

Topikal İmmunoterapi

Dilek Bayramgürler, Evren Odyakmaz, Rebiay Apaydın

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet

Dermatolojide immunoterapötik ajanların kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Sistemik yoldan kullanıldıklarında bir çok potansiyel ciddi yan etkilere sahip olmaları bu ajanların kullanımını sınırlandırmaktadır. Son zamanlarda bu ilaçların topikal kullanımları değerlendirilmiş, yan etkileri azaltmak ve yarar zarar oranını arttırmak amacıyla yeni ajanlar geliştirilmiştir. Bu makalede dermatolojide kullanılan topikal immunoterapötik ilaçların genel kullanım alanları, etki mekanizmaları, metabolizmaları ve yan etkileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Topikal, immunsupresif, immunomodulator, sitotoksik.

Bayramgürler D, Odyakmaz E, Apaydın R. Topikal immunoterapi. TÜRKDERM 2004; 38: 22-36

Summary

The use of immunotherapeutic agents in dermatology has been increasing. Potential serious side effects of these drugs when used with systemic route have limited their use. Recently, topical application of these drugs has been evaluated, new agents have been developed in order to reduce adverse effects and to increase benefit to risk ratio. In this article, general application, mechanism of action, metabolism and adverse effects of topical immunotherapeutic agents used in dermatology have been reviewed.

Key Words: Topical, immunosuppressive, immunomodulatory, cytotoxic

Bayramgürler D, Odyakmaz E, Apaydın R. Topikal immunotherapy. TÜRKDERM 2004; 38: 22-36

Topikal immunoterapi, immunolojik yoldan etkili olan ajanların sistemik kullanımda yan etkilerinin fazla olması nedeniyle gündeme gelmiş bir tedavi şeklidir. Bu ajanlar etken maddelerin etki mekanizmalarına göre başlıca 2 sınıfta toplanmaktadır¹:

- I. Bağışıklık sistemini etkileyen ilaçlar
- II. Sitotoksik ilaçlar

Bağışıklık yanıtını etkileyen ilaçlar doğrudan sitotoksik etkileri olmayan, immunsupresif veya immunomodulator etkileri olan ajanlardır^{1,2}.

a) İmmunsupresif ajanlar: Bağışıklığı baskılayıcı ajanlardır. Siklosporin, takrolimus (FK 506) ve pimekrolimus (SDZ ASM 981) bu grupta yer almaktadır.

b) İmmunomodulator ajanlar: Bağışıklığı düzenleyici ajanlardır. Bu grupta imikvimod bulunmaktadır.

Sitotoksik ajanlar ise, başlıca etkilerini hücre bölünmesini inhibe edip hücre ölümüne yol açarak gösteren ajanlardır¹. Tüm sitotoksik ajanların immunomodulator-immunsupresif etkileri de bulunmaktadır².

a) Alkilleiyici ajanlar: DNA'yı tahrip ederek hücre replikasyonunu engellerler. Bu grupta meklorektamin, karmustin ve tiotepanın topikal formları bulunmaktadır.

b) Antimetabolit ajanlar: Geri dönüşümsüz olarak hücre enzimleriyle birleşerek hücre bölünmesini engellerler. Bu grupta 5-florourasil, metotreksat ve fludarabin yer almaktadır.

I. Bağışıklık Yanıtını Etkileyen İlaçlar

A. İmmunsupresif Ajanlar

Bu grupta yer alan siklosporin, takrolimus ve pimekrolimus, primer etkileri T hücre ya-

Alındığı Tarih: 03.02.2003 **Kabul Tarihi:** 08.07.2003

Yazışma Adresi: Dr. Dilek Bayramgürler, Yahya Kaptan Konutları, A 15 Blok Daire 12, 41050 İzmit

Tel: 0 262 233 59 80, Faks: 0 262 233 54 87, e-mail: efe1998@yahoo.com.

nitlerini inhibe etmek olan, benzer farmakodinamik özelliklere sahip immunsupresif ajanlardır^{3,4}. Bu nedenle bu üç ajanın etki mekanizmaları ortak olarak tartışılacaktır.

T lenfositler, yüzeylerindeki T hücre reseptörlerine bir antijen bağlandığında aktive olurlar. Aktivasyon sonucunda T hücrelerinin içinde kalsiyum düzeyi artar ve aktive T hücresinin nükleer faktörü (NFAT)'nin nükleer subünitesi (NFATn)'nin üretimi indüklenir. Artan hücre içi kalsiyum iyonları kalmoduline bağlanarak kalsinörini aktive eder. Kalsinörin NFAT'ün sitoplazmik alt ünitesi (NFATc)'ne bağlanarak onu defosforilize eder. NFATc'nin sadece defosforilize olmuş bu formu sitoplazmadan nükleusa geçebilir. Nükleus içine geçen NFATc, NFATn ile birleşir ve oluşan bu kompleks interlökin (IL)-2, IL-3, IL-4 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF α) genlerinde transkripsiyona yol açar. Siklosporin, takrolimus ve pimekrolimus, kalsinörini inhibe ederek T hücrelerinin aktivasyonunu engeller. Bunun için ilk olarak bu ajanlar T hücrelerinin içine difüzyon yoluyla girdikten sonra, sitoplazmada bulunan ve immunofilin adı verilen spesifik ligandlara bağlanırlar; siklosporinin bağlandığı ligand siklofilin olarak isimlendirilirken, takrolimus ve pimekrolimus "FK binding protein" (FKBP) olarak bilinen liganda bağlanır. Oluşan bu kompleksler kalsinörine bağlanarak NFATc'nin defosforilasyonunu engeller, böylelikle NFATc'nin nükleusa geçmesi ve NFATn ile birleşerek T hücrelerinden yukarıda adı geçen sitokinlerin üretimi önlenmiş olur^{3,5}.

Topikal Siklosporin (Sandimmun Neoral Solüsyon)

Bir toprak mantarı olan "Tolyocladium inflatum"dan izole edilen siklosporin, T hücreleri üzerinde etkili klinik olarak ortaya konan ilk immunsupresif ajandır. Etki mekanizması yukarıda ayrıntılı olarak anlatılan siklosporinin immun sistem üzerindeki en önemli etkisi, IL-2 üretimini inhibe etmek yoluyla T hücrelerinin proliferasyonunu ve aktivasyonunu engelleyerek hücrel immunitiyi baskılamaktır.

Moleküler ağırlığı 1202 D olan siklosporin oldukça lipofilik bir siklik polipeptiddir⁴. Oral yoldan kullanıldı-

ğında psoriasis, atopik dermatit, kontakt dermatit ve alopesi areata tedavisinde etkili olan siklosporinin topikal kullanımı aynı dermatozlarda hayal kırıcı sonuçlara yol açmıştır^{3,6-8}. Stratum korneumun ilacın dağılımı için bir bariyer oluşturması, ilacın deride aktif olmayan bir forma dönüşmesi ve klinik aktivitenin ortaya çıkması için ilacın birtakım metabolitlerine ihtiyaç duyulması gibi nedenler topikal uygulamadaki başarısızlığın nedeni olarak öne sürülmüşse de bu konu günümüzde tam olarak aydınlatılamamıştır⁶. Ancak psoriatik plaklarda intralezyonel kullanımın etkili olduğunun bildirilmesi ilacın lokal olarak etkili olabileceğini göstermiştir⁹. Ayrıca topikal siklosporinin epidermal bariyerin bozulduğu pi yoderma gangrenozum⁶, eroziv liken planus¹⁰ gibi lezyonlarda ve tükürüğün etkisiyle emilimin arttığı bazı oral müköz membran hastalıklarında¹¹ etkili olduğunu bildirilmesi; diğer dermatozlardaki başarısızlığının en önemli nedeninin deriden yeterince emilememesi olduğunu düşündürmektedir¹¹. Ergun ve arkadaşları¹²; topikal siklosporinin Behçet hastalığına bağlı oral aftlarda etkisiz olduğunu bildirmişler ancak ilacın daha yüksek konsantrasyonlarda veya farklı bir baz içinde kullanıldığında tedavide etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Sonuç olarak günümüzde topikal siklosporin için penetrasyon sorunu halen devam etmektedir¹.

Literatürde şu ana dek topikal siklosporin ile tedavi edilen hastalarda ilacın kan düzeyi tespit edilemeyecek kadar düşük olmuş ve herhangi bir sistemik yan etki bildirilmemiştir⁶.

Takrolimus (FK506) (Protopic % 0,03 / %0,1 pomad)

İlk kez 1984 yılında Japonya'da izole edilmiş bir makrolid grubu immunsupresif ajandır^{3,4,13}. Başlangıçta transplant hastalarında sistemik immunsupresif olarak kullanılan takrolimusun bazı hastaların mevcut deri hastalıklarında düzelmeye yol açtığı gözlenmiş ve bunun üzerine dermatolojide önce sistemik sonra topikal kullanımı gündeme gelmiştir¹³.

Takrolimusun etki mekanizması ve biyolojik özellikleri siklosporine benzer^{3,4,13} ancak siklosporin ile yapısal

bir benzerliği yoktur⁴. Atomik ağırlığı 822 D olan ve doğal formu beyaz bir pudra şeklinde olan takrolimus bir makrolid laktondur. Hidrofobik olduğu için suda çözünmez ancak metanol, kloroform, aseton ve etanol içinde kolaylıkla çözünebilir⁴. Siklosporin gibi, T hücrelerinde özel bir takım sitozolik proteinlere bağlanarak kalsinörini dolayısıyla da T hücre fonksiyonlarını inhibe eder. Bu anlamda en önemli etkileri T hücrelerinden IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 ve TNF α üretimini inhibe etmesidir^{3,4,13}. Ayrıca T hücrelerinden interferon gama (IF γ) ve granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) transkripsiyonunu inhibe edebilme özelliğine sahiptir¹³. Takrolimusun T hücreleri üzerindeki bu etkilerinin yanı sıra, mast hücre adhezyonunu ve mast hücreleri ile bazofillerden medyatör salınımını inhibe edici etkisi de vardır^{4,13}. Langerhans hücreleri ve derideki diğer CD1a+ dendritik hücreler de takrolimusun hedef hücreleri arasında yer almaktadır^{4,13,14}. Takrolimus Langerhans hücrelerinde IL-8 ve Fc ϵ RI reseptör sunumunu baskılar^{13,14}. Ayrıca epidermiste ve inflamatuvar infiltratta CD1+ hücre sayısında azalmaya yol açarak bu hücrelerin T hücrelerine antijen sunma kapasitelerini değiştirir¹⁴. Takrolimusun bir diğer etkisi de; aşırı hücre proliferasyonunu inhibe eden p53 geninin sunumunu arttırarak epidermal proliferasyonu yavaşlatabilmektir. Kan damarlarında interselüler adhezyon molekülü 1 (ICAM 1) ve E selektin sunumunu azaltıcı etkisi olan takrolimusun, son yıllarda yapılan çalışmalarda, Malassezia furfur'a karşı antifungal etkilerinin de olduğu gösterilmiştir¹³.

Topikal uygulama sonrası hasarsız deriden iyi emilen takrolimusun emilimi hasarlı deride daha da çok olmaktadır. Bu durum lezyon iyileştikçe ajanın daha az emilimine yol açmakta ve yan etkilerin ortaya çıkma riskini azaltmaktadır¹³. Geniş alanlarda dahi kullanılsa, topikal kullanım sonrası kan düzeyleri ihmal edilebilir düzeylerde^{3,13}. Ancak Netherton sendromunda emilimin fazla olduğu bildirilmekte ve bu endikasyonda kullanıldığında kan düzeylerinin yakın takibi önerilmektedir³.

Topikal takrolimus genellikle iyi tolere edilir. Uygulama sonrası en sık rastlanan yan etki uygulama sahasında hissedilen yanma ve kaşıntıdır^{3,4,13}. Uygulama- dan bir kaç dakika sonra başlayan ve yaklaşık 30-

90 dakika süren bu his, en şiddetli olarak ilk uygulama sonrası hissedilir ve devam eden uygulamalarda 5-10 gün içinde azalır^{3,4}. Bunun dışında tedavi edilmeyen alanlarda kaşıntı / eritem / dermatitte alevlenme, nezle benzeri semptomlar, baş ağrısı, follikülit, sinüzit, alkol intoleransı, hiperestezi, sırt ağrısı, miyalji görülebilecek diğer yan etkilerdir^{4,13}. Kollajen sentezi üzerinde etkisi olmadığından atrofiye yol açmaz, bu da topikal kortikosteroidlere olan önemli bir üstünlüğüdür^{3,13}. Lübbe ve arkadaşları¹⁵, atopik dermatit tedavisinde topikal takrolimus tedavisinin, topikal immunsupresif tedavilerin bir komplikasyonu olabilen ekzema herpetikum riskini artırmadığını göstermişlerdir.

Atopik dermatit topikal takrolimusun en sık kullanıldığı ve etkili bulunduğu dermatozdur^{3,13}. Ruzica ve arkadaşları¹⁶ topikal takrolimusun atopik dermatit tedavisindeki etkinliğini araştırmak amacıyla, kontrollü, randomize, çift-kör olarak planladıkları çalışmalarında; 3 haftalık %0,03, %0,1 ve %0,3'lük topikal takrolimus uygulamasının dermatit skorunda sırasıyla %66,7, %83 ve %75'lik bir azalmaya yol açarken, baz kremin ancak %22,5'lik bir azalmaya yol açtığını göstermişlerdir. Bir diğer çalışmada da maksimum 12 hafta boyunca, günde 2 kez topikal takrolimus uygulamasının % 0,1'lik konsantrasyonda kullanıldığında hastaların %36,8'inde; %0,03'lük konsantrasyonda kullanıldığında hastaların %27,5'inde %90'ın üzerinde düzelmeye yol açtığı; oysa baz kremin aynı düzelmeyi ancak hastaların %6,6'sında sağlayabildiği bildirilmiştir¹⁷. Pediatrik yaş grubunda da değişik araştırmacılar tarafından bir yıla kadar kullanımının etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir^{13,18}. Özellikle baş-boyun lezyonlarında kortikosteroidlerle karşılaştırıldığında daha etkili ve yan etki bakımından daha güvenilir bulunan topikal takrolimusun atopik dermatitteki etki mekanizmalarının; T hücreleri, mast hücreleri ve Malassezia furfur üzerindeki etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca takrolimusun direkt antistafilokoksik etkisinin olmamasına rağmen, deri yüzeyinde yol açtığı düzelenin etkisiyle Staphylococcus aureus kolonizasyonunu azalttığı gösterilmiştir¹³.

Psoriasis tedavisinde takrolimusun sistemik formunun etkili olduğu bildirilmesine karşın, topikal formu

çok etkili bulunmamıştır. Buna gerekçe olarak kronik plak tip psoriasis lezyonlarının üzerindeki kalın skuamların ilacın emilimini engellemesi ileri sürülmüştür^{3,13}. Gerçekten de daha sonra yapılan bir çalışmada ilacın oklüzyonla uygulandığında psoriatik lezyonlarda eritem ve infiltrasyonda gerilemeye yol açtığı¹⁹; bir başka çalışmada ise üzerinde kalın skuamların bulunmadığı psoriatik yüz lezyonlarında etkili olduğu gösterilmiştir²⁰. Yakın gelecekte topikal takrolimusun, kortikosteroidlerin emilim ve atrofi riskinin fazla olduğu invers psoriasis lezyonlarında iyi bir seçenek olacağı düşünülmektedir³.

T hücre infiltrasyonu üzerindeki etkilerinden yola çıkarak, topikal takrolimus kontakt dermatit tedavisinde de kullanılmıştır^{3,13}. Yapılan bir çalışmada önceden dinitroklorobenzen ile duyarlanmış bireylerde; topikal takrolimus kullanılan alanlarda histopatolojik olarak inflamasyon bulgularının engellendiği, kullanılmayan alanlarda ise inflamasyon bulgularının geliştiği saptanmıştır³. Dizidrotik ekzeması olan bireylerde topikal takrolimus ve mometazon furoatın etkinliklerinin karşılaştırıldığı yeni bir çalışmada topikal takrolimusun, avuç içi lezyonlarında etkinliğinin mometazon furoata eşit olduğu ancak ayak tabanındaki lezyonlarda daha az etkili bulunduğu bildirilmiştir. Yazarlar plantar lezyonlarda ilacın başarısızlığını, bölgedeki doğal hiperkeratoz nedeniyle emilimin az olmasına bağlamışlar ve ilaca emilimi artırıcı maddelerin eklenmesinin veya oklüzyon şeklinde kullanılmasının palmoplantar lezyonlardaki etkinliğini artıracağını düşündüklerini bildirmişlerdir²¹.

Eroziv tipte semptomatik oral liken planuslu 13 hastalık bir seride topikal takrolimus özellikle %0,3'lük konsantrasyonda etkili bulunmuştur²². Ancak tedaviye yanıt alınan ve tedavisi kesilen hastalarda 1-2 hafta içinde nüks olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak topikal takrolimus semptomatik oral liken planusta, eradikasyonda olmasa bile semptomların ve lezyonların kontrolünde iyi tolere edilen bir ajan olarak değerlendirilmiştir²². Kaliakatsou ve arkadaşları²³ da aynı hasta grubunda yaptıkları bir başka çalışmada benzer sonuçlar elde etmişlerdir. İlacın eroziv vulvovajinal liken planus olgularında da başarılı olduğu gösterilmiştir²⁴.

Topikal takrolimus ayrıca; dirençli steroid rozase²⁵, pyoderma gangrenozum²⁶, kutanöz sarkoidoz²⁷, kronik aktinik dermatit²⁸, kronik diskoid lupus eritematozus²⁹ ve kollajen (Zyderm III) implantasyonuna bağlı gelişen hipersensitivite reaksiyonunun³⁰ tedavisinde de etkili bulunmuştur. Alopesi areata tedavisinde ise, ister tek başına ister topikal kortikosteroidlerle beraber kullanılsın, etkisiz olduğu gösterilmiştir. Günümüzde ise seboreik dermatit ve vitiligo ile ilgili çalışmalar devam etmektedir³.

Pimekrolimus (SDZ ASM 981) (Elidel %1 krem®)

Bir askomisin derivativesi olan bu ilaç, sistemik immun yanıtları etkilemeden, seçici olarak deri üzerinde anti-inflamatuar etkilere sahiptir³¹. Etki mekanizması siklosporin ve takrolimusa benzeyen pimekrolimus, T hücreleri içerisinde makrofilin 12'ye bağlanarak kalsinörini inhibe eder ve bu şekilde T hücre proliferasyonunu ve T hücrelerinden sitokin salınımını inhibe eder^{3,4,31,32}. Pimekrolimus bu şekilde hem Th1 (IL-2, IF γ) hem de Th2 (IL-4, IL-10) yanıtlarını inhibe edebilme özelliğine sahiptir^{4,31,32}. Pimekrolimus T hücre fonksiyonlarındaki inhibisyonun yanı sıra TNF α transkripsiyonunu ve mast hücrelerinden histamin, triptaz gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımını da engeller^{4,31}. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda, T hücreleri ve mast hücreleri dışında keratinosit ve fibroblast gibi hücreler üzerinde antiproliferatif etkisinin olduğu saptanmamıştır^{31,33}.

Pimekrolimus takrolimus ile karşılaştırıldığında daha lipofiliktir ve molekül ağırlığı daha fazladır. Bu da deriye afinitesi daha yüksek olan pimekrolimusun topikal kullanım sonucu sistemik dolaşıma katılma riskinin oldukça düşük olması anlamına gelmektedir³¹. Bir çalışmada, üç hafta boyunca günde 2 defa pimekrolimus krem kullanan hastaların kan düzeylerinin oldukça düşük olduğu ve ilacın kanda birikim özelliği olmadığı gösterilmiştir³⁴.

Pimekrolimus iyi tolere edilen bir ilaçtır. En sık görülen yan etkinin uygulama alanına sınırlı olan hafif şiddette, yanma-sıcaklık hissi olduğu bildirilmiştir³⁴. Takrolimus ile karşılaştırıldığında oluşan yanma hissinin daha nadir olduğu, bu nedenle de takrolimusa bağlı yanma hissi gelişen hasta grubunda kullanımı

nın önem kazanacağı vurgulanmaktadır³. Deri infeksiyonlarındaki artış ise plasebodan farklı bulunmamıştır³⁵. Pimekrolimusun fibroblastlar ve keratinositler üzerine etkisi olmadığından deride atrofi yapıcı etkisi bulunmamaktadır³³. Yine kortikosteroidlerden farklı olarak, topikal pimekrolimus kullanımının rebound etkisinin olmadığı³⁴ ve hipotalamik-pitüiter-adrenal aksı etkilemediği gösterilmiştir³⁵.

Pimekrolimusun dermatoloji pratiğinde en sık kullanıldığı, etkin ve güvenilir bulunduğu dermatoz atopik dermatittir^{3,32,34,35}. Atopik dermatit tedavisinde topikal kortikosteroidlerden daha etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Yaşları 3-23 ay arasında değişen 251 infant üzerinde yapılan bir yıllık, çift kör, kontrollü bir çalışmada, hastalığın erken döneminde pimekrolimus kullanımının; nökslerin sayısını azaltarak ve hastalığı iyi bir şekilde kontrol altına alarak, atopik dermatit gidişatını değiştirdiği ve ilacın oldukça iyi tolere edildiği gösterilmiştir³⁵. Erişkin hasta grubunda da ilk 6 günde atopik dermatit semptomlarında anlamlı değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir³⁴.

Hayvan deneylerinde allerjik kontakt dermatit tedavisinde de etkili olduğu saptanmıştır³⁶. Bu alanda yapılan çalışmalarda pimekrolimusun, siklosporin ve takrolimustan farklı olarak, allerjik kontakt dermatitin afferent fazında değil de efferent fazında etkili olduğu gösterilmiştir^{31,32}.

Sonuç olarak etki mekanizması siklosporin ve takrolimusa benzeyen pimekrolimusun en önemli özelliği deri üzerindeki selektif immunsupresif etkileridir³¹.

B. İmmunmodulator Ajanlar

İmikuimod (Aldara %5 krem®)

Başlıca eksternal genital ve perianal kondilomların tedavisinde kullanılan imikuimod bağışıklık yanıtını düzenleyici etkiye sahip ilk topikal immunoterapötik ajandır^{1,37,38}. Bir heterosiklik imidazokinolin amid olan imikuimodun in vitro ve in vivo olarak güçlü antiviral ve antitümöral etkileri olduğu gösterilmiştir^{39,40}.

Bu ilacın etki mekanizması kısaca, çeşitli sitokinlerin üretimine yol açarak mevcut bir viral infeksiyonu veya

tümörü tanınması için kişinin bağışıklık sistemini tetiklemek ve bu şekilde lezyonun ortadan kaldırılmasına yol açmak şeklinde özetlenebilir^{37,39}. Doğrudan T hücre proliferasyonu ve dolayısıyla hücresele immunitiyi uyarıcı etkisi olmayıp, interferon alfa (IF α), IL-2 ve IL-12 gibi çeşitli sitokinlerin üretilerek Th1 immün yanıtının uyarılması yoluyla etki eder³⁷⁻³⁹. IF α , CD4+ T hücrelerinin üzerindeki IL-12 β 2 reseptör sunumunu indükleyerek T hücrelerinin IL-12'ye olan cevabını artırır ve böylelikle T hücrelerinden bir Th1 sitokini olan IF γ üretimine yol açar. IF γ ise sitotoksik T hücrelerini uyararak virüsle infekte hücreleri veya tümör hücrelerini ortadan kaldırır³⁷. Sitotoksik T hücreleri ayrıca hafıza hücrelerinin oluşumu yoluyla kişiyi aynı türdeki viral infeksiyonlardan veya tümör oluşumundan da korur^{37,39}. Yapılan çalışmalarda imikuimodun Th2 yanıtını baskıladığı gösterilmiştir^{39,40}. İmikuimod periferik kandaki mononükleer hücrelerde, özellikle de monositlerde, TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, granülosit - koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve GM-CSF üretimini de uyarır^{39,41}. İlacın antitümöral etkisi ise, IL-2 üretimini uyarması ve bu şekilde antitümöral T hücreleri üzerindeki baskılanmayı kaldırmasına bağlanmaktadır⁴². Ayrıca tedavi sonrasında keratinosit diferansiasyon ve tümör supresor belirteçlerinde artış görülmesinin, kişiyi muhtemel intraepitel neoplazi gelişimi riskinden de koruduğu düşünülmektedir³⁹.

İmikuimod IF α ve diğer sitokinleri indüklemek yoluyla doğal öldürücü hücrelerin aktivitesini de uyarma kapasitesine sahiptir^{38,40}. Ayrıca B lenfositlerin çoğalma ve farklılaşmasına, makrofaj aktivasyonuna, Langerhans hücrelerinin T hücrelerine antijen sunma kapasitelerinde artışa^{37,40} ve keratinosit ile dermal fibroblastlardan sitokin üretimine yol açar^{40,43}.

Topikal uygulama sonrasında radyoaktif olarak işaretlenmiş imikuimodun %1'inden daha azı sistemik dolaşıma katılır^{39,40}. Bir çalışmada servikse 8 saat boyunca 50-250 mg dozlarda uygulanan topikal imikuimod krem sonrasında kandaki ilaç dozunun tespit edilemeyecek düzeylerde olduğu gösterilmiştir⁴⁰. Ancak ilacın prospektüs bilgisinde mukozal yüzeylerde kullanılmaması önerilmektedir.

İmikuimod genellikle iyi tolere edilen bir ilaçtır. En sık görülen yan etki uygulama alanında eritem, yanma ve

kaşıntı hissidir⁴⁰. Eritem genellikle hafif-orta şiddette olup hasta tarafından tolere edilebilmektedir. Nadiren indurasyon, vezikül veya ülser oluşumu görülebilir ancak sistemik bir yan etki bildirilmemiştir⁴⁴.

Topikal %5 imikuiomod krem başlıca eksternal genital ve perianal verrü tedavisinde kullanılan ve bu alanda FDA onayı almış bir ilaçtır^{37,41,42,44,45}. İlacın günlük uygulandığı bir çalışmada gelişen yan etkiler haftada 3 kez yapılan uygulamaya göre daha fazla bulunmuştur⁴⁴. Buna bağlı olarak ilacın günümüzde genital verrü tedavisinde maksimum 16 hafta boyunca, haftada 3 kez kullanımı önerilmektedir^{1,40,44,45}. İlacın uygulamadan 6-10 saat sonra temizlenmesi^{1,40,44,45} ve kapalı uygulama yapılmaması¹ dikkat edilmesi gereken diğer noktalar.

Çalışmalarda genellikle kadınlarda elde edilen tam düzelme oranlarının erkeklerdekinden daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durumun nedeni tam olarak açıklanamamakla beraber^{1,43} vulvadaki keratinizasyon derecesinin penis shaftından daha az olmasına bağlanmıştır³⁸. Sünnetsiz erkeklerde yapılan bir çalışmada elde edilen tam yanıt oranı, kadınlarda elde edilen tam yanıt oranlarına yakın olarak bildirilmesine ve bu farkın sünnet derisinin keratinizasyonunun daha az olmasına ve yarattığı yarı oklüzif etkiye bağlanmasına rağmen⁴⁶ bu sonuç daha sonra doğrulanmamıştır⁴⁵.

İmikuiomod genital ve perianal verrülerin dışında, genital bölge dışında yerleşen verrülerin tedavisinde de başarıyla kullanılmıştır^{38,39,47,48}. Hengge ve arkadaşları⁴⁷ kontrolsüz bir çalışmada; el, ayak ve diğer lokalizasyonlarda bulunan 50 ekstragenital verrü hastasında, en çok 16 hafta boyunca, haftanın 5 günü, günde bir defa %5 imikuiomod krem kullanmışlar ve tedavi bitiminde hastaların %56'sında %50'lik bir düzelme gözlemişlerdir. Muzio ve arkadaşları ise⁴⁸, oklüzyon şeklinde günlük %5'lik imikuiomod krem ile tedavi ettikleri başlıca el / ayak yerleşimli 10 verruka vulgarisli hastalarının dokuzunda 4 hafta sonra tam düzelme kaydettiklerini ve 3 aylık takip periodlarında nüks görmediklerini bildirmişlerdir. Çeşitli izole olgu sunumlarında periungual, plantar ve diğer tedavilere dirençli fasyal verrü plan tedavilerinde de başarılı olduğu bildirilmiştir³⁹. İmmunhistokimyasal yöntemlerle lezyonlarında HPV'ye karşı poliklonal antikoları ol-

duğu gösterilen, klinik olarak dudaklarında klasik tedavilere dirençli papillomları olan HIV pozitif bir hastada 3 aylık topikal imikuiomod tedavisiyle tam yanıt alındığı gösterilmiştir⁴⁹. Ayrıca viral kökenli molluskum contagiosum tedavisinde de, hem çocuklarda hem de erişkinlerde oldukça etkili bir ajan olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir^{39,50,51}.

Bunların dışında imikuiomod dermatolojide birtakım premalin ve malin tabloların tedavisinde de denenmiştir³⁹. Aktinik keratoz tedavisindeki etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, 6 hastada haftada 2-3 uygulamayla 6-8 haftanın sonunda tam klinikopatolojik düzelme elde edildiği görülmüştür⁵². Plasebo kontrollü bir başka çalışmada; hastalara vücutlarının bir yarısındaki lezyonlara %5 imikuiomod krem, diğer yarısındakilere baz krem kullanılmış ve tedavi bitiminde imikuiomod kullanılan taraftaki lezyonlarda anlamlı azalma görüldüğü bildirilmiştir⁵³. Gutzmer ve arkadaşları⁵⁴; anogenital bölgede yaygın plak lezyonu olan, klinik ve histopatolojik bulguları Bowen hastalığı ile uyumlu olarak değerlendirilen ve polimeraz zincir reaksiyonu ile lezyonda HPV DNA'sı gösterilen bir kadın hastalarında, 5 aylık topikal imikuiomod tedavisiyle klinikopatolojik tam düzelme elde ettiklerini bildirmişlerdir. Çalışmacılar hastanın tedavi öncesindeki lezyonunda, DNA imaj sitometri yöntemiyle, prospektif bir malinite belirteci olarak değerlendirilen DNA anöplodisinin tedavi sonrasında ortadan kalktığını görmüşler ve imikuiomodun tümör kaynaklı antijenlere karşı bağışıklık sistemini güçlendirdiğini göstermişlerdir. Bir başka literatürde, lezyonunda HPV pozitifliği gösterilen bir Queyrat eritroplazisi olgusunda da 4 aylık topikal imikuiomod tedavisiyle düzelme olduğu bildirilmiştir⁵⁵.

Nodüler⁵⁶ ve yüzeysel bazal hücreli karsinom⁵⁷ tedavisinde hem klinik hem histopatolojik düzelmeye yol açarak etkili olduğu gösterilmiştir. Maksimum 16 minimum 12 hafta boyunca, günde iki kez yapılan uygulama sonrası başarı oranları %100, günde bir kez yapılan uygulama sonuçları %87-100 olarak bildirilirken haftada 3 kez yapılan uygulamalarda % 51-100 olarak bildirilmiştir^{56,57}. Ayrıca çeşitli olgu sunumlarında; penisin in situ yassı hücreli karsinomu⁴², lentigo maligna⁵⁸ ve kutanöz melanom metastazlarının³⁹ tedavisinde de tam iyileşme sağladığı gösterilmiştir.

Literatürde; stuko keratozis⁵⁹, Mibelli'nin porokera-
tozu⁶⁰, granuloma annulare⁶¹ ve bowenoid papulo-
zis⁶² olgularında başarılı olduğunu bildiren olgu su-
numları bulunmaktadır. Ayrıca ilacın cerrahi girişim
uygulanan keloidlerde nüksleri önlemede de başarılı
olduğu bildirilmiştir³⁸. İmmunolojik etkilerinden dolayı
Kaposi sarkomu, kutanöz T hücreli lenfoma, atopik
dermatit, alopesi areata ve lupus eritematozus teda-
vilerinde de umut verdiği düşünülmektedir³⁹.

Bir imikiimod anoloğu olup topikal kullanıma uygun
olan yeni bir ilaç da resikuimoddur. İmikiimoddan daha
potent bir ajan olan resikuimodun hayvan modellerinde,
genital herpes tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş
olup ilaçla ilgili faz III çalışmalar devam etmektedir³⁷.

II. Sitotoksik Ajanlar

A. Alkilleyici Ajanlar

Mekloretoamin (Nitrojen mustard) (Mustargen®)

İlk olarak I. ve II. Dünya Savaşları sırasında kimyasal
silah olarak geliştirilmiş^{63,64} olan nitrojen mustard bi-
leşikleri; sistemik tedavi ajanı olarak 1940'lı yıllarda
Hodgkin hastalığında⁶⁵, topikal tedavi ajanı olarak da
1959 yılından itibaren mikozis fungoides tedavisin-
de kullanılmaya başlanmıştır^{63,66}.

Mekloretoamin hücre siklusuna spesifik olmayan, an-
cak en çok G₁ ve S fazı üzerinde etkili alkilleyici bir
ajandır⁶⁴. Primer hedefi guanindeki 7-Nitrojen ato-
mu⁶⁴ olup depürinasyon, anormal baz çiftlerinin olu-
şumu, imidazol halkasında ayrışma ve deoksiribo-
nükleik asit zincirlerinde çapraz bağlanmaya yol aç-
arak nükleik asit hasarına neden olur⁶³. Hücreler üze-
rindeki bu direkt toksik etkisinin yanı sıra konağın
immun yanıtını güçlendirmek vasıtasıyla hastalıkların
remisyon fazı üzerinde de olumlu etkileri olduğu dü-
şünülmektedir⁶³.

Başlıca erken evre kutanöz T hücreli lenfoma te-
davisinde kullanılan topikal mekloretoamin solüsyon
veya pomad formlarında hazırlanabilmektedir^{64,67}.
Solüsyon formunun hazırlanması için 10 mg mek-
loretoamin 60 ml çeşme suyu ile karıştırılır; elde
edilen solüsyon hemen genital bölge ve intertrigi-

nöz bölgeler hariç tüm vücut yüzeyine sürülür. Uy-
gulamaya lezyonlarda tam düzelme elde edilene
kadar devam edilir. Raf ömrünün yaklaşık 1 gün
olması nedeniyle solüsyonun günlük hazırlanması
gerekmektedir^{63,64}.

Topikal mustardın vazelin içinde hazırlanmasıyla el-
de edilen pomad formu; yaklaşık 50 günlük raf öm-
rüne⁶⁴ ve daha az kontakt dermatit gelişme riskine
sahip olmasına rağmen⁶⁷ tedavideki başarı oranı ila-
cın solüsyon formuna göre daha düşük olduğu için
fazla tercih edilmemektedir⁶⁸.

Topikal mekloretoamin tedavisinin dermatolojide en
önemli uygulama alanı kutanöz T hücreli lenfoma-
dır^{63,64,68}. Tedavideki başarısı hastalığın evresiyle iliş-
kilidir; yama ve plak lezyonları olan hastalarda elde
edilen tedaviye tam yanıt sonuçları tümör, generali-
ze eritrodermi veya Sezary sendromu gelişen olgu-
lara göre daha fazladır. Yama veya plak dönem mi-
kosis fungoideste, topikal mekloretoamin tedavisiyle
hastaların %42-100'ünde (ortalama %70) tam dü-
zelme elde edildiği bildirilmiştir^{67,69}. Tam remisyon
için gereken süre, bir çalışmada evre I olgularda
ortalama 6.5 ay, evre II olgularda ortalama 41.1 ay,
evre III olgularda ise ortalama 39.1 ay olarak bildi-
rilmiştir⁶³. Bu çalışmada tam remisyon sağlanan ev-
re I olguların %44'ünde, evre II olguların %61'inde
5 yıl içinde nüks görüldüğü gözlenirken⁶³; bir başka
çalışmada başlangıçta tedaviye yanıt alınan hasta-
ların %17'sinde tedavinin kesilmesinden sonraki 8
yıl içinde nüks görüldüğü, 8 yıl veya daha uzun sü-
ren sürekli remisyonun olguların %11'inde elde
edildiği bildirilmiştir⁶⁹. Aynı çalışmada uzun süreli
remisyonun en sık palpabl lenfadenopatileri olma-
yan yama veya plak dönem hastalarda görüldüğü
saptanmıştır⁶⁹.

Hoeger ve arkadaşları⁶⁵; kutanöz Langerhans hücreli
histiyositoz tanısı alan 20 çocuk hastanın lezyonla-
rında, %0,02'lik topikal mekloretoamin aköz solüsyon
ile, ortalama 21 günde %90'dan fazla düzelme göz-
lediklerini ve uzun dönem takiplerinde (18-191 ay)
10 hastada nüks görülmediğini bildirmişlerdir. Buna
dayanarak yazarlar ilacın konvansiyonel tedavilere
yanıt vermeyen çocuk olgularda endike olduğunu
ileri sürmüşlerdir. Tsele ve arkadaşları⁷⁰ sistemik kor-

tikosteroid / immunsupresif ajanların iyi tolere edilemediği ve ciddi yan etkilere yol açtığı pyoderma gangrenozumlu bir hastada, 3 ay boyunca günde bir kez uygulanan %20'lik topikal mekloreteamin tedavisinin, nükse yol açmadan etkili olduğunu görmüşlerdir. Topikal mekloreteaminin ayrıca psoriasis tedavisinde de başarılı olduğu bildirilmiştir^{1,64,65}. Alopesi totalisi olan 7 olguda ise 1 aylık tedavinin etkisiz olduğu görülmüştür⁷¹.

Topikal uygulama sonrası en sık görülen yan etki ani veya geç başlangıçlı kontakt duyarlanmadır^{64,69,72,73}. Ürtikeryal lezyonlarla karakterize olan ani duyarlanma olguların yaklaşık %8'inde görülür^{64,73} ve anafilaktik reaksiyon gelişme riski nedeniyle tedavinin kesilmesini gerektirir⁶⁴. Literatürde ani kontakt reaksiyon olarak değerlendirilen, uygulama alanında şiddetli, lokal büllöz reaksiyon gelişen bir olgu da bildirilmiştir⁷³. Gecikmiş tipte duyarlanma ise hastaların %35-60'ında bildirilmektedir^{63,64,69,72}. Klinikte eritem ve kaşıntının görüldüğü bu durumda histopatolojik bulgular allerjik kontakt dermatit ile uyumludur^{64,74}. Gecikmiş duyarlanmada tedavinin kesilmesi gerekmez; intravenöz veya topikal yolla desensitizasyon yapılabilir^{63,64,69}. Son yıllarda yapılan deneysel bir çalışmada; topikal mekloreteamin tedavisi öncesinde bölgeye povidon iyot sürülmesinin, ilaca bağlı gelişebilecek ödem, vezikül, bül, ülser, nekroz ve deskuamasyon gelişimi riskini azalttığı bildirilmiştir⁷⁵.

Topikal mekloreteamin tedavisine bağlı gelişebilecek diğer yan etkiler geçici hiper / hipopigmentasyon oluşumu^{64,65,72}, kserozis ve yüzeysel mantar infeksiyonlarında artıştır⁷². Newman ve arkadaşları⁷² topikal mekloreteamin tedavisinin 13. gününde gelişen bir Stevens-Johnson sendromu olgusu bildirmişlerdir. Ortalama 7.8 yıl kadar uzun süreli takiplerde, topikal mekloreteamin uygulamasının, mustard bileşiklerinin uzun süreli yan etkilerinin görüldüğü solunum sistemi üzerinde, pulmoner fibrozise yol açmadığı gösterilmiştir⁶⁶.

Topikal mekloreteaminin farelerde tümör oluşumunu indüklediği bilinmektedir⁶⁵. İnsanlarda ilacın sekonder deri kanserlerinde artışa yol açıp açmadığı ilk kullanılmaya başlamasından bu yana ilgi konusu olmuş⁶⁵ ve yapılan çalışmalarda topikal mekloreteamin

tedavisinin; bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom^{64,65,69,72}, keratoakantom^{64,65,72} ve lentigo maligna⁶⁴ gelişimi riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Vonderheid ve arkadaşları⁶⁹, 14 yıl boyunca topikal mekloreteamin tedavisi uyguladıkları ve klinik takiplerini yaptıkları kutanöz T hücreli lenfomalı 331 olguda; bazal hücreli karsinom gelişimi için relatif riski 1.8, skuamöz hücreli karsinom için ise 7.8 olarak saptamışlardır. Öte yandan Hoeger ve arkadaşları⁶⁵, kutanöz Langerhans hücreli histiyositoz tanısıyla topikal mekloreteamin tedavisi uyguladıkları ve ortalama 8.3 yıl takip ettikleri 20 çocuk hastada malin veya premalin deri lezyonlarında bir artışa rastlamadıklarını bildirmişlerdir. Topikal mekloreteaminin ultraviyole B'nin fotokarsinojen özelliğini indüklemek yoluyla sekonder deri kanserlerinde artışa yol açtığı düşünülmektedir⁶⁵. Bu nedenle hastalara tedavi sırasında ve sonrasında etkili bir şekilde güneşten korunma önerilmelidir^{64,65}. Bazı çalışmalarda topikal mekloreteaminin kolon karsinomu ve Hodgkin hastalığı gelişimi riskini artırdığı bildirilse de⁶⁹, bu riskin ilacın kendisine değil de kutanöz T hücreli lenfoması olan hastalarda ikinci bir malinite gelişme riskindeki artışa bağlanmıştır⁶⁴.

Topikal mekloreteamin tedavisiyle ilgili bir başka önemli konu ise çevresel kontaminasyon ve buna bağlı sağlık ekibi veya aile bireylerinde ortaya çıkabilecek potansiyel yan etkilerdir^{67,76}. Havalandırmanın iyi yapıldığı odalarda dahi yapılan uygulamalarda, uygulayıcılarda gözlerde yanma hissi gelişebildiği bildirilmektedir^{76,77}. Vloten ve arkadaşları⁷⁷; uygulayıcıyı yan etkilerden korumak amacıyla, uygulamanın iyi havalandırılan bir odada yapılmasını önermelerine rağmen son yıllarda yapılan bir çalışmada uygulama odasında havalandırma yapılmasına rağmen havadaki mekloreteamin konsantrasyonunun değişmediği gösterilmiştir⁷⁶. Buna bağlı olarak çalışmacılar, hastanın çevresindeki kişilerin de ilacın potansiyel risklerine maruz kaldıklarını ve uygulayıcıların deri ve solunum sistemini koruyucu önlemler alması gerektiğini vurgulamışlardır⁷⁶. Koruyucu önlemler olarak ise uygulayıcıların eldiven, maske kullanmaları^{76,77}, uygulamanın mümkünse açık havayla bağlantısı olan klimalı odalarda yapılması ve kazara gelişen temaslarda bölgenin hemen yıkanıp, mekloreteaminin nötralize eden %5'lik tiosülfat solüsyonu ile silinmesi önerilmektedir⁷⁶.

Karmustin (BCNU)

Bir nitrozüre bileşiği olan karmustin [biskloroetilnitrozüre (BCNU)]'in topikal formu 1970'li yılların başlarından beri kutanöz T hücreli lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır^{64,78}. Karmustin DNA, RNA ve protein sentezini inhibe eden bir alkilleyici ajandır^{64,79}. Etkisi hücre siklusuna spesifik değildir⁶⁴.

Karmustin, solüsyon veya pomad formlarında hazırlanabilen pudra halinde bulunmaktadır. 300 mg karmustinin 150ml %95'lik etanol ile karıştırılmasıyla hazırlanan %0,02'lik alkolik solüsyonu, 3-12 ay boyunca buzdolabında stabilitesini kaybetmeden saklanabilmektedir. Altmış ml suya önceden hazırlanmış bu solüsyondan 5ml (10mg) karıştırılarak günlük solüsyonlar hazırlanır⁶⁴ ve topikal olarak lezyonlu bölgelere günde bir kez uygulanır^{64,78}. Uygulamaya lezyonlarda tam düzelme görülene kadar (ortalama 8-16 hafta) devam edilir^{64,68,78}. Eğer günlük 10mg'lık doza olan cevap yetersiz ise doz iki katına çıkılarak tedaviye devam edilmesi önerilmektedir⁶⁴. Karmustinin pomad formu ise önce %95 alkol içinde hazırlanan ilacın daha sonra vazelin içinde %10 (10mg / 100gr baz), %20 ve %40'lık konsantrasyonlarda hazırlanmasıyla elde edilir. Bu form hastalara kullanım açısından rahatlık sağlamasına ve daha az lokal yan etkilere sahip olmasına rağmen^{64,68} solüsyon formuna göre daha az etkili bulunmuştur⁶⁸.

Topikal karmustin genellikle nitrojen mustarda karşı kontakt dermatit gelişen olgularda kullanılmaktadır^{68,79}. Zacheim ve arkadaşları⁷⁸ kutanöz T hücreli lenfomalı 143 hastadan oluşan serilerinde topikal karmustin ile ortalama 11,5 haftalık (3-104 hafta) bir sürede evre Ia'da %86, Ib'de %47, IIa'da %55, IIb'de %17, III'te %21 tam düzelme elde ettiklerini, evre ve IV'te ise tam düzelme olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca yazarlar bu çalışmada, klinik sonuçlarını topikal nitrojen mustard ile bildirilen farklı çalışmalarda elde edilmiş sonuçlar ile karşılaştırmışlar ve topikal karmustin ile elde edilen sonuçların tam düzelme, düzelme için gereken ortalama süre ve 2 yıllık nüks oranları açısından T1 ve T2 olgularda daha üstün olduğunu belirtmişlerdir. Bu sonuçlar topikal karmustinin erken evre kutanöz T hücreli len-

fomada etkin bir tedavi seçeneği olduğunu düşündürmektedir^{78,79}.

Kutanöz T hücreli lenfoma dışında, lenfomatoid papülozis tedavisinde de hastalığın aktivitesini baskıladığı ve papüllerin ortalama ömürlerini yarı yarıya kısalttığı gösterilmiştir⁸⁰.

Topikal karmustin uygulamasına bağlı gelişen yan etkiler içinde en önemli olanı kemik iliği baskılanmasıdır^{64,79}. Olguların %10'undan daha azında ortaya çıktığı ve genellikle hafif düzeyde olduğu bildirilmektedir⁷⁸. Bu nedenle, hastaların ayda bir tam kan sayımı yaptırılmaları^{64,79} ve tam klinik ve histopatolojik yanıt elde edildikten sonra idame tedavisi uygulamaları önerilmektedir⁷⁹. Topikal uygulamalar sırasında lokal yan etkiler ise oldukça siktir⁶⁴. Tedavinin 4-8. haftalarında eritem hastaların hemen hemen tümünde görülür. Şiddetli olduğu durumlarda eriteme deride hassasiyet ve bazen kalıcı olabilen telenjiyektaziler eşlik eder. Topikal karmustin tedavisine bağlı allerjik kontakt dermatit geliştiği ve görülme sıklığının %10 civarında olduğu bildirilmektedir. Topikal nitrojen mustarttan farklı olarak topikal karmustin tedavisine bağlı sekonder deri kanserlerinde artış bildirilmemiştir^{64,78,79}.

Tiotepa

Plak tip psoriasisde %0.04'lük krem formu, günlük 8 saat oklüzyon ile 20 gün boyunca kullanıldığında lezyonlarda tam düzelme elde edildiği, ancak hastalarda lökopeni gelişme riski olduğu bildirilmiştir^{1,81}.

B. Antimetabolitler

5-Florourasil (5-FU) (Efudex %5 krem[®], Efudex %2 / %5 solüsyon[®], Carac %0,5 krem[®], Verrutol %0,5 solüsyon[®])

Bir primidin analoğu olan 5-FU yeni bir antineoplastik ajan olarak 1957 yılında kullanıma girmiş^{1,82}, topikal formu 1960'lı yıllardan itibaren deri ve müköz membranların premalin / yüzeysel invazif neoplazilerinde denenmiştir⁸². Günümüzde ise bir çok dermatozun tedavisinde kullanılan etkin bir topikal sitotoksik ilaçtır⁶⁴.

Topikal uygulanan 5-FU patolojik deride normal deriye göre daha fazla emilir ve aşağıdaki sitotoksik etkileri gösterir⁸²:

1. Yapısal olarak timine benzer; bu nedenle 5-FU timidilat sentetaz enzim sistemine bağlanarak DNA sentezini inhibe eder^{64,82}.
2. Yapısal olarak urasile de benzer; bu şekilde urasille yarışarak RNA sentezini inhibe eder⁸².
3. RNA'nın bileşimine girdiğinde anormal proteinlerin üretilmesine neden olur. Bu anormal proteinler hücrel komponentlerin bileşimine girdiğinde ise immunojen olarak görev yapar ve bir hipersensitivite reaksiyonunun ortaya çıkmasına yol açarak immün yanıtı güçlendirir. Bu etkisi sistemik 5-FU'in immun-supresif etkisi ile karşılaştırıldığında şaşırtıcı bir etki olarak kabul edilmektedir⁸².

Topikal olarak uygulanan 5-FU'in yaklaşık %6'sı emilerek sistemik dolaşıma katılır. Patolojik deriden emilim normal deriye göre daha fazladır. Emilen fraksiyon karaciğerde toksik olmayan ürünlere metabolize edilir^{64,82}.

Topikal 5-FU'in en sık ve kabul görmüş kullanım alanı aktinik keratoz olmakla beraber^{64,83}, aktinik keilit^{64,84}, lökoplaki, radyodermatit, Bowen hastalığı, Bowenoid papülozis, Queyrat eritroplazisi gibi diğer premalin deri lezyonlarında⁶⁴; keratoakantoma⁶⁴, verrükalar^{64,85} gibi selim deri tümörlerinde; bazal hücreli karsinom^{64,86}, kseroderma pigmentozum zemininde gelişen yassı hücreli karsinom^{62,87} gibi malin deri tümörlerinde ve psoriasis^{64,88}, psoriatik traksiyon⁸⁹, Darier hastalığı^{64,90}, Mibelli'nin porokeratozu^{64,91}, pitriazis rubra pilaris, Kyrle hastalığı⁶⁴, Flegel hastalığı⁹², lineer epidermal nevus^{93,94} gibi çeşitli dermatozlarda da başarılı kullanımı bildirilmiştir.

Topikal 5-FU aktinik keratozların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir tedavi ajanıdır. Bu amaçla en sık kullanılan protokol %5'lik krem formunun, günde 2 kez 3-4 hafta süreyle kullanılmasıdır^{83,95,96}. Uygulama sahasında eritem ve ağrı yakınmasının ortaya çıkması, klinik açıdan tatmin edici sonuçlar elde edebilmek için uygulama alanında belirgin erozyonların oluşumuna ihtiyaç duyulması⁹⁶ genellikle hasta

uyumunu zorlaştırmaktadır⁸³. Ayrıca tedaviden 2 yıl sonraki nüks oranlarının %50-70 arasında bildirilmesi⁹⁵ ve el sırtı / ön kol lezyonlarında etkinliğin daha az olması^{83,95} nedeniyle kombinasyon tedavileri veya %5-FU'in farklı uygulama şekilleri gündeme gelmiştir. Örneğin %0,5lik triamsinolon asetonid ile birlikte kullanımının erozyon oluşumunu engellediği ileri sürülmüş ancak bu daha sonraki çalışmalarda doğrulanmamıştır⁹⁶. Pearlman ve arkadaşları⁸⁸; haftada bir gün sabah akşam şeklinde yapılan pulse topikal 5-FU uygulamasının, maksimum 9 hafta sonunda aktinik keratozlarda %98'lik bir düzelme sağladığını bildirmişler ve bu uygulama şeklinin konvansiyonel uygulamayla karşılaştırıldığında daha az irritasyona yol açtığı halde onun kadar etkin olduğunu ileri sürmüşlerdir. Epstein ve arkadaşları⁹⁶ ise benzer şekilde, haftada 1 veya 2 gün sabah akşam pulse tedavisi uyguladıkları 13 hastanın sadece ikisinde mükemmel sonuç aldıklarını, sekiz hastadaysa bu uygulama şekliyle hiç düzelme kaydetmediklerini bildirmişlerdir. Ayrıca yazarlar elde edilen klinik etkinliğin irritasyon derecesiyle doğru orantılı olduğunu gözlemişlerdir. Bir başka araştırmacı grubu tarafından ise, yaygın aktinik keratozların tedavisinde isotretinoin ile kombine uygulanan topikal 5-FU'in tedavi süresini kısalttığı ve her iki ilacın sinerjistik etkileriyle, dissemine olgularda oldukça etkili olduğu gösterilmiştir⁹⁵.

Pearlman ve arkadaşları⁹⁷ 1 ml florourasil (50mg/ml) ile 0,8cm²'lik bir papül oluşturularak yapılan ve 1-2 hafta aralarla tekrarlanan intradermal enjeksiyonların psoriatik plakların tedavisinde iyi tolere edildiğini ve etkili bir tedavi yöntemi olabileceğini bildirmişlerdir. Bir başka olgu sunumunda ilk iki hafta gün aşırı, daha sonra dört günde bir kez uygulanan %5'lik topikal 5-FU uygulamasının 16 hafta sonunda psoriatik tırnaklarda hem klinik hem de fonksiyonel düzelmeye yol açtığı bildirilmiştir⁹⁹. Knulst ve arkadaşları⁹⁰ Darier hastalığı olan iki olgularında, üç haftalık topikal 5-FU tedavisiyle olguların birinde iki ay içerisinde ise altı ay boyunca remisyon elde etmişlerdir. Topikal tretinoin tedavisinin başarısız olduğu bir Flegel hastalığı olgusunda topikal 5-FU tedavisi ile lezyonların tümünde tam düzelme gözlenmiştir⁹². Birkaç çalışmada da topikal tretinoin ile beraber kullanıldığında lineer verrüköz epidermal nevus tedavisinde belirgin klinik düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir^{93,94}.

Topikal 5-FU uygulamasının ardından iritasyon, eritem, ağrı, şişlik, kaşıntı, hiper- hipopigmentasyon, allerjik kontakt dermatit ve fotosensitivite sık görülen yan etkilerdir. Daha nadiren ise onikolizis, onikodistrofi, telenjiyektazi ve intralezyonel kullanımın ardından bölgesel ülser, erozyon ve deskuamasyon görülebilir⁶⁴. Çok az sayıdaki vakada ise, yüze yapılan topikal uygulamanın ardından alt göz kapaklarında geçici ektropion geliştiği bildirilmiştir⁹⁸. Şu ana dek literatürde topikal uygulamanın ardından ortaya çıkan herhangi bir sistemik toksisite belirtisi bildirilmemiştir⁶⁴.

Metotreksat

Metotreksat antimitotik etkileri olan bir folik asid antagonistidir⁹⁹⁻¹⁰¹. Yarışmalı olarak dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder^{100,101}. Dihidrofolat redüktaz, dihidrofolatın tetrahidrofolata dönüşümü için gerekli olan pteridin halkasının redüksiyonunda görev yapar. Tetrahidrofolat ise DNA sentezi için zorunlu olan timidilat sentezinde rol oynar¹⁰¹.

Metotreksatın suda çözünen bir ilaç olması, moleküler ağırlığının büyük olması ve fizyolojik pH'da dissosiyasyon formunda bulunması pasif difüzyonunu engelleyerek topikal formlarının deriden iyi emilmesine yol açmaktadır^{99,100}. Literatürde psoriasisde topikal metotreksat tedavisi denenmiş ancak klinik olarak etkili krem veya jel formülasyonu henüz geliştirilemediği için bu tedavi şekli rutinde klinik kullanıma girememiştir. Topikal kullanımda penetrasyonu zayıf olan bu ilacın günümüzde bazı çalışmaları devam etmektedir¹. Syed ve arkadaşları¹⁰² psoriasis vulgariste hidrofilik jel içindeki %0,25'lik metotreksatın klinik etkinliğini değerlendirdikleri plasebo kontrollü, çift kör çalışmalarında; 4 hafta sonunda topikal metotreksat kullanan hastaların %83,3'ünde, plasebo kullanan hastaların ise sadece %6,7'sinde tam düzleşme gözlemlenmiş ve aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Tedavi sırasında hastaların hiçbirisinde lokal veya sistemik bir yan etki gözlemlenmiş ve klinik etkinlik, tolerabilite, nüks, hasta uyumu ve maliyet açısından topikal metotreksatın psoriasis tedavisinde kullanılan diğer topikal veya sistemik ajanlardan daha üstün olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca jel formundaki

metotreksatın stabilite testlerinde 6 ay sonra bile biyoyararlanımında değişiklik olmadığını göstermişlerdir.

Deriye uygulanan elektrik akımıyla iyonize, nötr veya polar moleküllerin emilimini artırılması anlamına gelen iyontoforez yöntemiyle son yıllarda yapılan çalışmalarda; iyontoforezin metotreksatın topikal emilimini artırdığı¹⁰⁰ ve bu yöntemle hidrojel veya mikroemülsiyon formlarındaki topikal metotreksatın deriden emiliminin aköz solüsyonlardan pasif difüzyonuna göre daha etkili olduğu gösterilmiştir⁹⁹.

Fludarabin

Purin analogu olan fludarabinin %0,2'lik topikal formu psoriasis tedavisinde denenmiş ancak etkili bulunmamıştır^{1,81}.

Kontakt Duyarlandırıncılarla Topikal İmmunoterapi

Dinitroklorobenzen (DNCEB), skuarik asid dibütilester (SADBE) ve difensipron gibi güçlü kontakt duyarlandırıncıların da topikal immunoterapötik etkileri bulunmaktadır. Bu ajanların etki mekanizması tam açıklanamamış olmakla beraber, en fazla 'antijenik yarışma' üzerinde durulmaktadır. Buna göre; bu ajanların topikal kullanımının aynı bölgede ikinci bir antijen sunumuna yol açtığı ve oluşan allerjik reaksiyon sonucu ortamda toplanan supresör T hücrelerinin, otoimmun reaksiyonu spesifik olmayan bir şekilde inhibe ettiği düşünülmektedir^{103,104}. Ayrıca son yıllarda, bu ajanların sitokin düzeylerinde değişikliklere yol açarak immun sistemi uyarıcı etkilerinin de olduğu ileri sürülmüştür¹⁰³. Bu ajanların, uygulama alanlarının dışındaki uzak bölgelerdeki lezyonlarda da etkili olmaları, nörotransmitterler aracılığıyla etki gösterdiklerini düşündürmüştür¹⁰⁵.

Topikal duyarlandırıncıların tedavide en sık kullanıldığı endikasyonlar alopesi areata ve verrüldir^{103,104}. Tedavinin ilk aşamasında; hastaları duyarlandırmak amacıyla, kullanılan ajanların aseton içinde hazırlanan %1-2'lik konsantrasyonları, pamuk uçlu bir aplikatör ile kola açık¹⁰³ veya kapalı¹⁰⁶ biçimde uygulanır. Hastaların 48 saat süreyle uygulama alanını yıkamamaları ve duyarlandırma difensipron ile yapılmışsa, uygula-

ma alanının güneşten korunması önerilir. Hastalar 1-2 hafta sonra, uygulama alanında ekzematizasyon gelişip gelişmediğinin saptanması amacıyla tekrar değerlendirilir. Bu şekilde, sadece hastaların %1-2'sinde duyarlanma gelişmediği bildirilmektedir¹⁰³.

Duyarlanmanın olduğu hastalarda, alopesi areata tedavisinde DNCB, %0.01-2 arasındaki konsantrasyonlarda haftada bir veya iki uygulama şeklinde; SADBE, %0.0001-3 arasındaki konsantrasyonlarda haftada 1-3 uygulama şeklinde; difensipron ise %0.0000001-3 arasındaki konsantrasyonlarda haftada bir uygulama şeklinde kullanılabilir. Literatürde bu ajanlar ile alopesi areata tedavisinde bildirilen tam düzelme oranları, DNCB için %6-31, SADBE için, %17-70 ve difensipron için %4-60 arasında değişmektedir¹⁰³. Ülkemizden Kavak ve arkadaşları¹⁰⁶, SADBE'nin alopesi areatadaki etkinliğini değerlendirmek amacıyla 10 hasta üzerinde yaptıkları klinik çalışmalarında, 8-22 haftalık tedavi sonunda sadece bir hastada tam, iki hastada ise kısmi düzelme gördüklerini bildirmişlerdir.

Verrü tedavisinde ise DNCB'nin %0.01-10 arasındaki konsantrasyonlarda her gün veya haftada 1-3 defa; SADBE'nin %0.01-5 arasındaki konsantrasyonlarda haftada 1-4 defa veya on beş günde bir defa; difensipronun ise %0.0004-6 arasındaki konsantrasyonlarda her gün veya haftada bir defa uygulanabileceği bildirilmiştir¹⁰³. Bu ajanlar ile verrü tedavisindeki tam düzelme oranlarının ise DNCB için %43-100, SADBE için %11-69 ve difensipron için %7-70 arasında değiştiği görülmüştür¹⁰³.

DNCB ayrıca, bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, Bowen hastalığı, aktinik keratoz, kutanöz T hücreli lenfoma, malign melanom, liken nitidus, nodüler prurigo, Paget hastalığı, atopik dermatit ve sistemik lupus eritematozus tedavilerinde de başarılı bulunmuştur¹⁰³ ancak AMES testlerinde mutajenik etkisi gösterildiği için günümüzde kullanımı önerilmemektedir¹⁰⁷.

Bu ajanlara bağlı gelişen akut yan etkiler birbirine benzer olup, sensitizasyonun yapıldığı alanda pigmentasyon artışı ve lokalize büll oluşumu sık görülür. Generalize ekzema, ürtiker oluşumu, pomfoliks ben-

zeri erupsiyonlar, bölgesel lenfadenopati, eritema multiforme benzeri reaksiyonlar, ateş, grip benzeri semptomlar ve vitiligo gelişimi bu tedavilere bağlı bildirilen diğer yan etkilerdir¹⁰³.

Kaynaklar

1. Sarıca R: Topikal immunoterapi. T Klin J Dermatol 2002; 12:73-75.
2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH: Dermatology. 2'nci baskı. Berlin, Springer, 2000; 1747-1766.
3. Ngheim P, Pearson G, Langley RG: Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 228-241.
4. Bornhövd E, Burgdorf WHC, Wollenberg A: Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 736-743.
5. Noursari HC, Anhalt GJ: Immunosuppressive and immunomodulatory drugs. Dermatology in General Medicine. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. 5'inci baskı. New York, McGraw-Hill, 1999; 2853-2864.
6. Vena GA, Cassano N: Can we still suggest the topical cyclosporin treatment in cutaneous disorders? JEADV 2001; 15: 18-19.
7. De Rie MA, Meinardi MMHM, Bos JD: Lack of efficacy of topical cyclosporin A in atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. Acta Derm Venereol 1991; 71: 452-454.
8. Gilhar A, Pillar T, Etzioni A: Topical cyclosporin A in alopecia areata. Acta Derm Venereol 1989; 69: 252-253.
9. Burns MK, Ellis CN, Eisen D, Duell E: Intralesional cyclosporine for psoriasis. Arch Dermatol 1992; 128: 786-790.
10. Paço M, Silva R: Treatment of plantar erosive lichen planus with topical cyclosporin. JEADV 2001; 15: 79-80.
11. Eisen D, Ellis CN: Topical cyclosporine for oral mucosal disorders. J Am Acad Dermatol 1990; 23: 1259-64.
12. Ergun T, Gürbüz O, Yurdakul S, Hamuryudan V, Bekiroğlu N, Yazıcı H: Topical cyclosporine-A for treatment of oral ulcers of Behçet's syndrome. Int J Dermatol 1997; 36: 720.
13. Gupta AK, Adamiak A, Chow M: Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. JEADV 2002; 16: 100-114.
14. Wollenberg A, Sharma S, Bubnoff D, Geiger E, Haberstock J, Bieber T: Topical tacrolimus (FK506) leads to profound phenotypic and functional alterations of epidermal antigen-presenting dendritic cells in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2001; 107:519-525.
15. Lübke J, Pournaras CC, Saurat JH: Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0,1% tacroli-

- mus ointment. *Dermatology* 2000; 201: 249-251.
16. Ruzica T, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, Jablonska : A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Eng J Med* 1997; 337: 816-821.
 17. Hanifin JM, Ling MR, Langler R, Breneman D, Rafal E: Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 28-38.
 18. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, Stewart D, Appell M: A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 47-57.
 19. Remitz A, Reitamo S, Erkkö P: Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *Br J Dermatol* 2000; 141: 103-107.
 20. Yamamoto T, Nishioka K: Topical tacrolimus is effective for facial lesions of psoriasis. *Acta Dermato Venereol* 2000; 80: 451.
 21. Schnopp C, Remling R, Möhrenschrager M, Weigl L, Ring J, Abeck D: Topical tacrolimus (FK506) and mometasone furoate in treatment of dyshidrotic palmar eczema: a randomized, observer-blinded trial. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 73-77.
 22. Rozycki TW, Rogers RS, Pittelkow MR, McEvoy MT, el-Azhary RA, Bruce AJ, Fiore JP, Davis MDP: Topical tacrolimus in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a series of 13 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 27-34.
 23. Kaliakatsou F, Hodgson TA, Lewsey JD, Hegarty AM, Murphy AG, Porter SR: Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 35-41.
 24. Kirtschig G, Van Der Meulen AJ, Ion Lipan JW, Stoof TJ: Successful treatment of erosive vulvovaginal lichen planus with topical tacrolimus. *Br J Dermatol* 2002; 147: 625-626.
 25. Goldman D: Tacrolimus ointment for the treatment of steroid-induced rosacea: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 995-998.
 26. Richter-Hintz D, Schuppe HC, Homey B, Lehmann P, Ruzicka T: Topical tacrolimus (FK 506) is effective in the treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 304.
 27. Katoh N, Mihara H, Yasuno H: Cutaneous sarcoidosis successfully treated with topical tacrolimus. *Br J Dermatol* 2002; 147: 154-156.
 28. Suga Y, Hashimoto Y, Matsuba S, Mizoguchi M, Oga-wa H: Topical tacrolimus for chronic actinic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 321-323.
 29. Walker SL, Kirby B, Chalmers RJG: The effect of topical tacrolimus on severe recalcitrant chronic discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2002; 147: 405-406.
 30. Moody BR, Sengelmann RD: Topical tacrolimus in the treatment of bovine collagen hypersensitivity. *Dermatol Surg* 2001; 27: 789-791.
 31. Stuez A, Grassberger M, Meingassner JG: Pimecrolimus - preclinical pharmacologic profile and skin selectivity. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 2001; 20: 233-241.
 32. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RGB, Cherill R, Marshall K, Bush C, Graeber M: Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents: *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 495-504.
 33. Queielle-Roussel C, Paul C, Duteil L, Lefebvre MC, Rapatz G, Zagula M, Ortonne JP: The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 507-513.
 34. Van Leent EJM, Ebelin ME, Burtin P, Dorobek B, Spuls PI, Bos JD: Low systemic exposure after repeated topical application of pimecrolimus in patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 2002; 204: 63-68.
 35. Kapp A, Papp K, Bingham A, Fölster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC: Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunology* 2002; 110: 277-284.
 36. Queielle-Roussel C, Graeber M, Thurston M, Lachapelle JM, Decroix J, De Cuyper C: SDZ ASM 981 is the first non-steroid that suppresses established nickel contact dermatitis elicited by allergen challenge. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 349-350.
 37. Miller R: Imiquimod stimulates innate and cell mediated immunity which controls virus infections and tumors. *Int J Dermatol* 2002; 41: 3-6.
 38. Berman B: Imiquimod: a new immune response modifier for the treatment of external genital warts and other diseases in dermatology. *Int J Dermatol* 2002; 41: 7-11.
 39. Eedy DJ: Imiquimod: a potential role in dermatology? *Br J Dermatol* 2002; 147: 1-6.
 40. Perry CM, Lamb HM: Topical imiquimod: a review of its use in genital warts. *Drugs* 1999; 58: 375-390.
 41. Tyring S: Immune response modification: imiquimod. *Australasian J Derm* 1998; 39: 11-13.
 42. Schroeder TL, Sengelmann RD: Squamous cell carcinoma in situ of penis successfully treated with imiquimod 5% cream. *J Am Acad* 2002; 46: 545-548.
 43. Benton EC: Treatment of warts with immune response modifiers. *Br J Dermatol* 2000; 143: 921-922.
 44. Edwards L: Imiquimod in clinical practice. *Australasian J Derm* 1998; 39: 14-16.
 45. Maw RD, Kinghom GR, Bowman CA, Goh BT, Naya-gam AT, Nathan M: Imiquimod 5% cream is an acceptable treatment option for external anogenital warts in uncircumcised males. *J EADV* 2002; 16: 58-62.
 46. Gollnick HG, Barasso R, Jappe U: Safety and efficacy of imiquimod 5 % cream in the treatment of penile warts in uncircumcised men when applied three times weekly or once per day. *Int J STD AIDS* 2001; 12: 22-28.
 47. Hengge UR, Esser S, Schultewolter T: Self-administered topical 5% imiquimod for the treatment of common

- warts and molluscum contagiosum. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1026-1031.
48. Muzio G, Massone C, Rebora A: Treatment of non-genital warts with topical imiquimod 5% cream. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 347-349.
 49. Rinne D, Linhart C, Schöfer H: Lip papillomatosis in immunodeficiency: therapy with imiquimod. *Br J Dermatol* 2000; 142: 196-197.
 50. Liota E, Smith KJ, Buckley R, Menon P, Skelton H: Imiquimod therapy for molluscum contagiosum. *J Cutan Med Surg* 2000; 4: 76-82.
 51. Brown CW, O'Donoghue M, Moore J, Tharp M: Recalcitrant molluscum contagiosum in an HIV-afflicted male treated successfully with topical imiquimod. *Cutis* 2000; 65: 363-366.
 52. Stockfelth E, Meyer T, Benninghoff B, Christophers E: Successful treatment of actinic keratosis with imiquimod cream 5%: a report of six cases. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1050-1053.
 53. Flowers F: Imiquimod in the treatment of actinic keratoses and other intraepithelial neoplasms. *Int J Dermatol* 2002; 41: 12-15.
 54. Gutzmer R, Kaspari M, Vogelbruch M, Kiehl P, Kapp A, Werfel T: Successful treatment of anogenital Bowen's disease with the immunomodulator imiquimod, and monitoring of therapy by DNA image cytometry. *Br J Dermatol* 2002; 147: 160-165.
 55. Kaspari M, Gutzmer R, Kiehl P, Dumke P, Kapp A, Brodersen JP: Imiquimod 5% cream in the treatment of human papillomavirus-16-positive erythroplasia of Queyrat. *Dermatology* 2002; 205: 67-69.
 56. Beutner KR, Geisse JK, Helman D, Fox TL, Ginkel A, Owens ML: Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5 % cream. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 1002-1007.
 57. Geisse JK, Rich P, Pandya A, Gross K, Andres K, Ginkel A: Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 390-398.
 58. Ahmed I, Berth-Jones J: Imiquimod: a novel treatment for lentigo maligna. *Br J Dermatol* 2000; 143: 843-845.
 59. Stockfelth E, Röwert J, Arndt R, Christophers E, Meyer T: Detection of human papillomavirus and response to topical 5 % imiquimod in a case of stucco keratosis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 846-850.
 60. Agarwal S, Berth-Jones J: Porokeratosis of mibelli: successful treatment with 5% imiquimod cream. *Br J Dermatol* 2002; 146: 338-339.
 61. Kuwahara RT, Skinner RB: Granuloma annulare resolved with topical application of imiquimod. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 368-369.
 62. Petrow W, Gerdson R, Uerlich M, Richter O, Bieber T: Successful topical immunotherapy of bowenoid papulosis with imiquimod. *Br J Dermatol* 2001; 145: 1022-1023.
 63. Ramsay DL, Halperin PS, Zeleniuch-Jacquotte A: Topical mechlorethamine therapy for early stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19:684-691.
 64. Shupack JL, Lai IW, Washenik K: Topical cytotoxic agents. *Dermatology in General Medicine*. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. 5'inci baskı. New York, McGraw-Hill, 1999; 2768-2772.
 65. Hoeger PH, Nanduri VR, Harper JI, Atherton DA: Long term follow up of topical mustine treatment for cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dis Child* 2000; 82: 483-487.
 66. Nielsen M, Rasmussen K, Knudsen N, Thestrup-Pedersen K: Long term topical nitrogen mustard treatment does not induce pulmonary fibrosis in mycosis fungoides patients. *Acta Derm Venereol* 1994; 74: 70-71.
 67. Breneman DL, Nartker AL, Ballman EA, Pruemer JM, Blumsack RF, Davis M: Topical mechlorethamine in the treatment of mycosis fungoides. *J Am Acad Dematol* 1991; 25: 1059-1064.
 68. Zacheim HS: Cutaneous T cell lymphoma: update of treatment. *Dermatology* 1999; 199: 102-105.
 69. Vonderheid EC, Tan ET, Kantor AF, Shrager L, Micali B, Van Scott EJ: Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 416-428.
 70. Tsele E, Yu RCH, Chu AC: Pyoderma gangrenosum response to topical nitrogen mustard. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 437-440.
 71. Harrison PV, Latona J, Jovanovic M: Alopecia totalis and topical mustine. *Arch Dermatol* 1993; 129: 514.
 72. Newman JM, Rindler JM, Bergfeld WF, Brydon JK: Stevens-Johnson syndrome associated with topical nitrogen mustard therapy. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:112-114.
 73. Goday JJ, Aguirre A, Raton JA, Diaz-Perez L: Local bullous reaction to topical mechlorethamine (mustine). *Contact Dermatitis* 1990; 22: 306-307.
 74. Esteve E, Bagot M, Joly P, Souteyrand P, Beylot-Barry M, Vaillant L: A prospective study of cutaneous intolerance to topical mechlorethamine therapy in patients with cutaneous T-cell lymphomas. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1349-1353.
 75. Wormer U, Brodsky B, Reich R: Topical treatment with povidone iodine reduces nitrogen mustard-induced skin collagenolytic activity. *Arch Toxicol* 2002; 76:119-121.
 76. Snell J, Lillquist DR, Lewis-Younger C, Wallace DO: Exposure at home to airborne concentrations of nitrogen mustard during topical application for treatment of mycosis fungoides: a case study. *Dermatology* 2000; 200:124-128.
 77. Van Vloten WA, Cozijmans ACM, Poel J, Meulenbelt J: Concentrations of nitrogen mustard in the air during topical treatment of patients with mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 1993; 128: 404-406.
 78. Zacheim HS, Epstein EH, Crain WR: Topical carmustine (BCNU) for cutaneous T cell lymphoma: a 15 year experience in 143 patients. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 802-810.

79. Ergun T, Yücelten D: Derinin T-hücreli lenfomasında tedavi. *Türkderm* 1997; 31: 94-102.
80. Zacheim HS, Epstein EH, Crain WR: Topical carmustine therapy for lymphomatoid papulosis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1410-1414.
81. Sarica R: Psoriasis tedavisinde topikal immunsupresifler. III. Çukurova Dermatoloji Günleri Özet Kitabı. Ed. Memişoğlu HR, Acar MA, Aksungur VL, Özpoyraz M, Denli YG, Uzun S, Karakaş M, Yücel A. Adana, Çukurova Üniversitesi Basımevi, 2000; 67-71.
82. Krebs HB: Treatment of genital condylomata with topical 5-fluorouracil. *Dermatol Clin* 1991; 9: 333-341.
83. Kurwa HA, Young-Gee SA, Seed PT, Markey AC, Barlow RJ: A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 415-418.
84. Dufresne RG, Curlin MU: Actinic cheilitis. a treatment review. *Dermatol Surg* 1997; 23: 15-21.
85. Syed TA, Qureshi ZA, Ahmad SA, Ali SM: Management of intravaginal warts in woman with 5-fluorouracil (1%) in vaginal hydrophilic gel: a placebo-controlled double-blind study. *Int J STD AIDS* 2000; 11: 371-374.
86. Tsuji T, Otake N, Nishimura M: Cryosurgery and topical fluorouracil: a treatment method for widespread basal cell epithelioma in basal cell nevus syndrome. *J Dermatol* 1993; 20: 507-513.
87. Boussen H, Zwik J, Milli-Bousen I, Rammeh N, Bouaouina N, Gritli S: Therapeutic results of 5-fluorouracil in multiple and unresectable facial carcinoma secondary to xeroderma pigmentosum. *Therapie* 2001; 56: 751-754.
88. Pearlman DL, Youngberg B, Engelhard C: Weekly psoriasis therapy using intralesional fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 78-82.
89. Schissel DJ, Elston DM: Topical 5-fluorouracil treatment for psoriatic trachyonychia. *Cutis* 1998; 62: 27-28.
90. Knults AC, De La Faille HB, Van Vloten WA: Topical 5-fluorouracil in the treatment of Darier's disease. *Br J Dermatol* 1995; 133: 463-466.
91. Dippel E, Haas N, Czarnetzki BM: Porokeratosis of Mibelli associated with active chronic hepatitis and vitiligo. *Acta Derm Venereol* 1994; 74: 463-464.
92. Langer K, Zonzits E, Konrad K: Hyperkeratosis lenticularis perstans (Flegel's disease). Ultrastructural study of lesional and perilesional skin and therapeutic trial of topical tretinoin versus 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 812-816.
93. Nelson BR, Kolansky G, Montgomery G, Ratner D, Johnson TM: Management of linear verrucous epidermal nevus with topical 5-fluorouracil and tretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 287-288.
94. Kim JJ, Chang MW, Shwayder T: Topical tretinoin and 5-fluorouracil in the treatment of linear verrucous epidermal nevus. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 129-132.
95. Sander CA, Pfeiffer C, Kligman AM, Plewig G: Chemotherapy for disseminated actinic keratoses with 5-fluorouracil and isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 236-238.
96. Epstein E: Does intermittent 'pulse' topical 5-fluorouracil therapy allow destruction of actinic keratoses without significant inflammation? *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 77-80.
97. Pearlman DL: Weekly pulse dosing: effective and comfortable 5-fluorouracil treatment of multiple facial actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 665-667.
98. Lewis JE: Temporary ectropion due to topical fluorouracil. *Int J Dermatol* 1997; 36: 79.
99. Alvarez-Figueroa MJ, Blanco-Mendez J: Transdermal delivery of methotrexate: iontophoretic delivery from hydrogels and passive delivery from microemulsions. *Int J Pharm* 2001; 215: 57-65.
100. Alvarez-Figueroa MJ, Delgado-Charro MB, Blanco-Mendez J: Passive and iontophoretic transdermal penetration of methotrexate. *Int J Pharm* 2001; 212: 101-107.
101. Flores F, Kerdel FA: Other novel immunosuppressants. *Dermatol Clin* 2000; 18: 475-483.
102. Syed TA, Hadi SM, Qureshi ZA, Nordstrom CG, Ali SM: Management of psoriasis vulgaris with methotrexate 1.25 % in a hydrophilic gel: a placebo-controlled, double-blind study. *J Cutan Med Surg* 2001; 5: 299-302.
103. Buckley DA, Du Vivier AWP: The therapeutic use of topical contact sensitizers in benign dermatoses. *Br J Dermatol* 2001; 145: 385-405.
104. Happle R: Topical immunotherapy in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1996; 96: 71-72.
105. Micali G, Cicero RL: Treatment of alopecia areata with squaric acid dibutylester. *Int J Dermatol* 1996; 35: 52-56.
106. Kavak A, Baykal C, Gökdemir G: Alopesi areatada skuarik asid dibütilester tedavisi. *A.İ.B.Ü. Düzce Tıp Fak. Dergisi* 1999; 1: 22-25.
107. Higgins E, Du Vivier A: Topical immunotherapy: unapproved uses, dosages, or indications. *Clin Dermatol* 2002; 20: 515-521.