

Renal Transplant Alıcılarında Dermatolojik Bulgular: Tek Merkezli Prospektif Çalışma

Ahu Yorulmaz¹, Nergiz Bayrakçı², Rıdvan Güneş¹, Fatih Dede², Ferda Artüz¹

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Son dönem böbrek yetmezliğinin dünya çapında ki prevalansı giderek artmaktadır. Renal transplantasyon (RTx) son dönem böbrek yetmezliği tedavisinde en etkin yaklaşım olarak kabul edilmektedir. RTx alıcılarının transplantasyon sonrası dönemde karşılaştıkları komplikasyonların önemli bir kısmı immünsüpresif tedavilerle (İT) birebir ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı, RTx alıcılarında İT ilişkili dermatolojik bulguları ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Kırk sekiz RTx alıcısı olgu (22 kadın, 26 erkek) bir yıllık bir sürede prospektif olarak değerlendirildi. Ayrıntılı dermatolojik muayenenin ardından mevcutsa deri bulguları kaydedildi. Tüm lezyonlar İT ilişkili olup olmamasına göre değerlendirildi. Ayrıntılı istatistiksel analizler yapıldı ve $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Bazal dermatolojik incelemede %66,7 (32/48), takiplerde ise %33,3 (16/48) hastada İT ilişkili lezyon saptandı. Çalışma grubunda belirlenen İT ilişkili deri lezyonu insidansı %75'ti. ki-kare testi İT ilişkili lezyon gelişimi ile kullanılan İT arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığını ortaya koydu (p değerleri: takrolimus, 1,000; mikofenolat mofetil, 1,000; azathiopürin, 1,000; sirolimus, 0,250; siklosporin A, 1,000). İT ilişkili lezyon gelişimi ile transplantasyon sonrası geçen süre arasında istatistiksel açıdan herhangi bir ilişki yoktu ($p=0,528$). Malign deri lezyonu gelişimi ile uygulanan İT arasında (p değerleri takrolimus, mikofenolat mofetil, azathiopürin, sirolimus ve siklosporin A için 1,000), transplantasyon sonrası geçen süre ($p=0,067$), sigara kullanımı ($p=0,208$), alkol kullanımı ($p=1,000$) ya da cilt tipi ($p=0,625$) arasında anlamlı ilişki yoktu.

Sonuç: Bu çalışma ile RTx alıcılarının İT ilişkili deri bulgularını araştırdık ve bu bulguların olguların özellikleri ile olan ilişkisini ortaya koymaya çalıştık. Bununla birlikte, RTx alıcılarında İT ilişkili dermatolojik bulguların ve deri kanserlerini de içeren uzun dönem komplikasyonların belirlenmesi için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: renal transplantasyon, immünsüpresifler, dermatolojik bulgular

ABSTRACT

Dermatological Manifestations in Renal Transplant Recipients: A Single-centre Prospective Follow-up Study

Objective: The global prevalence of end-stage renal disease is growing. Renal transplantation (RTx) is considered as the best therapeutic approach for patients with end-stage renal disease. A significant number of complications faced by recipients after transplantation are related with immunosuppressive drugs (ISD). The aim of the present study was to describe ISD-related dermatological manifestations in RTx recipients.

Material and Methods: Forty-eight RTx recipients (22 women, 26 men) were prospectively enrolled in a period of one year. Following a thorough dermatological examination, if present, skin lesions were noted. All skin lesions were classified as whether or not ISD-related. Detailed statistical analyses were done and a p -value of < 0.05 was considered to be statistically significant.

Results: ISD-related skin lesions were observed in 66.7% of the patients (32/48) at the baseline dermatological examination and in 33.3% of the patients (16/48) during the follow-up period. The overall incidence of ISD-related skin lesions was 75%. Chi-square analysis revealed no statistically significant relationship between development of ISD-related skin lesions and the type of the ISD administered (p values were as follows: tacrolimus, 1,000; mycophenolat mofetil, 1,000; azathioprine, 1,000; sirolimus, 0,250; Cyclosporin A, 1,000). There was no statistically significant relationship between development of ISD-related skin lesions and length of the post-transplantation period ($p=0,528$). In addition, no statistically significant results were observed between development of malignant skin lesion and the type of the ISD administered (p values were 1,000 for tacrolimus, mycophenolat mofetil, azathioprine, sirolimus and Cyclosporin A or length of the post-transplantation period ($p=0,067$) or cigarette smoking ($p=0,208$) or alcohol consumption ($p=1,000$) or skin type ($p=0,625$).

Conclusions: Here in this study, we have investigated ISD-related dermatological manifestation in RTx recipients and tried to assess the relationship between these findings and patients' characteristics. On the other hand, further studies are needed to establish ISD-related dermatological manifestation and long term complications, including skin cancer in RTx recipients.

Keywords: renal transplantation, immunosuppressives, dermatological manifestations

Alındığı Tarih: 21.09.2016

Kabul Tarihi: 21.06.2017

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ahu Yorulmaz, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara - Türkiye

e-posta: ahuyor@gmail.com

GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliği, böbrek fonksiyonlarının tama yakın ve geri dönüşümsüz kaybını gösterir. İnsidansı tüm dünyada giderek artan son dönem böbrek yetmezliği, günümüzde küresel bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir ⁽¹⁾. Diyaliz tedavileri ile karşılaştırıldığında, uzun dönem maliyet etkinlik değerlerinin, sağ kalım oranlarının ve yaşam kalitesi ölçüğü değerlerinin renal transplantasyon (RTx) yapılan hastalarda belirgin oranda yüksek olması ^(2,3) RTx'in renal replasman tedavileri arasında altın standart olarak kabul edilmesine yol açmıştır ⁽⁴⁾. RTx'in son yıllarda giderek daha başarılı bir şekilde uygulanmasının önemli bir nedeni immünsüpresif tedavilerin (İT) etkinliklerinin artmasıdır. Bununla birlikte, transplantasyon sonrası rejeksiyonun önlenmesinde bu derece önemli olan İT, günümüzde uzun dönem komplikasyonları ile gündeme gelmektedirler. Artmış enfeksiyon ve malignansi riski İT'nin iyi bilinen komplikasyonları arasındadır ^(5,6). RTx alıcılarında görülen mukokutanöz manifestasyonlar şimdiye kadar birçok çalışma ile irdelenmiştir ⁽⁷⁻¹⁶⁾. Biz de bu çalışma ile Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniğinde takip edilen RTx alıcılarını, mukokutanöz bulgular açısından değerlendirdik ve bu bulguların klinik özelliklerini ortaya koymaya çalıştık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma kapsamında, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniğinde takip edilen RTx alıcısı 48 hasta Mayıs 2015 ile Mayıs 2016 tarihleri arasında prospektif olarak değerlendirildi. Çalışma öncesinde çalışmanın uygulanabilirliği açısından Etik Kurul onayı alındı (Karar no: 504/2015). Çalışmaya katılmaya gönüllü olan tüm hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alındı. Tüm hastalar eşlik eden hastalıklar, ilaç öyküsü, sigara kullanımı [paket/yıl (PY)], alkol kullanımı, transplantasyon tarihi ve özgeçmişindeki dermatolojik hastalıklar açısından sorgulandı. Hastalar sigara kullanım sıklığına göre altı grupta (1=bırakmış; 2=PY<5; 3=5≤PY<20; 4=20≤PY<40; 5=PY≥40; 6=hiç), alkol kullanım sıklığına göre ise beş grupta (1=hergün; 2=birkaç kez/hafta; 3=bazen; 4=bırakmış; 5=hiç) değerlendirildi. Hastalar transplantasyon sonrası geçen süreye göre dört gruba ayrıldı. Buna göre post-transplantasyon

süresi 3 ay ve daha kısa olanlar grup 1; 3 ay ile 1 yıl arasında olanlar grup 2; 1 yıl ile 5 yıl arasında olanlar grup 3; 5 yıldan fazla olanlar grup 4 olarak adlandırıldı.

Tüm hastaların ayrıntılı dermatolojik muayeneleri yapıldı, Fitzpatrick deri tipi sınıflamasına göre deri tipleri değerlendirildi. Dermatolojik muayene ile belirlenen deri bulguları İT ilişkili ya da ilişkisiz olarak sınıflandırıldı. Grup 1'deki hastalar aylık, grup 2'dekiler 3 aylık ve grup 3'dekiler 6 aylık aralarla kontrole çağrıldı, grup 4'tekiler 1 yıl sonra yine değerlendirildi. Belirlenmesi durumunda İT ilişkisiz deri bulguları ilk muayenede, İT ilişkili deri bulguları her muayenede kaydedildi. Gerek görülen hastalar için laboratuvar tetkikleri, %10'luk potasyum hidrok sit (KOH) ile mantar araması, Wood ışığı incelemesi ve deri biyopsisi sonrası histopatolojik incelemeye başvuruldu. Tanımın ardından hastalara uygun tedaviler verildi. İstatistiksel analiz SPSS 16.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak frekans, yüzde ortalama ± standart sapma değerleri verildi. Karşılaştırmalarda ki-kare testi uygulandı. p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 48 hastanın yaşları 25 ile 70 yıl arasında değişmekteydi (ortalama yaş; 42,48±12,3 yıl). Hastaların %45,8'ini (n=22) kadın, %54,2'sini (n=26) erkek olgular oluşturmaktaydı. Hastaların transplantasyon sonrası geçen ortalama süre 32,48±24,06 ay idi (aralık; 1-72 ay). Transplantasyon sürelerine göre 1. grupta 7 (%14,6), 2. grupta 7 (%14,6), 3. grupta 28 (%58,3) ve 4. grupta 6 (%12,5) hasta vardı. Hastaların %64,6'sının (n=31) özgeçmişinde bir hastalık öyküsü mevcuttu. Hastaların özgeçmişlerinde be-

Tablo 1. Hastaların özgeçmişlerinde tespit edilen hastalıklar.

	n (%)
Koroner arter hastalığı, kalp ritim bozukluğu, hipertansiyon, kalp yetmezliği, hiperlipidemi, hipertrigliseridemi	15 (31,2)
Diyabetes mellitus	7 (14,6)
Malignansi (opere tiroid karsinomu)	1 (2,1)
Depresyon, epilepsi	2 (4,2)
Guatr	2 (4,2)
Demir eksikliği anemisi, B12 vitamini eksikliği, D vitamini eksikliği	9 (18,7)
Enfeksiyonlar (lenf nodu tüberkülozu, hepatit B)	2 (4,2)

lirlenen hastalıklar (Tablo 1) ve kullanmakta olduğu tedaviler (Tablo 2) gösterilmiştir. Hastaların %79,2'si (n=38) hiç sigara kullanmamış, %10,4'ü (n=5) ise bırakmıştı. %8,3 (n=4) hasta sigarayı 5 paket/yıldan az; %2,1 (n=1) hasta ise 20 paket/yıldan az içiyordu. Sigarayı 20 paket/yıldan fazla içen hasta ise yoktu. %97,9 (n=47) hasta hiç alkol kullanmamıştı, %2,1 (n=1) hasta

Tablo 2. Hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı.

	n (%)
Kortikosteroid	48 (100)
Takrolimus	46 (95,8)
Sirolimus	1 (2,1)
Mikofenolat mofetil	35 (72,9)
Azatiyopürin	6 (12,5)
Siklosporin	1 (2,1)
Antiülser	36 (75)
Antihipertansif, antihiperlipidemik	36 (75)
antihipertrigliseridemik, antitrombotik/antikoagülan	
İnsülin/oral antidiyabetik	7 (14,6)
Kalsitriol, replasman tedavileri (kalsiyum, D vitamini, B12 vitamini, tiroid hormonu, demir, potasyum, sodyum bikarbonat)	14 (29,2)
Antimikrobiyal (Trimetoprim sülfametoksazol, siprofloksasin, valasiklovir, lamivudin, antitüberküloz)	10 (20,8)

Tablo 3. Hastalarda gözlenen İT ilişkizis deri bulguları.

	n (%)*
Kontakt dermatit	3 (6,2)
Fibroepitelyal polip	3 (6,2)
Vitiligo	1 (2,1)
Psoriasis	1 (2,1)
Pigmente purpurik dermatoz	1 (2,1)
Darier hastalığı	1 (2,1)
Akne vulgaris	2 (4,2)
Kondrodermatitis nodularis helices	1 (2,1)
Oral mukozada friksiyonel hiperkeratoz	1 (2,1)
Ksantelezm	1 (2,1)

*Bir hastada kontakt dermatit ve fibroepitelyal polip, bir hastada da oral mukozada friksiyonel hiperkeratoz ve ksantelezm belirlenmiştir.

Tablo 5. Çalışma süresi boyunca lezyonların seyrine göre hastaların dağılımı.

İyileşen lezyon belirlenen hastalar		Yeni çıkan lezyon belirlenen hastalar		Sabit kalan lezyon belirlenen hastalar	
	n (%)		n (%)		n (%)
Oral kandidiyazis	4 (8,3)	Yüzde bcc	1 (2,1)	Tinea pedis	3 (6,2)
Tinea pedis	18 (37,5)	Steroid aknesi	1 (2,1)	Beau çizgileri	1 (2,1)
Onikomikoz	8 (16,7)	Verrü	1 (2,1)	Epidermoid kist	1 (2,1)
Hipertrikoz	3 (6,2)	Tinea pedis	3 (6,2)	Sebase hiperplazi	1 (2,1)
Steroid aknesi	7 (14,6)	Onikomikoz	2 (4,2)	Atrofik stria	2 (4,2)
Steroide bağlı purpura	1 (2,1)	Zona zoster	1 (2,1)	Telogen effluvium	2 (4,2)
Ay dede yüzü	1 (2,1)			Prurigo papülleri	1 (2,1)
Pitted keratolizis	1 (2,1)			Jinjival hiperplazi	1 (2,1)
Pitiriazis versikolor	2 (4,2)				
Jinjival hiperplazi	1 (2,1)				

ise alkolü bırakmıştı. Fitzpatrick deri tipi sınıflamasına göre %39,6 (n=19) hasta deri tipi 2 (daima yanar, bazen bronzlaşır), %54,1 (n=25) hasta deri tipi 3 (bazen yanar, daima bronzlaşır), %8,3 (n=4) hasta deri tipi 4'tü (asla yanmaz, daima bronzlaşır). Yapılan ilk dermatolojik muayene ile %27,1 (n=13) hastada İT ilişkizis deri bulgusu belirlendi (Tablo 3). İT ilişkizis deri bulgusu ise %66,7 (n=32) hastada mevcuttu. İT ilişkizis deri bulgusu belirlenen hastaların %59,4'ünde (n=14) birden fazla deri bulgusu vardı. İT ilişkizis deri bulgularının dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir (Tablo 4).

Takip eden kontrollerde %33,3 (n=16) hastada İT ilişkizis deri bulgusu belirlendi (Tablo 4). İT ilişkizis deri bulgusu kapsamında hastalarda 19 farklı lezyon saptandı. Bir yıllık çalışma süresi değerlendirildiğinde, toplamda %75 (n=36) hastada İT ilişkizis deri lezyonu tespit edildi. Bu olguların %58,3'ünde (n=28) enfek-

Tablo 4. Hastalarda gözlenen İT ilişkizis deri bulguları.

	İlk muayenede belirlenen İT ilişkizis deri bulguları		Takiplerde belirlenen İT ilişkizis deri bulguları	
	n (%)		n (%)	
Verrü	2 (4,2)	Verrü	3 (6,2)	
Oral kandidiyazis	4 (8,3)	Atrofik stria	2 (4,2)	
Tinea pedis	21 (43,8)	Onikomikoz	4 (8,3)	
Onikomikoz	10 (20,8)	Bazal hücreli karsinom	1 (2,1)	
Atrofik stria	2 (4,2)	Tinea pedis	6 (12,5)	
Steroid aknesi	7 (14,6)	Zona zoster	1 (2,1)	
Telogen effluvium	2 (4,2)	Jinjival hiperplazi	1 (2,1)	
Hipertrikoz	3 (6,2)	Epidermoid kist	1 (2,1)	
Pitiriazis versikolor	2 (4,2)	Steroid aknesi	1 (2,1)	
Pitted keratolizis	1 (2,1)	Sebase hiperplazi	1 (2,1)	
Prurigo papülleri	1 (2,1)	Telogen effluvium	2 (4,2)	
Beau çizgileri	1 (2,1)	Prurigo papülleri	1 (2,1)	
Jinjival hiperplazi	2 (4,2)	Beau çizgileri	1 (2,1)	
Ay dede yüzü	1 (2,1)			
Epidermoid kist	1 (2,1)			
Steroide bağlı purpura	1 (2,1)			
Sebase hiperplazi	1 (2,1)			

siyöz kaynaklı hastalıklar, %2,1 (n=1) hastada deri malignitesi saptandı. Çalışma süresi boyunca İT ilişkili deri bulgusu olan hastaların %66,7'sinde (n=24) lezyonlarda gerileme, %11,1'inde (n=4) yeni lezyon çıkışı, %16,6'sında (n=6) lezyonların sabit kaldığı görüldü. Ayrıca 1 hastada (%2,8) sabit kalan ve gerileyen lezyonlar; 1 hastada da (%2,8) hem gerileyen hem yeni çıkan hem de aynı kalan lezyonlar olduğu belirlendi. Tablo 5'te çalışma süresi boyunca lezyonların seyrine göre hastaların dağılımı gösterilmiştir (Tablo 5).

İstatiksel karşılaştırmalarda, İT ilişkili lezyon gelişimi ile takrolimus, mikofenolat mofetil, azathiopürin, sirolimus ve siklosporin A (CsA) kullanımı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, anlamlı herhangi bir bulgu belirlenmedi ($p=1,000$, $p=1,000$, $p=1,000$, $p=0,250$, $p=1,000$; sırasıyla). Çalışma grubundaki tüm olguların sistemik kortikosteroid (KS) kullanıyor olması nedeniyle, İT ilişkili lezyon gelişimi ve KS kullanımı arasındaki ilişki istatiksel karşılaştırmalarda değerlendirilmemiştir. İT ilişkili lezyon gelişimi ile transplantasyon süresine göre ayrılan gruplar arasında istatiksel açıdan anlamlı bir bulgu saptanmadı ($p=0,528$). Yeni lezyon ortaya çıkışı ile takrolimus, mikofenolat mofetil, azathiopürin, sirolimus ve CsA kullanımı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde de anlamlı herhangi bir bulgu belirlenmedi ($p=1,000$, $p=0,115$, $p=1,000$, $p=1,000$, $p=1,000$; sırasıyla). Yeni lezyon gelişimi ile post transplantasyon süresine göre gruplar arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı bir bulgu saptanmadı ($p=0,758$). Malign lezyon gelişimi ile takrolimus, mikofenolat mofetil, azathiopürin, sirolimus ve CsA kullanımı arasında istatiksel açıdan anlamlı ilişki yoktu (her biri için $p=1,000$). Malign lezyon gelişimi ile post transplantasyon süresine göre gruplar ($p=0,067$), sigara kullanımı ($p=0,208$), alkol kullanımı ($p=1,000$) ve cilt tipi ($p=0,625$) arasında istatiksel açıdan anlamlı herhangi bir ilişki belirlenmedi.

TARTIŞMA

Solid organ transplantasyonlarının günümüzde oldukça başarılı bir şekilde uygulanmasının önemli nedenlerinden biri İT'nin etkinliklerinin artmasıdır. Bununla birlikte, genel popülasyonla karşılaştırıldığında transplant alıcılarında görülen ciddi yan etkiler ve erken ölüm oranları, İT'nin uzun dönem kompli-

kasyonlarının detaylı bir şekilde araştırılmasına yol açmıştır ⁽⁶⁾. RTx alıcılarında görülen dermatolojik manifestasyonlar şimdiye dek çok sayıda çalışma ile irdelenmiştir ⁽⁷⁻¹⁶⁾. Bu çalışmaların önemli bir kısmı prospektif dizaynda yürütülmüş çalışmalardır, ^(7,9,10-14) bir kısmı da birkaç yıllık retrospektif verileri içermektedir ^(8,16). İT ilişkili deri lezyonlarının prevalansı bu çalışmalarda %57,5'ten %100'e varan farklı oranlarda bildirilmiştir ^(7,8,10-16).

Biz çalışmamızda İT ilişkili lezyon prevalansını %75 olarak bulduk. En sık belirlediğimiz İT ilişkili lezyon tinea pedis, ikinci sıklıkta ise onikomikoz idi. Her ne kadar diğer çalışmalar en sık belirlenen İT ilişkili lezyon konusunda farklılık gösterse de, ^(8-10,13-16) yüzeysel dermatofit enfeksiyonlarının bu araştırmaların birçoğunda yüksek oranlarda belirlendiği görülmektedir ^(7,9,11,13,16-18). Bir ekosistem olarak kabul edilen insan derisinde konağın immün sistemi ile sürekli etkileşim halinde olan yüzlerce farklı tür bakteri, fungus ve virüs yaşamaktadır. Bir kısmı organizma için zararsız, hatta yararlı olan bu mikroorganizmalar, transplant alıcılarında olduğu gibi konağın immünsüpre olmasında patojen hale gelebilir ⁽¹⁹⁾. İT'nin RTx alıcılarında meydana getirdiği genel immünsüpresyonun, bu olgularda enfeksiyonlara yatkınlık oluşturması, dolayısıyla dermatofitozların sıklık ve şiddetini artırması, dahası atipik prezentasyonlarla seyreden ve invazyon gösteren sistemik fungal enfeksiyonların ortaya çıkmasına neden olması genel kabul gören görüşlerdendir ^(17,18,20).

Biz çalışmamızda, en sık İT ilişkili deri lezyonu olarak tinea pedis ve onikomikozu belirledik. Ayrıca oral kandidiyazis de %8,3 ile dördüncü sıklıkta belirlediğimiz lezyondur. Tinea versikolor olarak da adlandırılan, saprofit Malassezia türleri tarafından oluşturulan pitiriazis versikolor ⁽²¹⁾ ve plantar bölgenin bakteriyel enfeksiyonu pitted keratolizis ⁽²²⁾ de olgularımızda sık rastlandı. Gerek pitiriazis versikolor, ⁽²¹⁾ gerekse pitted keratolizis ⁽²²⁾ için immünsüpresyonun bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Biz de çalışma grubunda, sık belirlenen enfeksiyöz deri lezyonlarının immünsüpresyon kaynaklı olduğunu düşünüyoruz. Bununla birlikte, olgularımız arasında enfeksiyöz kaynaklı lezyonlara uygulanan tedavilerin etkinlikleri açısından farklılıklar mevcuttu. Oral kandidiyazis, pitiriazis versikolor ve pitted keratolizis belirlediğimiz tüm olgular verilen tedavilerden tamamen yarar gör-

müştü. Ancak, bir yıllık çalışma süresi değerlendirildiğinde, takipler sırasında tinea pedis gelişen üç olgu dışında, ilk muayenede tinea pedis belirlediğimiz 21 olgunun 18'inde tedaviye yanıt alındığı, üç olguda tedaviye yanıt alınmadığı, benzer şekilde, onikomikoz gelişimini gözlemediğimiz iki olgu dışında, ilk muayenede onikomikoz belirlediğimiz 10 hastanın 8'inde tedaviye yanıt olduğu ancak iki olguda yanıt olmadığı izlenmiştir. Bu durum RTx alıcılarında sık gözlenen antimikrobiyal ilaç direncini akla getirmektedir⁽²³⁾. Bilindiği gibi terbinafin direnci azol grubu antifungalere göre daha yüksek orandadır,⁽²⁴⁾ ancak azol derivelerinin kalsinörin inhibitörleri ile olan ciddi ilaç etkileşimi⁽²⁵⁾ pratikte RTx alıcılarında terbinafin grubunun daha çok yeğlenmesine yol açmaktadır.

Çalışma grubunda belirlediğimiz enfeksiyon nedeni bir diğer deri lezyonu verrü idi. İnsan papilloma virüs [Human papilloma virus (HPV)] tarafından oluşturulan verrüler, RTx ilişkili deri lezyonlarını araştıran çalışmaların çoğunda yüksek oranlarda saptanmıştır^(7,8,10,11,13-16). Verrülerin bu olgularda daha sık belirlenmesinin nedeni hücrel immünitinin HPV enfeksiyonlarının kontrolünde anahtar role sahip olmasıdır. RTx alıcılarında yalnızca mukokutanöz HPV enfeksiyonlarının sıklığı değil, aynı zamanda HPV ilişkili malignite oranlarında da artış belirlenir. HPV'nin anogenital malignansi, ayrıca premalign ve malign deri lezyonlarının gelişimi ile birebir ilişkili olduğu önceki yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir⁽²⁶⁻²⁹⁾. Biz çalışma grubumuzda, verrü sıklığını %6,2 olarak belirledik ve tüm olgularda yalnızca kutanöz tutulum mevcuttu. Çalışmamızın önemli sonuçlarından biri, bu olgularda immünsüpresyonu kanıtlar nitelikte bir özellik olarak verrülerin verilen tüm tedavilere dirençli olması idi.

Her ne kadar başta dislipidemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, obezite gibi kardiyometabolik yan etkiler, idamede KS merkezli tedavilerin yerini kalsinörin inhibitörleri, mikofenolat mofetil gibi diğer ajanların temel alındığı protokollere bırakmasına yol açmış olsa da, organ transplantasyonlarının uygulanmaya başladığı ilk yıllardan beri KS graft rejeksiyonunun önlenmesinde anahtar role sahip oldu^(30,31). Olgularımızda belirlenen yan etkilerin önemli bir kısmı da KS kullanımı ile birebir ilişkili idi. Bunların arasında özellikle atrofik stria, steroid aknesi, KS'ye bağlı purpura ve ay dede yüzü bulunmaktadır. Ay

dede yüzü cushingoid görünümün bir parçası olarak KS'nin önemli bir yan etkisidir. KS'nin uzun dönem kullanımlarında glukokortikoid özelliklerinden ötürü vücuttaki adipoz dokunun dağılımını değiştirerek özellikle karın, sırtın üst kısmı ve yüzde kilo alımı, ekstremitelerde ise incelleme ile neticelenen Cushing sendromu benzeri bir görünüme yol açtığı bilinmektedir. Benzer şekilde Cushing sendromunda sıklıkla izlenen deride incelleme nedeniyle oluşan atrofik stria ve purpura da bu olgularda görülmektedir^(32,33). Sistemik KS kullanımına bağlı oluşan steroid aknesini de çalışma grubunda sık gözlemledik. Uniform papüler lezyonlarla prezente olan steroid aknesi,⁽³⁴⁾ akne vulgaristen farklı bir klinik tablo çizer. Steroid aknesinin oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu olgularda akne, KS'nin hipotalamo-pitüiter-adrenal aks üzerindeki etkileri ile ilişkili olabilir⁽³³⁾. Zira, Cushing sendromunda görülen akne patofizyolojisinde, yüksek serum kortikotropin salıcı hormon, adrenokortikotropin hormon ve kortizol düzeylerinin testosteron salınımı neden olması, neticede de sebum üretimini arttırması suçlanmaktadır⁽³⁵⁾.

KS'nin oluşturduğu immünsüpresyon nedeniyle enfeksiyöz lezyonların gelişimine neden olduğu bilinmektedir⁽³³⁾. Ancak hasta grubumuzun tümünde KS kullanımının mevcut olması nedeniyle biz bu ilişkiyi istatistiksel karşılaştırmalarla gösteremedik. Beau çizgileri gibi KS kullanımı ile ilişkilendirilen diğer yan etkiler de olgularımızda mevcuttu. Beau çizgileri renal yetmezlik dahil sistemik hastalıklar, nutrisyonel eksiklikler ve antineoplastik ajan kullanımı gibi^(36,37) çeşitli nedenlerle tırnak matris fonksiyonunun geçici olarak duraklaması ve sonuçta tırnak plağında ortaya çıkan enlemesine çöküntüler olarak bilinir. Literatürde KS kullanımı ile Beau çizgilerinin oluşumunu ilişkilendiren olgu sunumu bulunmaktadır⁽³⁸⁾. Biz bir olgumuzda Beau çizgilerini belirledik. Ancak sistemik hastalık ve ilaç kullanımını ekarte edemediğimiz bu olguda tırnakta Beau çizgileri deformitesini KS kullanımı ile ilişkilendirmek doğru olmayabilir. Beau çizgilerine benzer şekilde renal yetmezlik dahil sistemik hastalıklar, nutrisyonel eksiklikler ve sitostatikleri de içeren ilaç kullanımları gibi nedenlerle, anajen evredeki kıl folliküllerin telogen evreye erken geçmesiyle ortaya çıkan telogen effluviumu^(39,40) iki olguda belirledik. Bu olguların da son dönem böbrek yetmezliği zemininde RTx alıcısı olmaları ve KS dışında takrolimus ve mikofenolat mofetil tedavisi

altında olmaları, tespit edilen telogen effluviumun multifaktöriyel olabileceğini düşündürmektedir.

Organ transplantasyonlarında kullanılan bir diğer önemli İT CsA'dır. Jinjival hiperplazi ve hipertrikoz CsA'nın dikkat çeken dermatolojik yan etkileridir (41-45). Yalnızca bir olgunun CsA kullandığı çalışma grubumuzun tümü değerlendirildiğinde üç olguda hipertrikoz, iki olguda jinjival hiperplazi belirledik. Hipertrikoz belirlediğimiz bu olgulardan biri CsA kullanırken, jinjival hiperplazi belirlediklerimizde CsA kullanımı yoktu. Hipertrikozu olan diğer olgular takrolimus ve KS, jinjival hiperplazisi olan diğer olgular ise takrolimus, KS ve nifedipin kullanıyordu. Literatürde sistemik KS kullanımı ile ilişkilendirilen hipertrikoz olguları bulunmaktadır (46,47). Ayrıca jinjival hiperplazi ve hipertrikoz nedeniyle CsA'dan takrolimus tedavisine geçiş yapılan ve bu yan etkilerinde önemli ölçüde iyileşme gözlemlendiğini bildiren yayınlar da bulunmaktadır (48-50). Takrolimusun her iki yan etki için de ön plandaki bir ajan olmamasından ötürü, biz sorumlu ilacın hipertrikoz belirlediğimiz diğer olgularda KS, jinjival hiperplazi belirlediğimiz olgularda ise nifedipin olduğunu düşünüyoruz. Bir kalsiyum kanal blokörü olan nifedipinin jinjival hiperplazi etiyojisinde suçlanan ilaçlardan biri olduğu, (44) dahası CsA'dan takrolimus tedavisine geçen ancak beraberinde nifedipin kullanımını da olan olgularda, jinjival hiperplazide nifedipin kullanımından ötürü beklenen gerilemenin olmayacağı kabul edilmektedir (51).

Çalışmamızı bu konuda yapılan diğer çalışmalardan ayıran önemli bir bulgu yalnızca bir tane CsA kullanan hastamız olmasına rağmen, CsA'nın az bilinen yan etkilerini bu olguda gözlemlemiş olmamız idi. CsA ilişkili sebace hiperplazi (52-54) ve CsA ilişkili yaygın epidermoid kist oluşumu (55,56) nadiren literatürde olgu raporları şeklinde bildirilmiştir. Her iki yan etkinin de oluşum mekanizmasında pilosebace üniteye meydana gelen oklüziv değişiklikler suçlanmaktadır. Aynı olguda iki yan etkinin birlikte görülmesi hem bildiğimiz kadarıyla literatürde bir ilk olması hem de CsA'nın deri üzerindeki hiperproliferatif etkilerine dikkat çekmesi nedeniyle önemlidir (52,53). Bu bulgu, özellikle genetik olarak yatkın bireylerde uzun dönem kullanılan CsA'nın deri tümörlerine zemin hazırlayabileceği konusunda uyarıcı bir ipucu olabilir.

RTx alıcılarında gelişen premalign ve malign deri lezyonları, çalışmamıza benzer amaçla yapılan araştırmaların önemli konularından biri olmuştur (8-16). Bir yıllık çalışma süresi değerlendirildiğinde biz bir olguda bazal hücreli karsinom gelişimi belirledik. Yaptığımız ayrıntılı istatistiksel karşılaştırmalarda malign lezyon gelişimi ile kullanılan İT tipi arasında anlamlı ilişki yoktu. Benzer şekilde malign lezyon gelişimi ile transplantasyon sonrası geçen süre, cilt tipi, sigara ve alkol kullanımı arasında da istatistiksel açıdan anlamlı herhangi bir ilişki belirlenmedi. Bu sonuçların hasta sayısının azlığı ve izlem süresinin kısıllığı ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Zira, RTx alıcılarında gelişen deri malignitelerinin uzun süren immünsüpresyon, ultraviyole ışınlarına maruziyet ve cilt tipi ile birebir ilişkili olduğu bilinmektedir. Son yıllarda deri kanserleri RTx alıcılarında önemli bir komplikasyon haline gelmiş, mortalite oranları açısından İT ilişkili sistemik yan etkilerin önüne geçmiştir (57). Kırk sekiz hastayı içeren çalışma grubumuzda bir yıllık takip süresinde bir hastada bazal hücreli kanser gelişiminin belirlenmesi önemli bir veridir. Rutin dermatolojik muayene transplantasyon tedavileri ile karşılaştırıldığında pratik ve basittir. Gerek hekimler, gerekse hasta açısından oldukça uzun ve zor bir tedavi sürecinin ardından, RTx alıcılarının rutin dermatolojik muayene ile kolaylıkla belirlenebilecek deri kanserleri nedeniyle ölüm riski ile karşı karşıya kalmaları kabul edilemez. Dolayısıyla, bu ve benzer çalışmaların dermatolojik açıdan RTx alıcılarında görülen İT ilişkili yan etkilerin farkındalığını arttıracığı, deri maligniteleri dahil birçok dermatolojik yan etkinin bu şekilde daha kolay önlenilebileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızın ana hedefi RTx alıcılarını, mukokutanöz bulgular açısından değerlendirmek ve bu bulguların klinik özellikleri ortaya koymaktı. Bununla birlikte, belirlenen deri lezyonlarının İT tipi ve transplantasyon sonrası geçen süre ile ilişkilerini de belirlemeye çalıştık. Ancak istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlı herhangi bir bulgu belirlenmedi. Hasta sayısının nispeten az olmasının bu sonuçları doğuran temel faktör olduğu düşüncesindeyiz. Bu çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından biri idi. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı çalışma süresinin bir yıl olması idi. Daha uzun süreli takipler, İT'nin özellikle malignansi gelişimi gibi uzun dönem komplikasyonlarını ortaya koyma açısından daha bilgilendirici olabilir.

SONUÇ

Allograft rejeksiyonunun önlenmesi transplant dokuya karşı yanıtızlığın diğer bir söylem ile immünolojik toleransın elde edilmesi ile olası olmaktadır. Bu nedenle organ transplantasyonlarında immünsüpresyon uzun dönem graft sağkalımında yaşamsal role sahiptir. Bununla birlikte, immünsüpresyonun transplant alıcılarında ilaç ilişkili metabolik morbiditenin yanı sıra oportunistik enfeksiyon ve malignansi riskini artırması da göz ardı edilemez⁽⁵⁸⁾. Bu olgulardaki dermatolojik manifestasyonlar bir kısmının kozmetik yan etkiler olmasından ötürü alıcılar tarafından öncelikli bir komplikasyon sayılabilir. Biz de bu çalışma ile RTx alıcılarında görülen dermatolojik manifestasyonları araştırmayı hedefledik. Bu ve benzer çalışmaların transplant alıcılarında gerek kozmetik, gerek enfeksiyöz, gerekse de deri malignitesi gibi uzun dönem major komplikasyonların ortaya konması açısından önemli olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Zoccali C, Kramer A, Jager KJ. Chronic kidney disease and end-stage renal disease-a review produced to contribute to the report 'the status of health in the European union: Towards a healthier Europe.' *NDT Plus*. 2010;3:213-24. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfp127>
2. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, Muirhead N. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int*. 1996;50:235-42. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.307>
3. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQIM) conference. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:471-80. <https://doi.org/10.2215/CJN.05021107>
4. Neipp M, Jackobs S, Klempnauer J. Renal transplantation today. *Langenbecks Arch Surg*. 2009;394:1-16. <https://doi.org/10.1007/s00423-008-0335-1>
5. Magee CC, Pascual M. Update in renal transplantation. *Arch Intern Med*. 2004;164:1373-88. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.13.1373>
6. van Sandwijk MS, Bemelman FJ, Ten Berge IJ. Immunosuppressive drugs after solid organ transplantation. *Neth J Med*. 2013;71:281-9.
7. Lima AM, Rocha SP, Reis Filho EG, Eid DR, Reis CM. Study of dermatoses in kidney transplant patients. *An Bras Dermatol*. 2013;88:361-7. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20131859>
8. Castello M, Gregorini M, Rampino T, et al. A retrospective analysis of dermatological lesions in kidney transplant patients. *Indian J Med Res*. 2013;137:1188-92.
9. Sandoval M, Ortiz M, Diaz C, Majerson D, Molgó M. Cutaneous manifestations in renal transplant recipients of Santiago, Chile. *Transplant Proc*. 2009;41:3752-4. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.05.041>
10. Ghaninejad H, Ehsani AH, Ghiasi M, et al. Benign and malignant skin lesions in renal transplant recipients. *Indian J Dermatol*. 2009;54:247-50. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.55634>
11. George L, John GT, Jacob CK, Eapen P, Pulimood S, George R. Skin lesions in renal transplant recipients: a single center analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75:255-61. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.51241>
12. Maurice PD, Fenton T, Cross N, Thomson IA, Rennie SC, van Rij AM. A dedicated dermatology clinic for renal transplant recipients: first 5 years of a New Zealand experience. *N Z Med J*. 2013;126:27-33.
13. Kartal D, Şengün N, Utaş S. Renal Transplantasyon Yapılan Hastalarda Görülen Deri Bulguları. *Turk J Dermatol*. 2013;7:9-12. <https://doi.org/10.4274/tdd.1391>
14. Demirgüneş FE, Evans SE, Yılmaz R, Şahin S, Yasavul Ü. Renal Transplantasyon Hastalarında Gözlenen Deri Bulguları. *Türkderm*. 2008;42:18-21.
15. Zamanian A, Mahjub H, Mehralian A. Skin diseases in kidney transplant recipients. *Urol J*. 2006;3:230-3.
16. Engin B, Alagöz S, Fenjançi AR, et al. Renal transplantasyon hastalarında gözlenen deri bulgularının süreye göre değişiminin değerlendirilmesi. *Türkderm*. 2013;47(2):88-93. <https://doi.org/10.4274/turkderm.81542>
17. Imko-Walczyk BB, Prędoła A, Okuniewska A, et al. Superficial fungal infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2014;46:2738-42. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.09.051>
18. Bhatti S, Talat H, Wahid Z, Sajid M. Frequency of superficial fungal infections in renal transplant recipients. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2015;15:111-3.
19. Chen YE, Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:143-55. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.016>
20. Santos T, Aguiar B, Santos L, et al. Invasive Fungal Infections After Kidney Transplantation: A Single-center Experience. *Transplant Proc*. 2015;47:971-5. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.03.040>
21. Gupta AK, Bluhm R, Summerbell R. Pityriasis versicolor. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16:19-33. <https://doi.org/10.1046/j.1468-3083.2002.00378.x>
22. Kaptanoglu AF, Yüksel O, Özyurt S. Plantar pitted keratolysis: a study from non-risk groups. *Dermatol Reports*. 2012;4:e4. <https://doi.org/10.4081/dr.2012.e4>
23. Khan A, El-Charabaty E, El-Sayegh S. Fungal infections in renal transplant patients. *J Clin Med Res*. 2015;7:371-8. <https://doi.org/10.14740/jocmr2104w>
24. Mukherjee PK, Leidich SD, Isham N, Leitner I, Ryder NS, Ghannoum MA. Clinical Trichophyton rubrum strain exhibiting primary resistance to terbinafine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:82-6. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.1.82-86.2003>
25. Trofe-Clark J, Lemonovich TL. AST Infectious Diseases Community of Practice. Interactions between anti-infective agents and immunosuppressants in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:318-26. <https://doi.org/10.1111/ajt.12123>

26. Barr BB, Benton EC, McLaren K, et al. Human papilloma virus infection and skin cancer in renal allograft recipients. *Lancet*. 1989;1:124-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)91143-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)91143-4)
27. Kwak EJ, Julian K. AST Infectious Diseases Community of Practice. Human papillomavirus infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9:S151-60. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02906.x>
28. Ozsaran AA, Ateş T, Dikmen Y, et al. Evaluation of the risk of cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection in renaltransplant patients receiving immunosuppressive therapy. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1999;20:127-30.
29. Harwood CA, Suretheran T, Sasieni P, et al. Increased risk of skin cancer associated with the presence of epidermodysplasia verruciformis human papillomavirus types in normal skin. *Br J Dermatol*. 2004;150:949-57. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.05847.x>
30. Steiner RW, Awdishu L. Steroids in kidney transplant patients. *Semin Immunopathol*. 2011;33:157-67. <https://doi.org/10.1007/s00281-011-0259-7>
31. Lo A, Alloway RR. Strategies to reduce toxicities and improve outcomes in renal transplant recipients. *Pharmacotherapy*. 2002;22:316-28. <https://doi.org/10.1592/phco.22.5.316.33198>
32. Ponticelli C, Bencini PL. Nonneoplastic mucocutaneous lesions in organ transplant recipients. *Transpl Int*. 2011;24:1041-50. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01308.x>
33. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9:30. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-30>
34. Fung MA, Berger TG. A prospective study of acute-onset steroid acne associated with administration of intravenous corticosteroids. *Dermatology*. 2000;200:43-4. <https://doi.org/10.1159/000018314>
35. Lolis MS, Bowe WP, Shalita AR. Acne and systemic disease. *Med Clin North Am*. 2009;93:1161-81. <https://doi.org/10.1016/j.mena.2009.08.008>
36. Singal A, Arora R. Nail as a window of systemic diseases. *Indian Dermatol Online J*. 2015;6:67-74. <https://doi.org/10.4103/2229-5178.153002>
37. Metin A, Güzeloğlu M, Delice İ, Subaşı Ş. Beau çizgileri tırnak deformitesi. *Van Tıp Dergisi*. 1998;5:103-5.
38. Marina Somin M, Sokolowski N, Malnick SD. Beau's lines as a complication of steroid treatment for autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:A26. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.08.022>
39. Shashikant Malkud S. Telogen effluvium: A review. *J Clin Diagn Res*. 2015;9:WE01-3.
40. Ertam İ, Ünal İ, Alper S. İlaça bağlı gelişen bir reversibl effluvium olgusu. *Türkderm*. 2006;40:33-5.
41. Panicker VV, Mathew A, Dhamramaratnam A. Cosmetically disfiguring side effects of cyclosporine. *Int J Trichology*. 2012;4:50. <https://doi.org/10.4103/0974-7753.96101>
42. Tosi A, Misciali C, Piraccini BM, Peluso AM, Bardazzi F. Drug-induced hair loss and hair growth. Incidence, management and avoidance. *Drug Saf*. 1994;10:310-7. <https://doi.org/10.2165/00002018-199410040-00005>
43. Ponnaiyan D, Jegadeesan V. Cyclosporine A. Novel concepts in its role in drug-induced gingival overgrowth. *Dent Res J (Isfahan)*. 2015;12:499-506. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.170546>
44. Mishra MB, Khan ZY, Mishra S. Gingival overgrowth and drug association: a review. *Indian J Med Sci*. 2011;65:73-82. <https://doi.org/10.4103/0019-5359.103971>
45. Yorulmaz A, Metin A. Siklosporin. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*. 2014;7:19-29.
46. de Vries TW, de Langen-Wouterse JJ, de Jong-Van den Berg LT, Duiverman EJ. Hypertrichosis as a side effect of inhaled steroids in children. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:370-3. <https://doi.org/10.1002/ppul.20589>
47. de Vries TW, de Langen-Wouterse JJ, van Puijenbroek E, Duiverman EJ, de Jong-Van den Berg LT. Reported adverse drug reactions during the use of inhaled steroids in children with asthma in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62:343-6. <https://doi.org/10.1007/s00228-006-0102-6>
48. Margreiter R, Pohanka E, Sparacino V, et al. European Switch to Tacrolimus Study Group. Open prospective multicenter study of conversion to tacrolimus therapy in renal transplant patients experiencing cyclosporin-related side-effects. *Transpl Int*. 2005;18:816-23. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2005.00154.x>
49. Thorp M, DeMattos A, Bennett W, Barry J, Norman D. The effect of conversion from cyclosporine to tacrolimus on gingival hyperplasia, hirsutism and cholesterol. *Transplantation*. 2000;69:1218-20. <https://doi.org/10.1097/00007890-200003270-00029>
50. Busque S. Hypertrichosis and gingival hypertrophy regression in renal transplants following the substitution of cyclosporin by tacrolimus. *Ann Chir*. 1999;53:687-9.
51. Ellis JS, Seymour RA, Taylor JJ, Thomason JM. Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients immunosuppressed with tacrolimus. *J Clin Periodontol*. 2004;31:126-31. <https://doi.org/10.1111/j.0303-6979.2004.00459.x>
52. Pang SM, Chau YP. Cyclosporin-induced sebaceous hyperplasia in renal transplant patients. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34:391-3.
53. McDonald SK, Goh MS, Chong AH. Successful treatment of cyclosporine-induced sebaceous hyperplasia with oral isotretinoin in two renal transplant recipients. *Australas J Dermatol*. 2011;52:227-30. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2011.00776.x>
54. Engel F, Ellero B, Woehl-Jaegle ML, Cribier B. Diffuse sebaceous hyperplasia of the face induced by cyclosporine. *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132:342-5. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(05\)79279-6](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(05)79279-6)
55. Schoendorff C, Lopez Redondo MJ, Roustan Gullon G, et al. Multiple epidermoid cysts in a renal transplant recipient taking cyclosporine A. *Cutis*. 1992;50:36-8.
56. Gupta S, Radotra BD, Kumar B, Pandhi R, Rai R. Multiple, large, polypoid infundibular (epidermoid) cysts in a cyclosporin-treated renal transplant recipient. *Dermatology*. 2000;201:78. <https://doi.org/10.1159/000018441>
57. Ho WL, Murphy GM. Update on the pathogenesis of post-transplant skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*. 2008;158:217-24. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08363.x>
58. Kirk AD, Mannon RB, Swanson SJ, Hale DA. Strategies for minimizing immunosuppression in kidney transplantation. *Transpl Int*. 2005;18:2-14. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2004.00019.x>