleri; fotodinamik tedavi, imikimod %5 krem, %0.5 ve diğer farklı konsantrasyonlarda 5-Fluorourasil (FU) krem, diklofenak %3 jeldir (8).

Bu çalışmada aktinik keratoz tedavisinde yaygın olarak kullanılan kriyoterapi ve diklofenak sodyum %3 jel tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Aktinik keratoz kronik güneşe maruz kalmış erişkin cildinde görülen hiperkeratotik lezyonlardır. Anormal keratinosit proliferasyonunu ve farklılaşma odaklarını temsil ederler ve düşük oranda invaziv skuamöz hücreli karsinoma ilerleme riski taşırlar (9).

2.1. Tarihçe

Aktinik keratozun doğasının Dubreuilh 1896, Freudenthal 1926, Sutton 1938 adında üç dermatologun araştıma ve yorumları sayesinde anlaşılmıştır. Dubreuilh seboreik ve solar keratozu ayıran ilk kişidir. Aktinik keratoz bulgularını tanımlamış ve epitelial kansere dejenere olmasındaki doğal eğilimi ortaya koymuştur. Aktinik keratozun prekanseröz özelliği ile ilişkili ortaya koyduğu yaklaşım yaklaşık 100 yıldır her dermatolog ve patolog tarafından kabul görmektedir (10). İsimlendirme için önceleri güneş maruziyeti ile doğrudan bağlantılı olduğu göz önünde bulundurularak *solar keratoz* terimi tercih edilirken, günümüzde *aktinik keratoz* terimi daha ön planda yer almaktadır. Aktinik keratozun gelişimi yaşlılıktan çok, güneşe maruziyetin bir sonucu olduğundan, bir diğer terim olarak kullanılmakta olan *senil keratoz* terimi bir açıdan yanıltıcı anlam taşımaktadır (11).

2.2. Predispozisyon ve Epidemiyoloji

Aktinik keratoz, kronik olarak güneşe maruz kalma sonucu, UV ışınlarının kümülatif etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Bütün çalışmalar aktinik keratoz sıklığının yaşla birlikte arttığını göstermektedir. Genel popülasyondaki sıklığı beyaz ırkta 20-29 yaş arasında %10'un altında iken, 60-69 yaşlarında yaklaşık %80'a ulaşmaktadır. İlk dekatta sadece albinolar, kseroderma pigmentozum, Rothmund-Thompson sendromu gibi genodermatozlu kişilerde görülmektedir (12). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1990-94 yılları arasında dermatologlara başvuran 127 milyon hastanın %11.5'u aktinik keratoz olarak değerlendirilmiş ve tedavi edilmiştir. Aktinik keratoz hastalıkların sıralamasında akne ve ekzemadan sonra üçüncü sırada yer almıştır (13). Aktinik keratoz erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Buna erkeklerin UV'ye daha çok maruz kalmalarının neden olduğu kabul edilmektedir (12). İngiltere'de yapılmış bir çalışmada, aktinik keratoz prevalansının

erişkin erkekler arasında %15, erişkin kadınlar arasında ise %6 olduğu bildirilmiştir (14).

Aktinik keratoz zemininde invaziv SHK gelişebileceği uzun yıllardır bilinmektedir. Tek bir aktinik keratoz lezyonunun invaziv SHK'a dönüşme riskinin %10 (%6-16) olduğu tahmin edilmektedir (13, 15). Süre faktörünün de bir değişken olarak değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise 10 yıllık bir süre göz önüne alındığında aktinik keratozlar üzerinde %10.2 oranında SHK geliştiği belirtilmektedir (16).

2.3. Etyopatogenez

UV ışınları epidermal langerhans hücrelerinin sayısını ve işlevlerini etkileyerek antijen sunma yetisini azaltır. Bu bozukluk antijene özgü T hücrelerinin gelişimini uyarıcı geç tipte aşırı duyarlılığın baskılanmasına yol açar ve tümör reddini engeller. UV ışınları langerhans hücre işlevlerinin düzenlenmesinde rolü olan keratinosit ve diğer inflamatuvar hücrelerin işlevlerini de bozarak etki eder (17).

UV'nin hücrelere iki türlü etkisi olmaktadır. Birincisi; UVB'nin yaptığı mutasyon tipi olup oldukça spesifiktir. UVB doğrudan DNA'yı etkileyerek sitozini timidine değiştirir (18). İkincisi ise tümör süpresör gen üzerine olan etkidir. P53 geninin görevi hücrelerin kontrolsüz büyümesini önlemektir (19). UV etkisiyle p53 geninde fonksiyon bozukluğu ortaya çıktığında, transformasyona uğramış anormal hücreler gelişir (18). Aktinik keratozda bulunan p53 gen mutasyonlarının benzeri skuamöz hücreli karsinomda da bulunabilmektedir. Bu genetik bağlantı, aktinik keratozun daha başlangıçta malign olan doğasını destekleyen bir bulgu olarak ileri sürülebilir (16).

2.4. Klinik

Yüzde, alında, burun sırtında, kulak kepçelerinin konkav yüzünde, boyun, kol ve ellerde eritematöz, kahverengi veya normal deri renginde, hiperkeratotik, keskin sınırlı genellikle çok sayıda lezyonlar gözlenir. Lezyon çevresinde ultraviyole maruziyetine bağlı değişiklikler, telenjiyektazik görünüm, eritem, hiperpigmentasyon, sarımsı renk değişikliği saptanabilir. Hiperkeratotik yüzey, lezyon gözle görülmediği halde palpasyonla hissedilebilir. Büyüklük çok

değişkendir. Birkaç milimetreden (mm) birkaç santimetre çapa dek değişen büyüklüklerde lezyonlar gözlenebilir (16). Eritemli veya pigmente plaklar şeklinde de karşımıza çıkabilir. Tedavi edilmeyen aktinik keratozlar kutanöz hornlara ilerleyebilir (20). Özellikle kornu kutaneum benzeri lezyonların aktinik keratoz zemininde sıklıkla gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bir çalışmada bu oran %15.7 olarak bildirilmiştir (21). Hassasiyet, kaşıntı ve yanma hissi bulunabilir (22).

Aktinik keratozlar epidermise sınırlı oldukları için metastatik potansiyelleri yoktur ve premalign olarak kabul edilmeleri doğru olmayabilir. Aktinik keratozlar; Bowen (in situ SHK), intraepitelyal melanom (melanoma in situ), servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) gibi kabul edilirler. Aktinik keratozlar da keratinositik intraepidermal neoplazi veya keratinositik intraepidermal malign neoplazi (KIN) olarak adlandırılabilirler. Tüm bu lezyonlar tedavi edilmedikleri zaman derin dokulara yayılabilir ve metastaz yapabilirler. KIN, klinik özellikleri, epidermal keratinositlerdeki sitolojik atipi derecesi ve atipik keratinositlerin epidermisteki dağılımına göre üç kategoride incelenebilir. Evre I'de klinik olarak pembe makül veya yama tarzında lezyon görülürken keratinositik atipi epidermisin 1/3 alt kısmında mevcuttur. Evre II'de pembe, kırmızı papül veya plak görülür ve keratinositik atipi epidermisin 2/3 alt kısmındadır. Evre III'de ise kırmızı infiltrat plak görülürken keratinositik atipi epidermisin tamamını doldurur. KIN III lezyonları SHK in situ veya Bowen hastalığı olarak kabul edilebilir (23).

Aktinik keratozun sık görülen klinik tipleri hiperkeratotik, likenoid ve pigmente AK'dur. Aktinik keratozun klinik tipleri (24, 25):

1. Hiperkeratotik tip (tipik)
2. Palpabl papüler aktinik keratoz
3. Hipertrofik aktinik keratoz
4. Süperfisiyel pigmente aktinik keratoz
5. Atrofik aktinik keratoz
6. Likenoid aktinik keratoz
7. Aktinik konjunktivitis

Aktinik keratozla başlıca ayırıcı tanıya gidilmesi gereken hastalıklar Tablo 2.1.'de sıralanmaktadır (25). Bunlar arasındaki ayırım için dermoskopik muayene oldukça yararlıdır (26)

Tablo 2.1. Aktinik keratozun ayırıcı tanısı

<p><u>Eritematöz aktinik keratoz:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -bening likenoid keratoz -irrite seboreik keratoz -psöriazis -seboreik dermatit <p><u>Hipertrofik aktinik keratoz:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -verruka vulgaris -skuamöz hücreli kanser -diskoid lupus eritematozis -keratoakantom -porokeratozis <p><u>İnflame aktinik keratoz:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -bowen hastalığı -skuamöz hücreli kanser <p><u>Hipertrofik aktinik keratoz veya kutanöz horn:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -skuamöz hücreli kanser -keratoakantom <p><u>Pigmente veya yaygın pigmente aktinik keratoz:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -lentigo maligna

Klinik izlemde, uzun yıllar hatta dekadlar sonrasında malign transformasyon gözlenebilir. İnfiltrasyon, kalınlaşma ve ülserasyon görülmesi malign dönüşüm açısından önemli klinik kriterlerdir. Aktinik keratozda malignensi için artmış riske işaret eden klinik parametreler özel bir tanımlama ile vurgulanmaktadır. Bu tanımlama literatürde “IDRBEU” olarak adlandırılmaktadır. Açılımı ise; I: (Induration / Inflammation: Endurasyon / İnflamasyon), D: (Diameter: Çap > 1 cm),

R: (Rapid Enlargement: Hızlı büyüme), B: (Bleeding: Kanama), E: (Erythema: Eritem), ve U: (Ulceration: Ülserasyon) şeklindedir (27). Hastada kaşıntı, yanma, ağrı gibi şikayetler bulunabilir. Ama aynı zamanda bu tarz şikayetlerin hastalığın skuamöz hücreli karsinomaya dönüşmesinin işareti olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı araştırmalarda aktinik keratoz ile skuamöz hücreli karsinomanın ilk muayenede klinik olarak kolaylıkla ayırt edilemeyebileceği ileri sürülmektedir. Histolojik ve klinik olarak bu iki tanı arasında, iki hastalığın güvenilir ayrımını neredeyse imkansız kılacak bir progresyon ve devamlılık olduğu, hangi aktinik keratoz lezyonunun invaziv skuamöz hücreli karsinomaya ilerleyeceğini önceden belirleyebilmenin imkansız olduğu ileri sürülmektedir (24).

2.5. Histopatoloji

Histolojik olarak aktinik keratoz epidermisin derin kısımlarında atipik keratinositlerin varlığı ile tanımlanır. Akantozis veya akantolizis ve sıklıkla lenfosit ve histiyositlerden oluşan hafif inflamatuvar infiltrat görülebilir (28). Aktinik keratozun 7 histopatolojik tipi mevcuttur (11).

1. Tipik (Skuamöz hücreli karsinoma grade 1/2)
2. Bowenoid (Tam kat epidermal değişiklikler)
3. Hipertrofik
4. Akantolitik
5. Pigmente
6. Likenoid
7. Proliferatif

Erken dönemde meydana gelen histolojik değişiklikler bazal keratinositlerin artması ve bazal bölgede atipik keratinositlerin bulunmasıdır. Sonraki dönemlerde atipik keratinositler epidermisin daha üst tabakalarında da gözlenirler ve sonunda tüm epidermisi kaplarlar (Bowenoid tablo). Epidermiste sıklıkla stratum papillareye doğru tomurcuklanan düzensiz hiperplazi bulunur. Epidermis bazen atrofiye olur stratum korneum incelikir veya zaman zaman da korn kutaneum tarzında hiperkeratoz ortaya çıkabilir (2, 29). Kıl follikülleri, sebace glandlar, apokrin ve ektrin ter bezleri ve kanalları değişikliğe uğramamıştır. Aktinik keratoz hemen hemen her zaman solar elastozisle birlikte ortaya çıkar, dolayısıyla solar elastozisin olmayışı, hastanın

anormal DNA tamiri ile karakterize bir genodermatozu yoksa klinik tanının tekrar gözden geçirilmesini gerektirir (11).

Aktinik keratoz ile SHK'un histopatolojik olarak kolayca ayırt edilemeyebileceği ileri sürülmektedir (16). Eğer aktinik keratoz biyopsi materyalinin sınırlarında devam ediyorsa, bu olguların yarısında 3 yıl içinde rekürrens görülme olasılığından söz edilmektedir (30). Aktinik keratoz en sık SHK ile ilişkili olmakla birlikte, bir aktinik keratoz üzerinde ara sıra bazal hücreli karsinoma ya da nadiren sebace karsinoma gelişebilmektedir (31).

2.6. Prognoz

Aktinik keratozlar yaygın olarak SHK öncüsü kabul edilirler (15, 23, 24). Oldukça geniş bir seriyi (560 olgu) içeren bir çalışmada, aktinik keratozların %21'inin 12 aylık periyotta spontan gerilediği ve hiçbirinin SHK'a ilerlemediği bildirilmektedir (32). Avustralya'da yapılan bir çalışmada ise 40 yaş ve üzerinde 1140 olgunun 616'sında (%59.2) aktinik keratoz tespit edildiği, bunların 224'ünde (%36.4) en azından bir aktinik keratoz lezyonunun 1 yıl içinde spontan remisyona uğradığı bildirilmektedir. Diğer yandan bu araştırmada her bir aktinik keratoz için SHK gelişme insidans oranı %0.24 olarak belirlenmiştir (33). Karşıt bir görüş olarak bazı araştırmacılar aktinik keratozun spontan regresyona uğradığı ile ilgili kesin kanıtlar bulunmadığını ve aktinik keratozun oldukça yavaş bir şekilde de olsa SHK'a ilerlediğini savunmaktadır (34). Yapılan çalışmalarda hangi aktinik keratoz lezyonunun dermis invazyonu geliştireceğini tahmin etmenin zor olduğu ileri sürülmektedir. Bu oranı belirlemek için gerçekleştirilen bir çalışmada ortalama 7.7 aktinik keratoz lezyonuna sahip bir birey için, 10 yılın üzerindeki bir sürede %10.2 oranında skuamöz hücreli karsinoma geliştirme riski beklenebileceği öne sürülmektedir (35). Aktinik keratozlu 203 hastada yapılan bir başka çalışmada skuamöz hücreli karsinoma için yıllık risk oranı %6 olarak bulunmuştur (36).

Sonuç olarak, immün sistemi baskılanmış hastalarda daha yüksek risk olmakla birlikte, SHK'ya progresyon oranının oldukça değişken olduğu gözlenmektedir (37).

2.7. Tedavi

Aktinik keratoz için çok sayıda tedavi seçeneği mevcuttur. Aktinik keratozda lezyonların genellikle çok sayıda olması tedavi yönteminin belirlenmesinde güçlük yaratan bir durumdur (38). Aktinik keratozun başlıca nedeni UV ışınlarına maruz kalmak olduğu için güneşten koruyucu şapka, giysiler veya güneşten koruyucu losyon ve kremler öncelikle kullanılmalıdır (39).

Tedaviye karar verirken hastalık süresi, lokalizasyon ve yaygınlığı, tek veya çok sayıda olması, yaş ve eşlik eden hastalıklar, mental durum ve hasta uyumu, önceden var olan cilt kanseri öyküsü ve yanı sıra diğer risk faktörlerinin varlığı (özellikle immünsüpresyon) gibi faktörler önemli rol oynar (7).

2.7.1. Medikal Tedaviler

Aktinik keratozun medikal tedavi seçenekleri arasında 5-florourasil krem, imikimod krem, diklofenak jel ve fotodinamik tedavi (PDT) bulunmaktadır (40, 41).

5-Fluorourasil Krem

5-fluorourasil bir primidin analogudur ve aktinik keratoz tedavisinde sıklıkla kullanılan bir ajandır. Timidilat sentetaz enzimini inhibe ederek timidin oluşumunu engeller. Tek başına apopitoza ve tümör hücre ölümüne sebep olur. Hücreyi DNA sentezi safhasında bloke eder, sonuç olarak hücre ölümü görülür (42).

En sık kullanılan %5 ve %0.5 krem olmak üzere, topikal fluorourasilin aktinik keratoz ve aktinik keilitis tedavisi için Food Drug Administration (FDA) tarafından onaylanan pek çok konsantrasyon ve formülasyonu bulunmaktadır (43).

Fluorourasil %5 krem 2-4 hafta süreyle günde 2 kez uygulanır. Uygulanan alanda kuruluk, eritem, erozyon, ağrı veya ödem gibi lokal irritasyon bulguları gözlenir. Birçok hastada 5-FU %5 krem ile ilişkili yüzde tahriş ve şekil bozukluğu istenmeyen görünüme neden olur. Çalışmalarda aralıklı 'pulse' uygulamanın olumsuz etkileri azalttığı değerlendirilmiştir (44).

Hastalar tedaviyi erozyon ve ülserasyon gelişene kadar sürdürebilirlerse %93 oranında bir iyileşme elde edilebilir (45). Karşılaştırmalı çalışmalar 5-FU %0.5 kremin, 5-FU %5 kremle aynı etkinlikte olmakla birlikte, daha ucuz, daha güvenilir ve daha tolere edilebilir olduğunu göstermiştir (13). 5-FU %5 krem ile lokal

hastalıkta iyileşme oranının %50 ve rekürrens oranının %55'in üstünde olduğu gösterilmiştir (46).

İmikumod %5 Krem

İmikumod topikal bir immün cevap düzenleyicidir. Kompleks bir etki mekanizması vardır. Hem doğal hem de adaptif immün sistemi geliştirerek aktinik keratoz ve SHK lezyonlarını immünolojik olarak yok edilmesini indükler (47).

İmikumod %5 krem haftada 2 veya 3 gün, günde bir kez uygulanır, tedavi süresi 16 haftadır. Aktinik keratozu olan 436 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 16 hafta süre ile haftada 2 kez kullanılan imikumod, lezyonların %45.1'inde tam iyileşme ve %59.1'inde ise belirgin düzelme sağladığını göstermiştir (48). Topikal imikumod tedavisinde genellikle lokal reaksiyonlar (eritem, kabuklanma veya krutlanma) görülür. Raporlanan sistemik yan etkiler yorgunluk, flu-like sendromu ve anjiyoödemdir (49).

Topikal Retinoidler

Tretinoin ve tazaroten kronik güneş hasarına bağlı deri yaşlanması ve buna bağlı değişimlerin giderilmesinde başarılı sonuçlar sağlamaktadır. Tretinoin ve tazaroten farklı retinoik asit türevleri olup, hücrelerdeki retinoid reseptörleri farklıdır. Tretinoinin ve tazarotenin farklı konsantrasyonları karşılaştırıldığında zaman epidermal değişimin doza bağımlı olduğu görülmüştür (50). Fotosensivite ve ciltte hafif eritem, soyulma, kuruluk gibi lokal yan etkilere sahiptir (51).

Topikal Fotodinamik Tedavi (PDT)

PDT lazer veya ışık kaynağı kullanarak, aminolevülinik asit (ALA) veya metil aminolevülinat (MAL) gibi ışığa hassas ajanları stimüle ederek AK hücrelerini hasara uğratma yeteneği olan reaktif oksijen türlerini oluşturur (51).

PDT-ALA ile PDT-MAL'ın etkinlik ve güvenilirliği karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki PDT formunda aktinik keratoz lezyon yükünü azalttığı, etkinlikleri arasında fark olmadığı; ancak PDT-ALA'nın daha ağırlı olduğu bildirilmiştir (52). Çalışmalarda 2 siklus PDT tedavisi yanıt oranı %69-91 arasında değişmekteydi (53, 54).

Diklofenak %3 Jel

Diklofenak bir arilik asit türevi olup hem siklooksijenaz (COX-1), hem de COX-2'yi inhibe eder (55). COX-2 tümör hücresi büyümesini ve vasküler gelişimini

stimüle eder. Epidermis üzerine UV ışık COX-2 ekspresyonunu ve kalsiyum bağımlı fosfolipaz A2'yi artırır. Bu da prostoglandin E2'nin (PGE2) artışına ve PGE2'nin etkisiyle de epidermisin hiperplazisinin indüklenmesine ve anjiogenezin artmasına sebep olur. Böylece malign hücre gelişimi için uygun bir çevre oluşur. Ayrıca UV ışık antiapoptotik bcl-2 artışına sebep olur; bu da hücre ölümünü engeller. Teorik olarak diklofenak gibi topikal bir antiinflamatuvar ilaç COX-2 ve buna bağlı PEG2 ve bcl-2 artışını bloke edebilir (56, 57).

Aktinik keratoz tedavisinde %2.5 oranında hyaluronik asit (HA) içeren %3'lük diklofenak jeli mevcuttur (58). Her lezyon için günde 2 kez olmak üzere tedavi süresi 60-90 gündür (59, 60).

HA doğal bir glikozaminoglikandır. Cilt ekstraselüler matriksinin, eklemlerin, göz ve diğer birçok doku ve organın ana komponentidir. HA stratum korneumu hidrasyonunu, epidermal dokuda diklofenak retansiyonunu artırabilir (61).

Çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü 195 kişilik bir çalışmada, 60 ila 90 gün, günde 2 kez diklofenak sodyum jel ve plasebo alan grup ile karşılaştırıldığında 60 gün diklofenak alan hastaların büyük bir kısmında lezyonlarda %100 silinme sağlandı. Diklofenak %3 jel genel olarak hastalar tarafından iyi tolere edildi. En sık bildirilen yan etkiler: kaşıntı, döküntü, kuru cilt gibi uygulama bölgesi reaksiyonlarıdır (59). Diğer bir çalışmada günde 2 kez, 90 günlük tedavi bitiminden sonraki 30 günlük izlemde hastaların %78'i tedaviden fayda görmüştür (62).

2.7.2 Ablatif Tedaviler

Cerrahi seçenekleri tipik olarak lokalize hastalığın tedavisinde kullanılır, sınırlı sayıdaki belirgin aktinik keratoz lezyonlarının uzaklaştırılması amaçlanır. Cerrahi seçeneklerin çoğu epidermal değişiklikler ve skarlar sonuçlanır (7).

Kriyoterapi

Kriyoterapi, doku üzerinde dondurucu ısılarda etki oluşturarak birçok benign, premalign ve malign lezyonların tedavisinde kullanılan etkili bir tekniktir. Çoğu yazar kriyocerrahi terimini tercih eder. Kriyoterapi dermatolojinin yanı sıra oftalmoloji, jinekoloji, beyin cerrahisi, kardiyoloji ve onkolojide de yaygın olarak kullanılır (63).

Kriyoterapinin amacı lezyonun tipine ve hacmine bağlı olarak selektif doku nekrozunun oluşturulmasıdır. Dokuların donmaya karşı hasarlanmaları farklı dereceldedir. Bu hasarlanma oranı dokunun yapısına, su içeriğine, damarlanmasına ve soğutucu ajanın niteliğine bağlıdır. Kriyocerrahi sırasında dokularda oluşan biyolojik süreçler dört aşamadan oluşmaktadır:

1. Hücre içi ve dışı buz oluşumu
2. Vasküler faz
3. İmmünolojik faz
4. Tamir fazı

Kriyoterapi uygulaması esnasında oluşan hasar temel olarak donmanın hücrelerde oluşturduğu direkt etki ile çözünmenin oluşturduğu vasküler staza bağlıdır. Yavaş donma hücre dışı, hızlı donma ise hücre içi buz oluşumuna yol açar. Hızlı donma ve yavaş erime siklusu teknik açıdan en etkili olanıdır. Kriyoterapi diğer cerrahi yöntemlerden farklı olarak dokularda immünolojik değişikliklere de yol açar (63-65).

Likid nitrojen ile yapılan etkili bir kriyoterapi işleminden sonra dokuda birkaç dakika süren donma fazı (sprey uygulaması ile buz topu oluşumu) oluşur. Ardından 5-7 dakika süren erime fazı görülür. Kişiden kişiye değişen şiddette eritem ve ödem gelişir. Ödem giderek artar ve bül oluşumu gözlenir. Bununla beraber iyi sınırlı bir nekroz başlar. Nekroz alanının iyice sınırlanması ve krutun ayrılması hastaya ve lezyona göre haftalar sürebilir. Zaman içinde krut oluşumu başlar ve kollajen lifler hasarlanmamışsa normal anatomi korunarak yara iyileşmesi gerçekleşir. Skatris, olguların büyük çoğunluğunda kozmetik olarak kabul edilebilir niteliktedir. Doğru yapılan bir uygulamada çekilmelerin görülmesi oldukça nadir olup; göz kapakları, burun kanatları gibi bölgelerde şekil bozuklukları oluşma ihtimali azdır. Hipertrofik skar oluşumu, buna eğilimli olan lezyon ve alanlarda bile nadiren görülür (66).

Melanositler düşük ısılarda çabuk hasarlanırlar ve depigmentasyona yol açarlar (66, 67).

Kriyoterapi Ekipmanları

Ekipman, kriyojen bir madde ve bunu deriye uygulayacak aksesuarlardan oluşmaktadır. Kriyoterapide likid nitrojen, karbondioksit, nitrozoksit, likid helyum,

klorodiflorometan, dimetileter ve propan kullanılmış olup bunlardan bir kısmı halen kullanılmaktadır. En çok tercih edilen kriyojen likid nitrojendir. Çünkü en soğuk, en geniş hacimi destrükte eden, en bol ve en kolay erişilebilen ajandır. Likid nitrojen 25-35 lt hacmindeki statik koruyuculu tanklarda saklanır. Hedef lezyona istenilen uygulamayı gerçekleştirmek üzere değişik teknikler geliştirilmiştir (65, 68).

Kriyoterapi Uygulama Teknikleri

1. Dipstik Yöntemi: Pamuk uçlu aplikatör likid nitrojene batırıldıktan sonra lezyona uygulanır. Deriden kabarık veya hiperkeratozik lezyonlarda tercih edilmemelidir (66).

2. Sprey Yöntemi: Sprey yöntemi iki şekilde uygulanır.

a) Açık Sprey Yöntemi: Dermatologların en sık tercih ettiği yöntemdir. Hızlı ve geniş alanları içeren bir donmaya neden olur. Lezyonun özelliğine göre boyama fırçası veya spiral sprej metodu kullanılır. Sprej uygulamasında daha çabuk ancak daha yüzeysel bir donma sağlanır. Geniş alanları kaplayan ve/veya düzensiz yüzeysel lezyonlarda tercih edilmelidir. Sprej tedavi bölgesinden 1 cm uzakta tutulur ve 90°'lik açıyla püskürtülür. Sıvı nitrojen buz topu oluşuncaya kadar lezyona sıkılır. Geniş ve düzensiz sınırlı lezyonlar için ardışık dondurmalar gereklidir. Spot dondurma metodu yalnız 2 cm çaptan küçük alanlarda başarılı olabilir (63-65).

b) Kapalı Sprey Yöntemi: Sprej huni şeklindeki bir aparat aracılığı ile deriye ulaşır (65).

3. Kriyoprob Yöntemi (Kontakt Tedavi): Lezyon üzerine uygulanan probun ucu ıslatılarak buz topunun oluşması ve dokuya yapışması sağlanır. Alttaki dokuların çok fazla zarar görmemesi için buz topu oluşup prob iyice yapıştıktan sonra hafif bir şiddetle geri çekilmelidir (68).

4. Karbondioksit Yöntemi: Dondurulmuş karbondioksit, kuru, katılaştırılmış çubuk veya kütük şeklindeki kalıplar halinde direkt olarak deriye uygulanır (64, 65).

Kriyoterapinin Avantajları

Kriyoterapi alternatif tedavi yöntemlerine göre bazı üstünlük ve avantajlara sahiptir. Bu avantajlar;

- Güvenli ve nisbeten basit bir işlem olması,
- Her türlü çalışma ortamında uygulanabilen ucuz bir tedavi yöntemi olması,

- Genel anestezi gerektirmemesi/nadiren lokal anestezi gerekmesi,
- Çalışma hayatını, günlük aktiviteleri ve spor aktivitelerini engellememesi,
- Kozmetik sonuçların kabul edilebilir düzeyde olması,
- Gebelikte kullanılabilmesi,
- Cerrahi müdahalelerin riskli olduğu hastalarda (pacemaker kullanan, kan yolu ile geçebilen infeksiyonu olanlar ve oral antikoagülan alan hastalar gibi) kullanılabilmesi,
- Çok ileri yaşlar ve çocuklar dahil tüm yaş gruplarında uygulanabilmesi,
- Burun, kulak ve parmaklar gibi cerrahi olarak rahat uygulama olanağı bulunmayan alanlarda güvenli bir şekilde uygulanabilmesi,
- Yaygın ve çok sayıda lezyonu olan hastaların aynı seansta tedavi edilebilmesidir (65-68).

Kriyoterapi Endikasyonları

Kriyoterapide amaç hedef dokunun selektif olarak nekroze edilmesidir. Ancak nekrozun seviyesi lezyonun tipine göre değişmektedir. Benign lezyonlarda ihtiyaç duyulan nekroz seviyesi minimal olup kozmetik ve fonksiyonel sonuçlar daha ön planda iken, malign lezyonlarda ise tümörün total rezeksiyonu yoluyla tam iyileşmenin sağlanması ön plandadır. Buna göre kriyoterapi uygulanabilen benign lezyonlar; lentigo simpleks, seboreik keratoz, piyojenik granülom, verrukalar, premalign lezyonlar; aktinik keratoz, aktinik keilit, lentigo maligna ve malign lezyonlar; bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, kaposi sarkom olarak sıralanabilir (65-68).

Kriyoterapi Uygulama Sonrası Bakım

Kriyocerrahide yara bakımı basit olmakla beraber hastanın eğitilmesi gerekmektedir. Donma sonrası dokunun cevabı eritem, vezikülasyon, ödem, eksüdasyon ve soyulma şeklindedir. Benign lezyonların çoğu işlem sonrası bakım gerektirmezken malign lezyonlarda eksüdatif safhada yara yerine antiseptik solüsyonlarla yaş pansuman uygulanması, ardından lezyonların gazlı bez ile kuru kapanması genellikle yeterlidir. Yara kendi kendine kurumaya ve spontan düşmeye bırakılmalıdır. Kriyoterapi sonrası gelişebilen kozmetik sorunlar bazı lokalizasyonlarda diğer tedavi seçeneklerine göre eşit veya daha kabul edilebilir

düzydedir. Ödem (özelliyle periorbital olanlar) yaş pansuman, steroidli kremler veya kısa süreli sistemik steroidler ile azaltılabilir (63).

Kriyoterapinin Yan Etki ve Komplikasyonları

Kriyoterapi sonrası oluşan komplikasyonlar geçici ve kalıcı olarak sınıflandırılabilir.

1-Geçici Komplikasyonlar

- Ağrı (en sık)
- Alın, yüz ve saçlı derideki lezyonların tedavisinde baş ağrısı
- Ödem (sık)
- Vezikül/bül oluşumu
- İntradermal hemoraji
- Deri altına nitrojen gazının kaçması
- İnfeksiyon
- Piyojenik granülom
- Kanama
- Soğuk ürtikeri
- Hipertrofik skar (alın, dudak ve göğüste)
- Hiperpigmentasyon

2-Kalıcı Komplikasyonlar

- Hipopigmentasyon
- Göz kapağında ektropion ve şekil bozukluğu
- Üst dudakta çekilme ve şekil bozukluğu
- Burun ucu ve kulak kepçesi lezyonlarında şekil bozukluğu
- Alopesi
- Atrofi

En sık görülen komplikasyonlar olan yanma tarzındaki ağrı ve ödem özellikle parmak, kulak, paronişyal alan, göz kapakları ve ayak tabanındaki lezyonların tedavisi sırasında görülür. En önemli komplikasyonlardan olan hipopigmentasyonun normal melanositlerin bulunmasına rağmen kalıcı olabildiği saptanmıştır (63, 65, 68).

Küretaj ve Traş Eksizyon

Küretaj ve traş eksizyon da sınırlı sayıdaki AK lezyonlarının cerrahi tedavisinde etkili diğer yöntemlerdir (7). Küçük bıçak veya küret kullanılarak atipik doku traşlanır ve malignensi taraması amaçlı biyopsi alınır. Küretaj kriyoterapi ile kombine edilebilir. Bu prosedürde minimal kanama oluşabilir, ancak yaranın koterizasyonu ile kontrol edilebilir (69).

Laser Cerrahi

Karbondioksit veya Erbiyum: Yttrium-Aluminyum_Garnet laser (Er:YAG laser) klinisyenin hasarlı dokuyu kanamaya sebep olmadan veya derinin derin tabakalarının hasarı olmadan eksize etmesine olanak sağlar. Laser cerrahisi küçük veya dar alanlarda lokalize AK lezyonlarının eksizyonuna uygundur. Bu teknik diğer metotlarla optimal cevap alınmadığında sekonder tedavi olarak başarıyla kullanılabilir. Ancak sıklıkla lokal anestezi gerekir ve hastalarda lokalize pigment kaybı görülebilir. Bazı çalışmalarda tüm tedavi edilen hastaların hemen hemen yarısında hipopigmentasyon görüldüğü bildirilmiştir (69).

Dermabrazyon

Dermabrazyon aktinik keratoz tedavisinde son birkaç yıldır kullanılmaktadır. Bu tedavi modeli aktinik keratozları sadece fiziksel olarak kaldırmaz, yeni aktinik keratozların tekrar ortaya çıkmasını geciktirir veya önler (51).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Haziran 2010 ile Ekim 2010 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, en az bir adet aktinik keratozu olan, diklofenak %3 jel ve kriyoterapi tedavi gruplarının her birine 50'şer olmak üzere toplam 100 AK lezyonu alındı. Çalışma için 21.05.2010 tarihli ve 45 sayılı karar ile etik kurul onayı alındı. Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve hastalardan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onay alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri 18 yaş üstü ve genel sağlık durumu iyi olanlar, yüz, saçlı deride alopesik alan, kulak, el sırtında en az bir aktinik keratoz lezyonuna sahip olanlar iken dışlanma kriterleri aspirin ve NSAİ alerjisi olanlar, kullanılacak ilaç bileşenlerine karşı duyarlılık, tedavi alanında tanımlanmış bir cilt hastalığı olanlar (psöriazis gibi), gebelik ve laktasyon olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan olguların adı-soyadı, yaşı, cinsiyet, Fitzpatrick'e göre deri tipi, güneş koruyucu kullanım öyküsü, eğitim durumu, lezyon sayısı, lokalizasyonu, çapı (en geniş çap), kriyoterapi grubunda her seans için donma süresi, seans sayısı, hastalık şiddet derecesi gibi özellikleri kaydedildi.

Hastalık şiddeti; I: hafif (görünürden daha çok dokunmakla hissedilen, ince AK lezyonu); II: orta (kolaylıkla görülen ve hissedilen, orta kalınlıkta AK lezyonu); III: şiddetli (hiperkeratotik, sınırları belirgin, çok kalın AK lezyonu) olarak sınıflandırıldı.

Hastalara diklofenak sodyum %3 jel (Actinoma jel, Orva İlaç, İzmir, Türkiye) günde 2 kez ovuşturularak uygulanması anlatılarak 3'er hafta aralarla kontrole çağırılarak toplamda 9 hafta tedavi aldılar. Her kontrolde tedaviye yanıt ve yan etkiler (kaşıntı, eritem-eksfolyasyon, iritan kontakt dermatit) açısından değerlendirildi. Hastalar tedaviden sonraki 1, 3 ve 6. aylarda yeni lezyon çıkımı- rekürrens ve 1, 3 ve 6. aylarda hasta memnuniyeti değerlendirildi.

Kriyoterapi ile takip edilen hastaların hepsine kliniğimizde likid nitrojen (-196 derece) ile uygulama yapıldı. Brymill cryogenic systems tankında saklanan likid nitrojen kendinden basınçlı, el tipi Premier cryogenic systems CRY-AC cihazına (PREM, USA) nakledilip uygulama yapılmaktadır. Açık sprey tekniği ile uygulama her bir lezyona, 1-2 cm uzaktan, tek donma-erime siklusu uygulandı. Tedavi

uygulandıktan sonraki her 3 haftalık kontrollerde lezyonlar değerlendirilerek gereken lezyonlara tekrar kriyoterapi uygulandı. En fazla 3 uygulama yapıldı. Her kontrolde tedaviye yanıt ve yan etkiler açısından değerlendirildi. Tedaviden sonraki 1, 3 ve 6. aylarda kozmetik sonuçlar (eritem, pigmentasyon değişikliği, atrofik skar), yeni lezyon çıkımı/rekürrens ve hasta memnuniyeti değerlendirildi.

Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde AK lezyonlarında hiperkeratoz ve palpasyonla hissedilen lezyon kalınlığındaki değişikliklere bakılarak; 0: Değişiklik yok, I: hafif derecede iyileşme (%25), II: orta derecede iyileşme (%50), III: önemli derecede iyileşme (%75), IV: tam iyileşme (%100) olarak derecelendirildi. Klinik iyileşme; lezyonun tam iyileşme (%100) veya önemli derecede iyileşme (%75) olarak kabul edildi. Kriyoterapi grubunda kozmetik sonuçlar; çok iyi (değişiklik yok), iyi (çok hafif eritem ve/veya hiper-hipopigmentasyon), orta (orta eritem ve/veya hiper-hipopigmentasyon), kötü (hafif-orta atrofik skar, hipopigmentasyon) şeklinde sınıflandırıldı.

Aktinik keratozun başlıca nedeni UV ışığına maruziyet olduğu için bütün hastalara öncelikle şapka, giysiler veya güneşten koruyucu losyon ve kremler önerildi. Her iki tedaviden fayda görmeyen lezyonlar biyopsi/total eksizyon için yönlendirilirken; fayda gören hastalar takibe alındı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Tüm veri analizleri SPSS 15.0 ve Minitab 15 paket programları ile yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n ve oran olarak ifade edilmiştir. Normal dağılım gösteren, sürekli, bağımsız yapıdaki veriler Bağımsız örnekleme T Testi ile analiz edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen skor değişkenlerinden oluşan verilerin grup sayılarına göre bağımlı gruplardan oluşan ve grup sayılarına göre Friedman, Marjinal homojenite testi ile, bağımsız gruplardan oluşan verilere Mann-Whitney U testi ya da Kruskal-Wallis H Testi ile analiz edilmiştir. Sürekli nicel veriler arasındaki ilişkiyi verilerin normal dağılım gösterenler Pearson, göstermeyenlere ise Spearman Korelasyon Analizi ile test edilmiştir. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Ki-kare testi ve 2 Proportions testi yapılmıştır. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubu arasında normal dağılan değişkenlerin değerleri ortalama \pm SH olarak verildi, normal dağılmayan değişkenlerin sonuçları ise medyan değer olarak verilmiştir. $p<0.05$ anlamlı, $p<0.01$ oldukça anlamlı, $p<0.001$ ileri düzeyde anlamlı olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan aktinik keratozlu 44 olgunun 18'i kadın (%40.9), 26'sı erkek (%59.1) idi. Olguların yaşları 48-85 arasında olup yaş ortalaması 66.84 ± 9.11 olarak belirlendi. Diklofenak %3 jel tedavisi alan hastaların (Grup I) 10'u (%45.5) kadın, 11'i (%54.5) erkek, kriyoterapi uygulanan hastaların (Grup II) ise 8'i (%36.4) kadın, 14'ü (%63.6) erkekti ve iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Grup I'in yaş ortalaması 64.68 ± 8.58 yıl, grup II'nin yaş ortalaması 69 ± 9.3 yıl idi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmada toplam 100 AK lezyonuna tedavi uygulandı. Bunların 50'si (%50) diklofenak %3 jel tedavisi aldı, 50 lezyona (%50) kriyoterapi uygulandı.

Lezyonların en geniş çapları grup I'de 3-25 mm arasında olup ortalama çap 8.24 ± 4.71 mm, grup II'de 4-20 mm arasında olup ortalama çap 7.94 ± 3.55 mm idi. Lezyonların en geniş çapları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p:0.886$, $p>0.05$). Grupların hasta sayısı, cinsiyet, yaş, lezyon sayısı ve çaplara göre dağılımı Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Grupların hasta sayısı, cinsiyet, yaş, lezyon sayılarına ve çaplarına göre dağılımı

	Diklofenak %3 jel (Grup I)	Kriyoterapi (Grup II)
Hasta sayısı (n)	22	22
Cinsiyet (K/E)	10/12(%22.7/27.3)	8/14(%18.2/31.8)
Yaş aralığı (yıl)	64.68 ± 8.58 (48-85)	69 ± 9.34 (9-82)
Lezyon sayısı (adet)	50(%50)	50 (%50)
Lezyon çapı (mm)	8.24 ± 4.71 (3-25)	7.94 ± 3.55 (4-20)

Olgular eğitim durumuna göre değerlendirildiğinde 25'i (%56.8) ilköğretim, 10'u (%22.7) lise, 9'u (%20.5) üniversite mezunu idi. Olguların 7'si (%15.9) güneş koruyucu ürünler kullanıyorken, 37'si (%84.1) kullanmıyordu. İlköğretim mezunu olup güneş koruyucu ürünler kullanan 2 (%4.5), kullanmayan 23 (%52.3) kişi, lise mezunu olup güneş koruyucu ürün kullanan 3 (%6.8), kullanmayan 7(%15.9), üniversite mezunları arasında güneş koruyucu kullanan 2 (%4.5), kullanmayan 7 (%15.9) kişi idi. Güneş koruyucu ürün kullanan hastalar, eğitim durumunun ilköğretim, lise ve üniversite olması bakımından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı ilişki yoktu (her biri için $p>0.05$).

Grup I'de (diklofenak %3 jel) 47'si (%94) lezyon yüz bölgesinde, 3'ü (%6) lezyon saçlı deride alopesik alanlarda, grup II'de (kriyoterapi) lezyonların 42'si (%84) yüz bölgesinde, 8'i (%16) saçlı deride alopesik alanda idi. Gruplar lokalizasyonun sırasıyla yüz bölgesi ve saçlı deride alopesik alanlar olması açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p:0.236$, $p>0.05$; $p:0.017$, $p<0.05$). Lokalizasyonun gruptaki lezyon sayısına göre dağılımı Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Lokalizasyonun gruptaki lezyon sayısına göre dağılımı

Lokalizasyon	Diklofenak %3 jel (grup I)	Kriyoterapi (grup II)	p
Yüz	47 (%94)	42(%84)	$p:0.236$
Saçlı deride alopesik alan	3 (%6)	8(%16)	$p:0.017$

Lokalizasyonun yüz olduğu 89 lezyonun 59'unda (%66.2); alopesik alanlardaki 11 lezyonun 6'sında (%54.5) tedaviye yanıt alındı. Tedaviye yanıt alınan lezyonlar lokalizasyon açısından karşılaştırıldığında yüz bölgesinde tedaviye yanıtın saçlı deri alopesik alanlardaki yanıtla göre daha fazlaydı ve bu fazlalık istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p<0.001$).

Olgular Fitzpatrick deri tiplerine göre Tip I, Tip II, Tip III olarak ayrıldı. Bunların 4'ü (%9.1) Tip I, 14'ü (%31.8) Tip II, 26'sı (%59.1) Tip III deri tipinde idi. Deri tipi I, II, III olan olgu sayılarının gruplar arası dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Tüm olgular için deri tipine göre lezyon sayıları karşılaştırıldığında deri tipi II ve III olanların lezyon sayıları deri tipi I olanlara göre daha fazla olup, bu fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p<0.001$). Deri tipi II ve III olanların lezyon sayıları arasında istatistiksel farklılık yoktu ($p:0.052$, $p>0.05$).

Sırasıyla deri tipi I olanların lezyon sayılarının tedavi grupları arasındaki dağılımı karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken ($p>0.05$), deri tipi II olanların lezyon sayısı grup I'de (diklofenak %3 jel) daha fazla idi ve bu fazlalık istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı ($p<0.01$). Deri tipi III olanların lezyon sayısı grup II'de (kriyoterapi) fazla idi ve bu fazlalık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Grupların deri tiplerine göre olgu sayısı ve lezyon sayısı bakımından dağılımı Tablo 4.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Olguların gruplardaki deri tiplerine ve lezyon sayısına göre dağılımı

Deri tipi	Olgu sayısı		Lezyon sayısı	
	(Grup I/II)	(p)	(Grup I/II)	(p)
Tip I	2/2	(p:1)	4/5	(p:0.635)
Tip II	9/5	(p:0.115)	25/14	(p:0.009)
Tip III	11/15	(p:0.262)	21/31	(p:0.046)

Çalışmada hastalık şiddet derecesi hafif olan lezyon sayısı 17 (%17), orta olanların 64 (%64), şiddetli olanların 19 (%19) idi. Gruplar arasında hastalık şiddet dereceleri açısından farklılık yoktu ($p>0.05$). Çalışmaya alınan lezyonların gruplara ve hastalık şiddet derecesine göre dağılımı Tablo 4.4.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Lezyonların hastalık şiddet derecesinin gruplara göre dağılımı

Hastalık şiddeti	Diklofenak %3 jel (Grup I)	Kriyoterapi (Grup II)	p
I(Hafif)	10	7	p:0.296
II(Orta)	32	32	p:1
III(Şiddetli)	8	11	p:0.324

Çalışma sonunda varolan lezyonlarının tamamı iyileşen hasta sayısı diklofenak %3 jel tedavisi alanlarda 9 (%40.9); kriyoterapi uygulananlarda 13 (%59.1) idi. Kriyoterapi uygulanan grupta iyileşen hasta sayısı fazla olmasına rağmen gruplar arasında iyileşen ve iyileşmeyen hasta sayıları açısından farklılık yoktu ($p>0.05$).

Diklofenak %3 jel tedavi grubunda 50 lezyonun 30'unda (%60) tam ve önemli derecede iyileşme sağlanırken, 20'sinde (%40) iyileşme olmadı. Kriyoterapi grubunda 50 lezyonun 36'sında (%72) tam ve önemli derecede iyileşme, 14'ünde (%28) iyileşme olmadı. Hem topikal tedavi alan hem de kriyoterapi uygulanan lezyonlarda tedaviye yanıt alındı ve bu yanıt her iki grup içinde istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ($p<0.001$). Klinik iyileşmenin olduğu ve olmadığı lezyon sayısı tedavi grupları arasında istatistiksel farklılık göstermiyordu (sırasıyla $p:0.294$, $p>0.05$; $p:0.139$, $p>0.05$). İyileşme oranlarının gruplara göre dağılımı Tablo 4.5.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. İyileşme oranlarının gruplara göre dağılımı

İyileşme(%)	Diklofenak %3 jel (Grup I)	Kriyoterapi (Grup II)	p
Değişiklik yok(%0)	6	5	p: 0.669
Hafif(%25)	6	4	p: 0.656
Orta(%50)	8	5	p: 0.434
Önemli(%75)	8	8	p: 1
Tam(%100)	22	28	p: 0.317

Hastalık şiddet derecesi I (hafif) olan lezyonların hepsinde tedaviye yanıt alındı ve iki tedavi grubu arasında farklılık yoktu ($p:0.296$, $p>0.05$). Hastalık şiddet derecesi II (orta) olanlarda grup II'de (kriyoterapi) yanıt oranı daha yüksekti ancak iki tedavi grubu arasında istatistiksel farklılık yoktu ($p:0.144$, $p>0.05$). Grup I'de (diklofenak %3 jel) hastalık şiddet derecesi III (şiddetli) olan lezyonlarda klinik iyileşme gözlenmedi. Grup II'de (kriyoterapi) hastalık şiddet derecesi III (şiddetli)

olan 11 lezyonun 2'sinde klinik iyileşme görüldü. İyileşen ve iyileşmeyen lezyon sayılarının hastalık şiddet derecesine göre dağılımı Tablo 4.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. İyileşen ve iyileşmeyen lezyon sayılarının hastalık şiddet derecesine göre dağılımı

		Hastalık şiddet derecesi					
		I		II		III	
		Grup I	Grup II	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II
İyileşme	Var	10	7	20	27	0	2
	Yok	0	0	12	5	8	9

Lezyon çapı artıkça kriyoterapi seans sayısı artmaktaydı fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p:0.836$, $r:0.030$). Lezyon çapı artıkça toplam kriyoterapi uygulama süresi de artmaktaydı. İki arasında ilişki ileri derecede anlamlı idi ($p<0.001$).

Kriyoterapi uygulanan lezyonların 9'u (%25) 1. uygulama sonrasında, 9'u (%25) 2. uygulama sonrasında, 18'i (%50) 3. uygulama sonunda iyileşti.

Kriyoterapi grubunda klinik iyileşme gösteren 36 lezyon tedavi bittikten 1 ay sonra kozmetik sonuçlar açısından değerlendirildiğinde 27'sinde (%75) iyi (çok hafif eritem ve/veya hiper-hipopigmentasyon), 6'sında (%16.7) orta (orta eritem ve/veya hiper-hipopigmentasyon), 3'ünde (%8.3) kötü (hafif-şiddetli atrofik skar, hipopigmentasyon) idi. Tedaviden sonra çok iyi kozmetik sonuç (değişiklik yok) gösteren lezyon sayısı 0 (%0) iken 3. ayda 28 (%77.8), 6. ayda 30 (%83.3) idi. Kötü kozmetik sonuç (hafif-şiddetli atrofik skar, hipopigmentasyon) gösteren lezyon sayısı tedaviden sonraki 1 ve 3. aylarda 3 (%8.3) iken 6. ayda 2 (%2.8) idi. Takip süresi uzadıkça kozmetik sonucu çok iyi olan lezyon sayısı artarken; kozmetik sonucu kötü olan lezyon sayısı azalmaktaydı. Tedaviden sonraki 1. ay ile 3. aylardaki kozmetik sonuçlar karşılaştırıldığında aralarında ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Tedaviden sonraki 1. ay ile 6. aylardaki kozmetik sonuçlar karşılaştırıldığında aralarında ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Tedaviden sonraki 3. ay ile 6. aylardaki kozmetik sonuçlar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$). Tedaviden sonraki 1, 3 ve 6. aylardaki kozmetik sonuçların dağılımı Tablo 4.7.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Tedaviden sonraki 1, 3 ve 6. aylardaki kozmetik sonuçların dağılımı

	1.ay		3.ay		6.ay	
	n	%	n	%	n	%
Kozmetik sonuçlar						
Çok iyi	0	0	28	77.8	30	83.3
İyi	27	75	2	5.6	1	2.8
Orta	6	1.7	3	8.3	4	11.1

n: lezyon sayısı

Seans sayısı arttıkça kozmetik sonuçlar iyiden kötüye doğru ilerlemekteydi, bu istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulundu ($p<0.01$). Kriyoterapi uygulama süresi ile kozmetik sonuçlar karşılaştırıldığında süre arttıkça kozmetik sonuçlarda iyiden kötüye doğru ilerlemekteydi, bu istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı idi ($p<0.001$). Kozmetik sonuçların seans sayısı ve kriyoterapi uygulama süresine göre dağılımı Tablo 4.8.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Kozmetik sonuçların seans sayısı ve kriyoterapi uygulama süresine göre dağılımı

Kozmetik sonuçlar	Seans sayısı(n)	Kriyoterapi uygulama süresi (sn)
İyi	2.04±0.85	15.59±8.77
Orta	2.83±0.41	24.5±11.27
Kötü	2.98±0.21	44.3±23.25

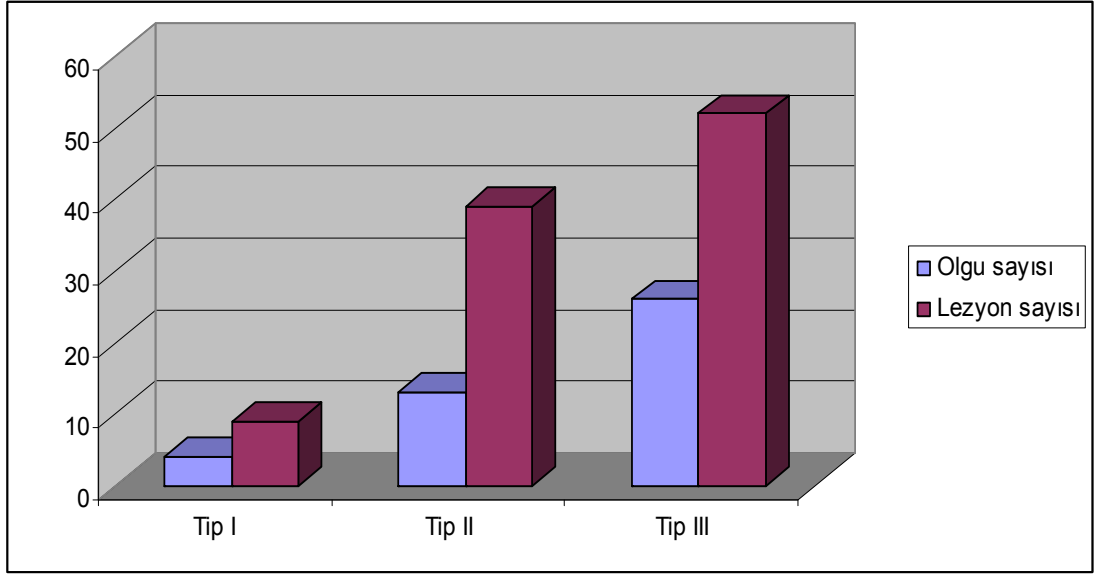
Kriyoterapi seansları sonrasında hiçbir hastada sekonder enfeksiyon gelişmedi. Diklofenak %3 jel tedavisi alanlarda uygulama bölgesindeki yan etkiler açısından değerlendirildiğinde 10 (%20) hastada kaşıntı, 8'inde (%16) eritem-

eksfoliasyon gözlemlendi. Bu yan etkiler hafif, tolere edilebilir düzeyde idi. Bir hasta ilk kontrolde şiddetli iritan kontakt dermatit nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

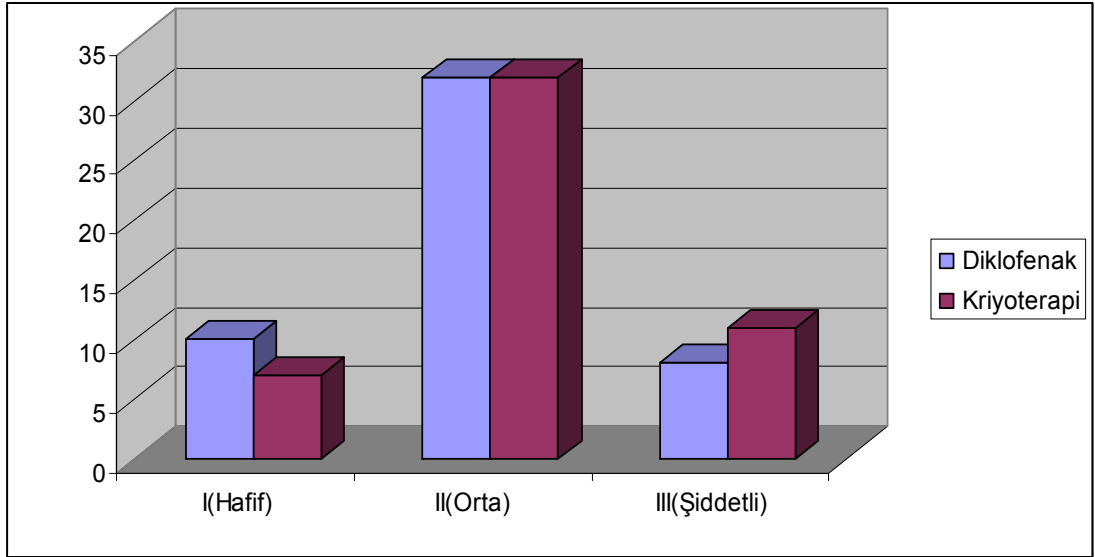
Hastaların tedaviden memnuniyetleri 1, 3 ve 6. aylarda gruplar arasında farklılık göstermiyordu ($p>0.05$). Tedaviden sonraki 1, 3 ve 6. aylardaki kontrollerde tedavi gruplarında yeni lezyon/nüks görülmedi. Hasta memnuniyetlerinin 1, 3 ve 6. aylarda gruplara göre dağılımı Tablo 4.9.'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Hasta memnuniyetlerinin 1, 3 ve 6. aylarda gruplara göre dağılımı

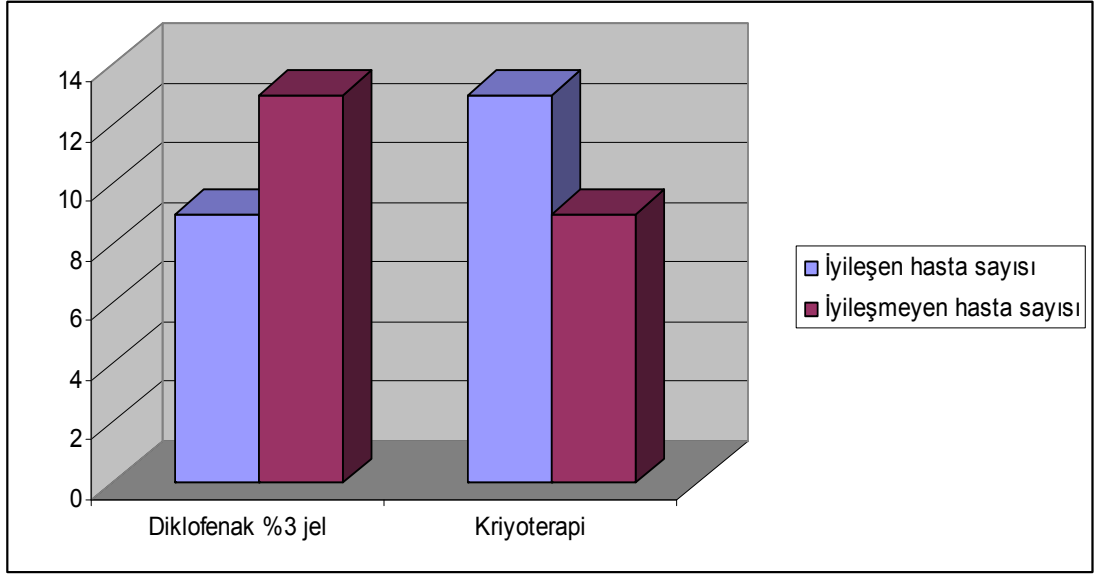
Hasta memnuniyeti	1. ay (GrupI/II)	3. ay (GrupI/II)	6.ay (GrupI/II)
İyi	9 /15	9/16	12/7
Orta	6/4	7/4	5/3
Kötü	7/3	6/2	5/2



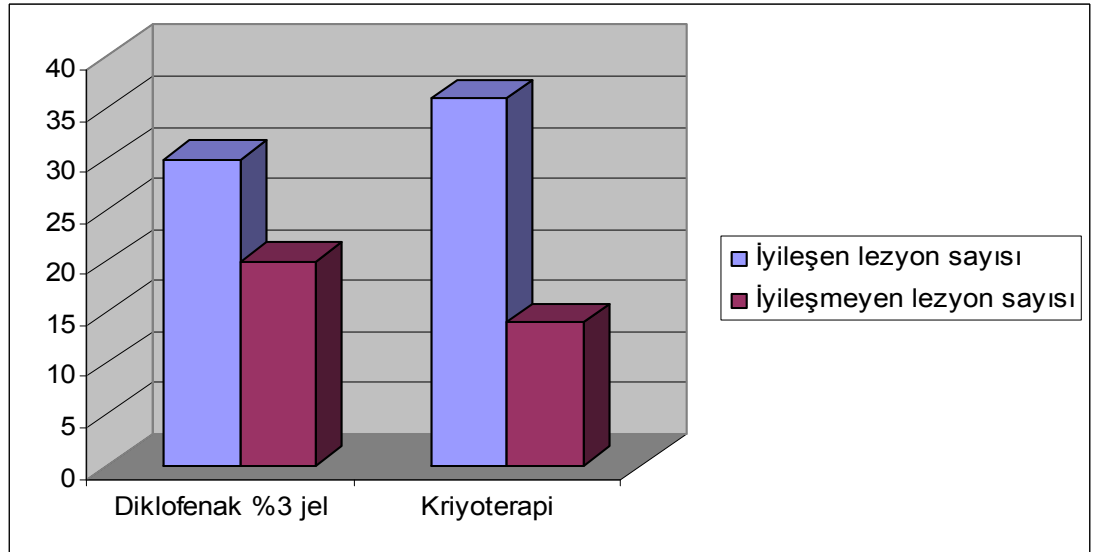
Şekil 4.1. Olgu sayısı ve lezyon sayılarının deri tiplerine göre dağılımı



Şekil 4.2. Lezyonların hastalık şiddet derecesinin gruplara göre dağılımı



Şekil 4.3. Hastaların tedaviye yanıtlarının gruplara göre dağılımı



Şekil 4.4. Lezyonlardaki tedaviye yanıtın gruplara göre dağılımı

5. TARTIŞMA

Aktinik keratozun oluşumunda en önemli faktörlerden biri yaştır. Tüm epidemiyolojik çalışmalar, aktinik keratozların prevalansının ileri yaşla arttığını göstermektedir. Beyaz ırk arasında, hayatın 3. on yılında prevalans oranının %10'un altında fakat 7. on yılda %80'den fazla olduğu gösterilmiştir (15, 73). Bu çalışmada olguların yaşları 48-85 arasında olup yaş ortalaması 67.1 ± 9.49 idi. Bir diğer adı senil keratoz olan bu hastalığın ileri yaş grubunda artış gösterdiği açıktır. Bu çalışma grubundaki sonuçların literatür sonuçları ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Aktinik keratozun genelde erkeklerde kadınlara göre daha sık görüldüğü bildirilmektedir. İngiltere'de Avrupa üzerine yapılmış olan bir çalışmada, aktinik keratoz prevalansının erişkin erkekler arasında %15, erişkin kadınlar arasında %6 olduğu bildirilmiştir (14). Bu durum cinsiyete bağlı olarak mesleki ve hobisel nedenlerle daha fazla UV maruziyetiyle açıklanabilir. Çalışmada hastaların %40.9'u kadın, %59.1'i erkek idi.

Aktinik keratozda, açık ten renginin önemli bir predispoze faktör olduğu bilinmektedir. Kolay güneş yanığı oluşan ve zor bronzlaşan açık tenli bireyler (Fitzpatrick Tip I ve II) en fazla risk altındadır (71). Açık ten rengi bölgemiz için de önemli bir predispoze faktör olarak görülmektedir. Ama diğer yandan deri tipi Tip III olan olgularda, aktinik keratoz oranlarının açık tenli deriye sahip olanlar kadar yüksek bulunması, olguların cilt tipi ile lezyon sayısı arasında fark olmaması deri tipi I olan hasta sayısının az olması ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmalarda aktinik keratoz lezyonlarının genellikle klasik yerleşim yerleri olan baş-boyun, ön kollar, el sırtları ve alopesik alanlarda yerleştiği belirtilmektedir. Yapılmış çalışmalarda klasik yerleşim yerleri için bu oran %80'den yüksektir (25). Aktinik keratozların lokalizasyonu topikal tedaviye verilen yanıt süresini etkiler. Yüzdeki aktinik keratozlarda daha hızlı yanıt alınırken (saçlı deri üzerindikilerden daha hızlı) ekstremiteler üzerindikilerde genellikle yanıt süresi uzundur (72). Bu çalışmada lezyonlar en fazla yüz bölgesinde idi ve lokalizasyonun yüz olduğu lezyonlarda saçlı deride alopesik alanlara göre tedaviye yanıt oranı daha yüksekti (%59.8'e %54.5).

Güneş koruyucu ürün kullanımı hergün maruz kalınan UV ışık maruziyetine karşı aktif bariyer oluşturduğu için aktinik tedavisinde yeralır (51). Az sayıdaki

randomize kontrollü çalışmalarda güneş koruyucu ürün kullanımının aktinik keratoz insidans ve prevalansını azalttığı gösterilmiştir (73). Hastalar bu çalışmaya alınmadan önce yalnızca 7'si (%15.9) güneş koruyucu kullanmaktaydı ve eğitim durumu ile güneş koruyucu kullanımı arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Aktinik keratoz gelişiminde kümülatif güneş maruziyetinin major risk faktörü oluşturduğu, çocukluk çağından itibaren güneş maruziyetinin önlenmesinin, ileri dönemde aktinik keratoz ve skuamöz hücreli karsinoma insidansını azalttığı bildirilmektedir (74). Güneşten koruyucu kullanımının erken yaşlardan itibaren yaygınlaştırılması, bu konuda toplumun uyarılması gerekmektedir. Güneşten koruyucu kullanımının koruyucu sağlık hizmetlerinde daha fazla önem verilmesi gereken bir önlem olduğu açıkça görülmektedir.

Kanıtlar SHK ve diğer kanserlere progresyonu önlemek için aktinik keratoz tedavisinde erken girişim ve agresif tedaviyi desteklemektedir. Tedavi stratejisi geliştirmelerinde klinisyenlere yardımcı olmak için Amerikan Dermatoloji Akademisi ve Avrupa Dermatoloji Forumu aktinik keratoz tedavisi için uygun bilgi ve ampirik kanıtlar baz alınarak öneriler sunmaktadır (7). Tedavi seçimi lezyon büyüklüğü, yeri ve süresi, lezyonun büyüme paterni ve önceki dermatolojik tedaviler birçok faktöre bağlıdır (75). Değerlendirme kriterlerindeki değişkenlere bağlı olarak aktinik keratoz yönetiminde tedavinin etkisini belirlemek zordur. Klinik pratikte lezyonların düzelme yüzdesi tedavi başarısı açısından bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Araştırmacılar %75 ila %100'e ulaşan lezyondaki düzelme oranlarını değerlendirmektedir (48). Bu çalışmada benzer değerlendirme uygulandı.

Aktinik keratozların malignite riski taşıması ve bunlardan gelişen bazı SHK daha agresif seyretmesi, tedavinin önemini artırmaktadır (7).

Aktinik keratozun medikal tedavisinde tüm tedavi seçenekleri hücre hasarına neden olmak ve/veya kazanılmış immüniteyi artırmak suretiyle tek etki mekanizması ve fonksiyonuna sahiptir. Bu farklılıklara rağmen onaylanan tedavilerin hepsinde aktinik keratoz lezyonlarının temizlenmesi açısından etkinlik gösterilmiştir (40, 41, 59, 60).

Proinflatuar süreçte etkili bir mediyatör olan siklooksijenaz ile karsinogenez arasındaki ilişkinin tespit edilmesi üzerine aktinik keratoz tedavisinde topikal nonsteroid antiinflatuar ilaçların etkili olabileceği öngörülmüştür. Bunlar

arasında en sık kullanılanı diklofenak %3 jel olmuştur (57). Orta derecede etkinliğe sahip olduğu ileri sürülmektedir (11).

Aktinik keratoz tedavisinde diklofenakın tümör rezolüsyonunu sağlamasına dair etki mekanizması açık değildir. Ancak ortaya çıkan kanıtlardan yola çıkarak siklooksijenaz enzimlerini inhibe eder ve sonuç olarak araziidonik asit (AA) ürünleri azalır (76). AA metabolitlerinin epitelyal tümör büyümesinde anjiogenezi stimüle ederek, apoptozu inhibe ederek ve tümör hücrelerinin invazivlik özelliğini artırarak merkezi rol oynadığı gösterilmiştir (77).

Diklofenak %3 jel kontrol tedaviler ile karşılaştırıldığında etkili bir ajan olduğu bildirilmiştir (59). Buna benzer sonuçlar, 96 hastaya 90 gün boyunca günde 2 kez diklofenak %3 jel uygulanan kör-kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir; 30 gün diklofenak %3 jel kullanan hastaların %50'sinde lezyonlar tamamen temizlenmiştir. Kontrol grubunda bu oran %20 olarak bulunmuştur. Tedavi grubundaki lezyonların %77'sinde, plasebo grubundakilerin %33'ünde tam ve tama yakın klinik iyileşme sağlanmıştır. Tedavi grubunda hastaların %79'unda cilt ile ilişkili yan etkiler (kaşıntı, pullanma, eritem) görülmüştür. En sık görülen yan etki kaşıntı, tedavi grubundaki 58 hastanın 32'sinde (%55) görülmüştür (60).

Rivers JK ve arkadaşlarının diklofenak %3 jelin etkinliğinin değerlendirildiği açık, kontrolsüz çalışmada, 29 hastaya günde iki kez ortalama 62 gün (33-176) süreyle tedavi uygulanmıştır. Tedavi 30 güne tamamlandıktan sonra yapılan değerlendirmede 22 hastanın (%81) lezyonlarında tam iyileşme 4 (%15) hastada belirgin klinik iyileşme görülmüştür. Hastaların 7'sinde (%24) iritan tipte kontakt dermatit geliştiği gözlenmiştir (78). Yine Rivers JK ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü 195 kişilik bir çalışmada, günde 2 kez diklofenak %3 jel ve plasebo alan grup 30 ve 60. günlerde karşılaştırıldığında 30 günde lezyonların %16'sında, 60. günde %31'inde tam yanıt alınmıştır. Çalışmada özellikle 30 günden ziyade 60 günlük kullanım varsa etkinin belirgin olduğu sonucuna varılmıştır. İyileşmeler 60 günlük tedavi periyodunun sonunda da görüldüğü gözlenmiştir. Tedavi bitiminde hastaların %33'ünün tedavi edilen lezyonların tamamının temizlenmesiyle sonuçlanmıştır. Tedavi grubunda %36 plasebo grubunda %59 sıklıkla kaşıntı gözlenmiştir. Bu sonucun diklofenakın antipruritik etkisine bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır (59).

Fariba I. ve arkadaşlarının yaptığı 20 kişilik bir çalışmada, 32 aktinik keratoz lezyonuna, 90 gün boyunca, günde 2 kez diklofenak %3 jel ve plasebo karşılaştırıldığı lezyonların %64'ünün çaplarında gerileme olmuş; bununla birlikte, lezyonların %59.5'inde tedaviye yanıt alınmazken, %34.3 gerileme olmuş ve sadece %9.3 lezyonda tam iyileşme sağlanmıştır (79).

Nelson C. ve arkadaşlarının çalışmasında, 90 günlük diklofenak %3 jel tedavisi ve takip eden 30 günlük izlem periyodu sonunda %75'den fazla AK lezyonunda tam iyileşme sağlandığı görülmüştür. Yan etkiler uygulama alanında sıklıkla hafif veya orta şiddette ekfoliasyon ve eritem görülmüştür (62). Çok merkezli çalışmanın bir uzantısında; 90 gün boyunca diklofenak %3 jel kullanımından sonra %75 ve %100 lezyon iyileşmesi değerlendirilmiştir. Bir yıllık takipte hastaların %79'unda %100 iyileşme sağlanmıştır. Uzun dönem çalışmalarda daha güçlü temizlenme sağlandığı gösterilmiştir (80).

Diklofenak %3 jelin etkinliğini daha fazla ortaya ortaya koymak için, Smith SR ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 28 gün süreyle 5-FU %5 krem ile 90 gün süreyle diklofenak %3 jelin etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılmış. Diklofenak %3 jel ile %89, 5-FU %5 krem ile %98 oranında lezyon sayısında azalma bildirilmiştir. Ancak 5-FU %5 krem grubunda orta ve ciddi eritem, diklofenak %3 jel grubuna göre daha yaygınken ve diklofenak %3 jel kullananlar sadece hafif inflamasyon yaşadığı gözlenmiştir (81).

Köse O. ve arkadaşlarının aktinik keratozda diklofenak %3 jel (günde bir kez) ile imikimod %5 kremin (haftada 3 kez, 12 hafta boyunca) etkinliği ve güvenilirliğinin karşılaştırıldığı çalışmada 90 gün ve izleyen 30. gündeki aktinik keratoz lezyonlarında iyileşme değerlendirilmiştir. Tedaviye yanıt lezyonda %75 düzelme önemli derecede iyileşme; %100 düzelme tam iyileşme kabul edilmiş, buna göre diklofenak %3 jel grubunda lezyonların %52'sinde önemli derecede iyileşme, %12'sinde tam iyileşme sağlanırken, imikimod krem grubunda %73'ünde önemli, %22'sinde tam iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (82).

Ayrıca Dirschka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diklofenak %3 jel ile 3 aylık tedavi sonrası aktinik keratoz lezyonlarında kanser transformasyonu ile ilgili işaretlerde regresyon olduğunu göstermiştir. Çalışmada 65 hastanın %23'ünde

histolojik bulgularda tamamen düzelme görülürken; çalışma sonucunda daha uzun süre kullanımlarla tedavi etkinliğinin artabileceği öngörülmüştür (83).

Çalışmalarda genel olarak farklı süreler olsa da diklofenak %3 jelin aktinik keratoz tedavisinde etkili olduğu ve iyi tolere edildiği gözlenmiştir. Bu çalışmada diklofenak %3 jel 62 gün boyunca günde 2 kez uygulandı. Çalışmada 50 lezyonun 30'unda (%60) tam ve önemli derecede klinik iyileşme sağlandı. Hastalarda diğer birçok çalışmada olduğu gibi en sık görülen yan etki kaşıntı idi. Yan etkiler tedaviyi sonlandıracak kadar şiddetli değildi ancak bir hasta ilk kontrolde şiddetli iritan kontakt dermatit nedeniyle çalışmadan ayrıldı. Çalışmalarda imikimod krem; 5-FU krem ile benzer şekilde şiddetli eritem, kabuklanma, erozyon ve ülserasyona neden olduğu görülmüştür (84). Ülkemizde imikimod ve 5-FU kremin aktinik keratoz tedavisinde kullanımı için henüz onay alınmamıştır.

Çalışmada diklofenak %3 jel tedavi grubunda hastalık şiddeti III (hiperkeratotik, palpabl) olan aktinik keratoz lezyonlarının hiçbirine yanıt alınmadı. Literatürde hastalık şiddet derecesi ve klinik iyileşmeyi karşılaştıran bir çalışma mevcut değildi. Hiperτροφik lezyonlarda diklofenak %3 jel, 5-FU krem, imikimod %5 krem, PDT tedavisi nadiren kullanılır; kriyoterapi koşullara bağlı olarak, küretaj ise en uygun tedavi olduğu belirtilmektedir (9). Bu çalışmada elde ettiğimiz bulgularla da, diklofenak %3 jelin hiperkeratotik, sınırları belirgin, kalın aktinik keratoz lezyonlarında ilk tedavi seçeneği olmaması gerektiği sonucuna varılabilir.

Kriyoterapi sık kullanılan fiziksel tahribe dayanan bir tedavi metodudur (45, 76). Bu tedavi anormal dokuyla beraber normal dokuyu da hasarlar, epidermisin dermisten ayrılmasına ve bozulmasına sebep olur (69). Her ne kadar anestezi gerekmeseyse de veya kanamayla sonuçlanmasa da geçici kızarıklık ve ödem olabilir ve uzun süreli dondurma uygulama bölgesinde kalıcı hipopigmentasyon oluşmasına sebep olabilir (69).

Aktinik keratozda kriyoterapinin etkinliğinin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada değişken donma zamanı ile %98'e varan kür oranı bildirilmiştir (85). Keng-Ee Thai ve arkadaşlarının kriyoterapinin etkinliğini değerlendirdiği prospektif bir çalışmada tek seans, tek donma erime siklusu kullanılmış ve lezyonlar 3 ay sonra değerlendirildiğinde %67.2'sinde tam klinik iyileşme görülmüştür. Çalışmada çapları geniş lezyonlarda daha uzun donma süresi uygulanmış ve uzun donma süresi

ile birlikte yanıt oranının da arttığı gözlenmiştir. Donma süreleri ile tedaviye yanıtlar karşılaştırıldığında; donma süresi 5 saniyeden (sn) kısa olanlarda tedaviye yanıt oranı %39 iken donma zamanı 20 sn'den uzun lezyonlarda tedaviye yanıt oranı %83'e çıktığı saptanmıştır (86).

Szeimes RM ve arkadaşlarının kriyoterapi (tek donma-erime siklusu) ile M-ALA PDT'nin etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırdığı çalışmada aktinik keratoz lezyonlarının 3. aydaki yanıt oranları; PDT için %69, kriyoterapi için %75 olarak bulunmuştur (53). PDT ile kriyoterapinin (tek donma erime siklusu) etkinliğinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada lezyonlardaki iyileşme PDT grubunda %91, kriyoterapi grubunda %68 olarak bulunmuştur (54).

Bu çalışmada 3'er hafta aralarla tek donma-erime siklusu (3-24 sn) uygulandı ve tedaviye yanıt değerlendirildi. En fazla 3 seans kriyoterapi uygulandı. Kriyoterapi grubundaki aktinik keratoz lezyonlarının %72'sinde tedaviye yanıt alındı. Lezyonların yalnızca %25'i 1. seans sonrası iyileşirken geri kalan %25'inde 2 ve %50'sinde 3 seans tedaviye gereksinim duyuldu. Aktinik keratozda kriyoterapi ile yapılan çalışma sonuçlarındaki bu farklılık tedavinin sıklığı, süresi, yoğunluğu ve tedavi bölgesindeki ısı derecesinin kesin biçimde spesifik edilmemesi gibi faktörler açısından mutlak bir standardizasyona sahip olmamasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Kriyoterapi ofis ortamında kolaylıkla uygulanır, mükemmel kozmetik sonuçlar verir ve iyi tolere edilir. İnfeksiyon, hipo-hiperpigmentasyon, skar ve saç kaybı; bununla beraber nadiren ciddi reaksiyonlara neden olur (53, 86). Bu çalışmada kriyoterapi sonrasında hastalara herhangi bir tedavi önerilmemekle beraber hiçbir lezyonda sekonder enfeksiyona bağlı komplikasyon izlenmedi.

Keng-Ee Thai ve arkadaşlarının kriyoterapinin etkinliğini değerlendirdiği prospektif çalışmada tedaviden 3 ay sonra kozmetik sonuçlar değerlendirildiğinde lezyonların %51'inde çok iyi, %43'ünde iyi, %6'sında kötü olarak bulunmuştur. Uzun donma süreleri daha yüksek kür oranı verirken kozmetik sonuçları kötü yönde etkilediği sonucuna ulaşılmıştır. Kozmetik sonuçlar kriyoterapi ekipmanının farklılığı, sprey burnunun büyüklüğü, klinik tecrübe gibi faktörlerden etkilenmektedir (86).

Szeimes RM ve arkadaşlarının kriyoterapi (tek donma-erime siklusu) ile M-ALA PDT'nin karşılaştırıldığı çalışmada çok iyi (değişiklik yok) kozmetik sonuçların PDT kullanımında kriyoterapiden üstün olduğu sonucuna varılmıştır (sırasıyla %53, %32) (53). Benzer başka bir çalışmada hipopigmentasyon PDT grubunda %5 iken kriyoterapi grubunda %29 olarak bulunmuştur (54). Topikal PDT, geleneksel tedavilerden şekil bozukluğunun özel bir risk taşıyabileceği anatomik alanlardaki lezyonlar ve geniş yüzeysel tümörler için özellikle yararlı olabilir (87).

Bu çalışmada kozmetik sonuçlar 1. ayda lezyonların 27'si (%75) iyi (çok hafif eritem ve/veya hiper-hipopigmentasyon) iken 3. ayda 28 (%77.8), 6. ayda 30 (%83.3) idi. Tedaviden sonra kötü kozmetik sonuç (hafif-şiddetli atrofik skar, hipopigmentasyon) gösteren lezyon sayısı 1. ay ve 3. aylarda 3 (%8.3) iken 6. ayda 2 (%2.8) idi. Ortalama kriyoterapi uygulama süresi arttıkça kozmetik sonuçlarda iyiden kötüye doğru ilerlediği gözlemlendi. Kriyoterapinin uygulanabildiği benign lezyonlarda, lezyonun büyüklüğüne göre değişmekle beraber bir donma-erime zamanı için 3-60 sn'lik uygulama yeterli olmaktadır ancak premalign lezyonların tedavisinde daha uzun süreli donma zamanı gerekmektedir (65). Daha kısa süreli uygulama protokolleri ile daha iyi kozmetik sonuçlar elde edilebilir ancak başarı oranı azalacaktır. Doku tahribi prensibi ile uygulanan kriyoterapide uygulama süresi uzadıkça reepitelizasyon süreci de uzayacaktır.

Çalışmada hastalık şiddet derecesi I olup iyileşen lezyonların hepsi çok hafif eritem ve hiper-hipopigmentasyon ile iyileşirken; hastalık şiddet derecesi III olup iyileşen lezyonlar hafif-orta atrofik skar, hipopigmentasyon ile iyileşti. Literatürde hastalık şiddet derecesi ve kozmetik sonuçları karşılaştıran çalışma mevcut değildi. Kriyoterapi ince, sınırları belirgin, soliter veya dağınık küçük çaplı lezyonların tedavisinde kullanılır. Hiperkeratotik lezyonlar kriyoterapiye çok dirençlidir ve tedavi öncesi kürete edilmelidir (53).

Hiperkeratotik aktinik keratozun histopatolojisi değerlendirildiği bir çalışmada 50 lezyonun %14'ünde SHK in situ saptanmıştır. Klinik olarak tanımlanmış bu lezyonlar shave biyopsi ile ortadan kaldırılmalıdır (88). Sınırlı kaynaklara dayanarak bu tedavi yöntemi sıklıkla likit nitrojene yanıt vermeyen kalın aktinik keratoz lezyonlarında kullanılır (51). Bu sonuçlar eşliğinde hiperkeratotik AK lezyonlarının tedavisinin hem tanı hem tedavi amaçlı total eksizyon olması

yönündedir. Sadece şiddetli lezyonlarda değil tüm aktinik keratoz lezyonlarında histopatolojik ve klinik olarak bu iki tanının birbirinin devamı olması ve birbirleri arasında bir progresyon olması nedeniyle güvenilir bir ayırım yapmak neredeyse imkansızdır. Aktinik keratoz bu iki lezyonu birbirinden ayıran net bir özellik göstermeksizin SHK'ya dönüşebilir. Bundan dolayı aktinik keratozun hangi noktada karsinomaya dönüşeceğini öngörmek imkansızdır (24). Bu durum aktinik keratoz olduğu düşünülen fakat tedaviye yanıt vermeyen lezyonlarda klinisyeni biyopsi almaya zorlar. Bu çalışmada fayda görmeyen lezyonlar biyopsiye yönlendirildi.

Çalışma sonucunda iki grubun lezyonlarının tedaviye yanıtı ve gruplardaki iyileşen hasta sayısı karşılaştırıldığında aralarında farklılık yoktu ($p>0.05$). Berlin JM ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek başına tek seans kriyoterapi ile tek seans kriyoterapi sonrası 90 gün diklofenak %3 jelin kullanımı karşılaştırıldığında (lezyon sayısında azalma sırayla %67'ye %88) ikili tedavinin monoterapiden daha iyi sonuçlar sağladığı gösterilmiştir (89). Aktinik keratoz tedavisinde kullanılan kriyoterapi ve diklofenak %3 jel en sık tercih edilen tedavi seçenekleri arasında olmasına rağmen bu iki tedavinin etkinliğini karşılaştıran çalışma mevcut değildi. Çalışmada iyileşen lezyon sayıları diklofenak %3 jel ile kriyoterapi arasında istatistiksel farklılık göstermemesine rağmen kriyoterapi daha etkindi (sırasıyla %60'a %72). Hasta seçiminde kriyoterapi seanslarına 3 haftada bir gelebilecek hastalar için diklofenak %3 jel iyi bir alternatif oluşturmaktadır.

Hastaların tedavi bittikten 1, 3, 6 ay sonraki kontrollerinde yeni lezyon/nüks görülmedi. Daha uzun takipler tedavi yanıtının doğru değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır.

Çalışmadaki hastaların çoğu farklı bir şikayetle polikliniğimize başvurup genel tarama sırasında aktinik keratoz lezyonuna sahip olduğu farkedilen hastalardı. Aktinik keratoz şikayetleri ile gelen hastalar da bunun bir kozmetik problem olarak gördüğü için ya da ciltte rahatsız edici kabuklanmaya neden olduğu için başvuruyordu; bunun bir kanser öncüsü olduğunu çoğu bilmiyordu. Aktinik keratoz erken evrede görünmekten çok hissedildiği için hastalar tarafından kolayca atlanabilir. Bu nedenle çalışmadaki AK lezyonlarının çoğunu hastalık şiddet derecesi II ve III olan lezyonlar oluşturmaktaydı. AK çoğunlukla 65 yaş üstü görüldüğü için

yaşlılığa bağlı diğer sistemik sorunlarının daha ön plana geçmesi nedeniyle ihmal edildiği düşünülmektedir.

Aktinik keratoz gelişiminde kümülatif güneş maruziyetinin major risk faktörü oluşturduğu, çocukluk çağından itibaren güneş maruziyetinin önlenmesinin, güneşten koruyucu ürünler kullanımının erken yaşlardan itibaren yaygınlaştırılması, bu konuda toplumun uyarılması önemlidir. Güneşten koruyucu kullanımının koruyucu sağlık hizmetlerinde daha fazla önem verilmesi gereken bir önlem olduğu açıkça görülmektedir.

Özellikle hiperkeratotik üzerinde SHK gelişme riski daha yüksek olduğu için aktinik keratoz tedavisinde kozmetik kaygılar ikinci planda bırakılarak etkinliği kanıtlanmış tedavi yöntemlerinin zaman kaybedilmeden uygulanması gerekmektedir. Tedaviye yanıt alınamayan aktinik keratoz lezyonları histopatolojik olarak değerlendirilmelidir.

Tüm bu özellikler göz önüne alındığında bütün hastaların tedavi başlamadan önce olası SHK işaretleri açısından irdelenmeli, tedavi seçilirken hasta ve lezyon özellikleri dikkate alınması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Aktinik keratoz tedavisinde kriyoterapi ve diklofenak sodyum %3 jel tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğinin karşılaştırıldığı bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıdadır:

- 1) Bu çalışmaya 44 aktinik keratozlu hasta alındı. Çalışma grubunu oluşturan hastaların 26'sı (%59.1) erkek, 18'i (%40.9) kadın olup, yaş ortalaması 66.84 ± 9.11 yıl olup, yaşları 48 ila 85 yıl arasında değişmekteydi.
- 2) Diklofenak %3 jel tedavisi alan hastaların 10'u (%45.5) kadın, 11'i (%54.5) erkek, kriyoterapi uygulanan hastaların ise 8'i (%36.4) kadın, 14'ü (%63.6) erkekti ve iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).
- 3) Diklofenak %3 jel tedavisi alan hastaların yaş ortalaması 64.68 ± 8.58 yıl, kriyoterapi uygulanan hastaların yaş ortalaması 69 ± 9.3 yıl idi. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).
- 4) Çalışmada toplam 100 AK lezyonunun 50'si (%50) diklofenak %3 jel tedavisi aldı, 50 lezyona (%50) kriyoterapi uygulandı.
- 5) Lezyonların en geniş çapları diklofenak %3 jel tedavisi alan grupta 3-25 mm arasında olup ortalama çap 8.24 ± 4.71 mm, kriyoterapi uygulanan grupta 4-20 mm arasında olup ortalama çap 7.94 ± 3.55 mm idi. Lezyonların en geniş çapları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p = 0.886$, $p > 0.05$).
- 6) Olguların 7'si (%15.9) güneş koruyucu ürünler kullanıyorken, 37'si (%84.1) kullanmıyordu. İlköğretim mezunu olup güneş koruyucu ürünler kullanan 2 (%4.5), kullanmayan 23 (%52.3) kişi, lise mezunu olup güneş koruyucu ürün kullanan 3 (%6.8), kullanmayan 7 (%15.9), üniversite mezunları arasında güneş koruyucu kullanan 2 (%4.5), kullanmayan 7 (%15.9) kişi idi. Güneş koruyucu ürün kullanan hastalar, eğitim durumunun ilköğretim, lise ve üniversite olması bakımından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı ilişki yoktu (her biri için $p > 0.05$).
- 7) Diklofenak %3 jel tedavi grubundaki lezyonların 47'si (%94) lezyon yüz bölgesinde, 3'ü (%6) lezyon saçlı deride alopesik alanda, kriyoterapi grubundaki lezyonların 42'si (%84) yüz bölgesinde, 8'i (%16) saçlı deride alopesik alanda idi. Gruplar lokalizasyonun sırasıyla yüz bölgesi ve saçlı deride alopesik alan olması

açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p:0.236$, $p>0.05$; $p:0.017$, $p<0.05$).

8) Lokalizasyonun yüz olduğu 89 lezyonun 59'unda (%66.2); saçlı deride alopesik alandaki 11 lezyonun 6'sında (%54.5) tedaviye yanıt alındı. İyileşen lezyonlar lokalizasyon açısından karşılaştırıldığında yüz bölgesinde tedaviye yanıtın saçlı deride alopesik alandaki yanıtı göre daha fazlaydı ve bu fazlalık istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p<0.001$).

9) Hastalar Fitzpatrick deri tiplerine göre 4'ü (%9.1) Tip I, 14'ü (%31.8) Tip II, 26'sı (%59.1) Tip III deri tipinde idi. Deri tipi I, II, III olan olgu sayılarının gruplar arası dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

10) Tüm olgular için deri tipine göre lezyon sayıları karşılaştırıldığında deri tipi II ve III olanların lezyon sayıları deri tipi I olanlara göre daha fazla olup, bu fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p<0.001$). Deri tipi II ve III olanların lezyon sayıları arasında istatistiksel farklılık yoktu ($p>0.05$, $p:0.052$).

11) Deri tipi I olanların lezyon sayılarının tedavi grupları arasındaki dağılımı karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken ($p>0.05$), deri tipi II olanların lezyon sayısı grup I'de (diklofenak %3 jel) daha fazla idi ve bu fazlalık istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı ($p<0.01$). Deri tipi III olanların lezyon sayısı grup II'de (kriyoterapi) fazla idi ve bu fazlalık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

12) Hastalık şiddet derecesi hafif olan lezyon sayısı 17 (%17), orta olan 64 (%64), şiddetli olan 19 (%19) idi. Gruplar arasında hastalık şiddet dereceleri açısından farklılık yoktu ($p>0.05$).

13) Lezyonlarının tamamı iyileşen hasta sayısı diklofenak %3 jel tedavisi alanlarda 9 (%40.9); kriyoterapi uygulananlarda 13 (%59.1) idi. Kriyoterapi uygulanan grupta iyileşen hasta sayısı fazla olmasına rağmen gruplar arasında iyileşen ve iyileşmeyen hasta sayıları açısından farklılık yoktu ($p>0.05$).

14) Diklofenak %3 jel tedavi grubunda 50 lezyonun 30'unda (%60) tam ve önemli derecede iyileşme sağlanırken, 20'sinde (%40) iyileşme olmadı. Kriyoterapi grubunda 50 lezyonun 36'sında (%72) tam ve önemli derecede iyileşme, 14'ünde (%28) iyileşme olmadı. Hem topikal tedavi alan hem de kriyoterapi uygulanan lezyonlarda tedaviye yanıt alındı ve bu yanıt her iki grup içinde istatistiksel olarak

ileri düzeyde anlamlıydı ($p < 0.001$). Klinik iyileşmenin olduğu ve olmadığı lezyon sayısı tedavi grupları arasında istatistiksel farklılık göstermiyordu (sırasıyla $p:0.294$, $p > 0.05$; $p:0.139$, $p > 0.05$).

15) Hastalık şiddet derecesi I (hafif) olan lezyonların hepsinde tedaviye yanıt alındı ve iki tedavi grubu arasında farklılık yoktu ($p:0.296$, $p > 0.05$). Hastalık şiddet derecesi II (orta) olanlarda grup II'de (kriyoterapi) yanıt oranı daha yüksekti ancak iki tedavi grubu arasında istatistiksel farklılık yoktu ($p:0.144$, $p > 0.05$). Grup I'de (diklofenak %3 jel) hastalık şiddet derecesi III (şiddetli) olan lezyonlarda klinik iyileşme gözlenmedi. Grup II'de (kriyoterapi) hastalık şiddet derecesi III (şiddetli) olan 11 lezyonun 2'sinde klinik iyileşme görüldü.

16) Lezyon çapı arttıkça kriyoterapi seans sayısı artmaktaydı fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p:0.836$, $r:0.030$). Lezyon çapı arttıkça toplam kriyoterapi uygulama süresi de artmaktaydı. İkisi arasındaki ilişki ileri derecede anlamlı idi ($p < 0.001$).

17) Kriyoterapi uygulanan lezyonların 9'u (%25) 1. uygulama sonrasında, 9'u (%25) 2. uygulama sonrasında, 18'i (%50) 3. uygulama sonunda iyileşti.

18) Kriyoterapi uygulanan grupta tedaviden sonraki 1. ay ile 3. aylardaki kozmetik sonuçlar karşılaştırıldığında aralarında ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Tedaviden sonraki 1. ay ile 6. aylardaki kozmetik sonuçlar karşılaştırıldığında aralarında ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Tedaviden sonraki 3. ay ile 6. aylardaki kozmetik sonuçlar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p > 0.05$).

19) Kriyoterapi uygulama süresi ile kozmetik sonuçlar karşılaştırıldığında süre arttıkça kozmetik sonuçlarda iyiden kötüye doğru ilerlemekteydi, bu istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı idi ($p < 0.001$).

20) Diklofenak %3 jel tedavi grubu uygulama bölgesindeki yan etkiler açısından değerlendirildiğinde 10 (%20) hastada kaşıntı, 8'inde (%16) eritem-eksfoliasyon gözlemlendi.

21) Hastaların tedaviden memnuniyetleri 1, 3 ve 6. aylarda gruplar arasında farklılık göstermiyordu ($p > 0.05$).

22) Tedaviden sonraki 1, 3 ve 6. aylardaki kontrollerde her iki grupta da yeni lezyon/nüks görülmedi.

KAYNAKLAR

1. Parlak AH, Polat M. Aktinik keratoz. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji, 3. Baskı. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri. 2008;1759-64.
2. Fu W, Cockerell C. The Actinic (Solar) Keratosis. Arch Dermatol. 2003;139:66-70.
3. Elston DM, James WD, Berger TG. Actinic keratosis. Andrews' Diseases of the Skin. Clinical Dermatology. 9th edition. Philadelphia. 2000;641-3.
4. MacKie RM, Quinn AG. Non-melanoma skin cancer and other epidermal skin tumours. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds). Rook's Textbook of Dermatology, Vol. 2, 7th edition. Oxford: Blackwell Publishing, 2004;36.1-50.
5. Rossi R, Mori M, Lotti T. Actinic keratosis. Int J Dermatol. 2007;46:895-904.
6. Berking C, Takemoto R, Binder RL. Photocarcinogenesis in human adult skin grafts. Carcinogenesis. 2002;23:181-7.
7. Stockfleth E, Kerl H. Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. Eur J Dermatol. 2006;16(6):599-606.
8. Jorizzo JL. Current and novel treatment options for actinic keratosis. J Cutan Med Surg. 2004;8:13-21.
9. Berker D, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses. Br J Dermatol. 2007;156:222-30.
10. Michael RH, Ackerman AB. The nature of solar keratosis: A critical review in historical perspective. J Am Acad Dermatol. 2000;43:138-50.
11. Schwartz RA. Actinic keratoses. In: Schwartz RA. Skin Cancer Recognition and Management. 2nd edition, Oxford: Blackwell Publishing, 2008;5-15.
12. Frost, CA, Green AC. Epidemiology of Solar Keratoses. Br J Dermatol. 1994;131(4):455-64.

13. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:4-7.
14. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol.* 2000;142:1154-9.
15. Glogau R. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:23-4.
16. Cockerell CJ. Pathology and pathobiology of the actinic (solar) keratosis. *Br J Dermatol.* 2003;149(66):34-6.
17. Bachmann F, Buechner SA, Wernli M. Ultraviolet light downregulates CD95 ligand and trail receptor expression facilitating actinic keratosis and squamous cell carcinoma formation. *Australas J Dermatol.* 2001;117:1-2.
18. Leffel DJ. The scientific basis of skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:18-22.
19. Mitchell DL, Volkmer B, Breitbart EW. Identification of a non-dividing subpopulation of mouse and human epidermal cells exhibiting high levels of persistent ultraviolet photodamage. *J Invest Dermatol.* 2001;117:590-5.
20. Anwar J, Wrone DA, Kimyai-Asadi A, Alam M. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: Evidence and evolving classification schemes. *Clinics in Dermatology.* 2004;22:189-96.
21. Yu RCH, Pryce DW, MacFarlane AQ, Stewart TW. A histopathological study of 643 cutaneous horns. *Br J Dermatol.* 1991;24:449-52.
22. Feldman SR, Fleischer AB, Jorizzo JL. Destructive procedures are the standard of care for treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:43-7.
23. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma (actinic keratosis). *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:11-7.
24. Moy Ronald L. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:8-10.

25. Duncan KO, Geisse JK, Leffell DJ. Epithelial precancerous lesions. In: Wolff K, Goldsmith S, Katz SI et al. Fitzpatrick's Dermatology of General Medicine. 7th edition, New York: Mc Graw-Hill, 2008;1007-15.
26. Zalaudek I, Ferrara G, Leinweber B, Mercogliano A, D'Ambrosio A, Argenziano G. Pitfalls in the clinical and dermoscopic diagnosis of pigmented actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:1071-4.
27. Quaedvlieg PJ, Tirsi E, Thissen MR, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol.* 2006;16: 335-9.
28. Goldberg LH, Joseph AK, Tschen JA. Proliferative actinic keratosis. *Int J Dermatol.* 1994;33:341-5.
29. Ackerman AB. Solar keratosis is squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2003;139:1216-7.
30. Rosamilia LL, Helm KF. Clinical recurrence of actinic keratosis following marginal biopsy: a retrospective study. *Int J Dermatol.* 2006; 45:1114-5.
31. Ansai S, Mihara I. Sebaceous carcinoma arising on actinic keratosis. *Eur J Dermatol.* 2000;10:385-8.
32. Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. Methods and descriptive results of the SouthWales Skin Cancer Study. *Br J Cancer.* 1996;74:1302-7.
33. Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol.* 1986;115:649-55.
34. Ackerman AB, Mones JM. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2006;155:9-22.
35. Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol.* 1991;127:1029-1031.
36. Graham G, Graham J. Solar keratosis with squamous cell carcinoma (SK-SCC). *J Cutan Pathol.* 1997;24:100.

37. Schwartz RA, Bridges TM, Butani AK, Ehrlich A. Actinic keratosis: an occupational and environmental disorder. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(5):606-15.
38. Wheeland RG. The pitfalls of treating all actinic keratoses as squamous cell carcinomas. *Semin Cutan Med Surg.* 2005;24:152-4.
39. Lowe NJ, Friedlander J. Prevention of photodamage with sun protection and sunscreens. *Photodamage edition.* Gilchrest BA. Boston, Blackwell Science 1995;201-20.
40. Stockfleth E, Christophers E, Benninghoff B, Sterry W. Low incidence of new actinic keratoses after topical 5% imiquimod cream treatment: long-term follow-up study. *Arch Dermatol.* 2004;140:1542.
41. Moloney FJ, Collins P. Randomized, double-blind, prospective study to compare topical 5-aminolaevulinic acid methylester with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):87-91.
42. Lum PY, Armour CD, Stepaniants SB. Discovering modes of action for therapeutic compounds using a genome-wide screen of yeast heterozygotes. *Cell.* 2004;116(1):121-37.
43. Jorizzo JL, Carney PS, Ko WT, Robins P, Weinkle SH, Werschler WP. Fluorouracil 5% and 0.5% creams for the treatment of actinic keratosis: equivalent efficacy with a lower concentration and more convenient dosing schedule. *Cutis* 2004;74:18-23.
44. Pearlman DL. Weekly pulse dosing: effective and comfortable topical 5-fluorouracil treatment of multiple facial actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:665-7.
45. Dinehart SM. The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:25-8.
46. Lavrence N, Cox SE, Cockerell CJ, Freeman RG, Cruz Jr. PD. A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid

- vs %5 fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Arch Dermatol.* 1995;131:176-81.
47. Huang SJ, Hijnen D, Murphy GF, et al. Imiquimod enhances IFN-gamma production and effector function of T cell infiltrating human squamous cell carcinomas of the skin. *J Invest Dermatol.* 2009;129(11):2676-85.
 48. Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, Tawfik N, Jorizzo J, et al. Imiquimod %5 cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:714-21.
 49. Barton JC. Angioedema associated with imiquimod. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:477-8.
 50. Kang S, Leyden JJ, Lowe NJ, Ortonne J-P, Philips TJ, Weinstein GD et al. Tazarotene cream for the treatment of facial photodamage. *Arch Dermatol.* 2001;137:1597-604.
 51. Jeffes EW III, Tang EH. Actinic keratosis. Current treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1:167-79.
 52. Niedre MJ, Yu CS, Patterson MS, Wilson BC. Singlet oxygen luminescence as an in vivo photodynamic therapy dose metric: validation in normal mouse skin with topical amino-levulinic acid. *Br J Cancer.* 2005;92(2):298-304.
 53. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:258-62.
 54. Freeman M, Vinciullo C, Francis D. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatol Treat.* 2003;14:99-106.
 55. Jung JC, Isaacs JS, Lee S, Trepel J, Neckers L. IL-1 β -mediated up-regulation of HIF-1 α via an NF-kappaB/COX-2 pathway identifies HIF-1 as a critical link between inflammation and oncogenesis. *FASEB J* 2003;17:2115-7.

56. Zhan H, Zheng H. The role of topical cyclo-oxygenase-2 inhibitors in skin cancer: treatment and prevention. *Am J Clin Dermatol*. 2007;8(4):195-200.
57. Merk HF. Topical diclofenac in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2007;46(1):12-8.
58. Tutrone WD, Saini R, Caglar S, Weinberg JM, Crespo J. Topical therapy for actinic keratoses, 5 -fluorouracil and imiquimod. *Cutis* 2003;71:365-70.
59. Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with %3 diclofenac in %2,5 hyaluronan gel. *Br J Dermatol*. 2002;146:94-100.
60. Wolf JE Jr, Taylor JR, Tschien E, Kang S. Topical %3 diclofenac in %2,5 hyaluronan gel in the actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2001;40(11):709-13.
61. Brown M, Jones S. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999;19:308-18.
62. Nelson C, Rigel D, Smith S, Swanson N, Wolf J. Phase IV, open label assessment of the treatment of actinic keratosis with %3 diclofenac sodium topical gel (Solaraze). *J Drugs Dermatol*. 2004;3:401-7.
63. Çalıkoglu E, Gürgey E. Kriyocerrahinin dermatolojide kullanım alanları. *T Klin Dermatol*. 1999;104-11.
64. Freiman A, Bouganim N. History of cryotherapy. *J Online Dermatol*. 2005;11:9.
65. Kuflik EG. Cryosurgery updated. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:925-44.
66. İşçimen A, Arzuhal N. Kriyoterapi uygulama ve endikasyonlar. *Dermatose*. 2002;4:39-49.
67. Dawber R. Cryosurgery: Unapproved uses, dosages, or indications. *Clin Dermatol*. 2002;20:563-70.
68. Özpoyraz M. Kriyoterapi. *Dermatolojik Cerrahi'de*. Bostancı S, Özpoyraz M, Oram Y. Çukurova Üniversitesi Basımevi, Adana. 1998;121-30.

69. Skin Cancer Foundation. Actinic keratosis treatment options. <http://www.skincancer.org/treatment-options.html>. Accessed October 21, 2009.
70. Green A, Beardmore G, Hart V, et al. Skin cancer in a Queensland population. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19:129-38.
71. Chia A, Moreno G, Lim A, Shuamack S. Actinic keratoses. *Aust Fam Physician*. 2007;36(7):539-43.
72. William J. Treatment options for actinic keratoses. *Am Fam Physician*. 2007;76(5):667-71.
73. Darlington S, Williams G, Neale R, Frost C, Green A. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol*. 2003;139(4):451-5.
74. Marks R, Jolley D, Leetsas S, Foley P. The role of childhood exposure to sunlight in the development of solar keratoses and non-melanoma skin cancer. *Med J Aust*. 1990;152:62-6.
75. Drake LA. Guidelines of care for actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:95-8.
76. Callen JP, Bickers DR, Roy ML. Actinic Keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:650-3.
77. Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res*. 2000;60:1306-11.
78. Rivers JK, McLean DI. An open study to assess the efficacy and safety of topical 3% diclofenac in a 2.5% hyaluronic acid gel for the treatment of actinic keratoses. *Arch Dermatol*. 1997;133:1239-42.
79. Fariba I, Ali A, Hossein SA et al: Efficacy of 3% diclofenac gel for the treatment of actinic keratoses: A randomized, double-blind, placebo controlled study. *Indian J Dermatol*. 2006;72(5):346-9.

80. Nelson C, Rigel D. Long-term follow up of diclofenac sodium 3% diclofenac in 2,5 hyaluronic acid gel for actinic keratosis: one-year evaluation. *J Clin Aesth Dermatol.* 2009;2(7):20-5.
81. Smith SR, Morhenn VB, Piacquadio DJ. Bilateral comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of actinic keratoses of the face and scalp. *J Drugs Dermatol.* 2006;5(2):156-9.
82. Köse O, Koç E, Erbil AH, Çalışkan E, Kurumlu Z. Comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream in the treatment of actinic keratosis. *J Dermatol Treat.* 2008;19:159-63.
83. T. Dirschka, E Bierhoff, A Pflugfelder, C Garbe. Topical 3% diclofenac in 2,5 hyaluronic acid gel induces regression of cancerous transformation in actinic keratoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:258-63.
84. Szeimes RM, Gerritsen MJ, Gupta G et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratoses: results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:547-55.
85. Lubritz RR, Smolewski SA. Cryosurgery cure rate of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 1982;7:631-2.
86. Keng-Ee Thai, Peter Foley. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol.* 2004;43,687-92.
87. Morton CA. Reamazing the cosmetic potential of topical photodynamic therapy. *J Cosmet Dermatol.* 2002;1(2):66-71.
88. Suchniak JM, Baer S, Goldberg LH. High rate of malignant transformation in hyperkeratotic actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:392-4.
89. Berlin JM, Rigel DS. Diclofenac sodium 3% gel in the treatment of actinic keratoses postcryosurgery. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(7):669-73.

