

Sigaranın Deri Hastalıkları Üzerine Etkileri

Hayriye Sarıcaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet

Sigaranın sebep olduğu hastalıklar, dünyada her yıl yaklaşık 3 milyon insanın ölümüne yol açar ve önlenebilir maluliyet nedenlerinin başında gelir. Sigara içmenin çeşitli kanser türleriyle, kardiyovasküler sistem ve akciğer hastalıklarıyla ilişkisi oldukça iyi bilinmektedir.

Bu makalede sigaranın başta deri-mukoza kanserleri olmak üzere deri hastalıkları üzerine olumsuz etkileri ve bazı olumlu etkileri üzerinde durulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Sigara içme, deri hastalıkları

Sarıcaoğlu H. Sigaranın deri hastalıkları üzerine etkileri. TÜRKDERM 2003; 38: 248-256

Summary

Smoking causes many systemic diseases resulting with approximately three million deaths per year and is one of the major preventable factors of disability. The relationship between smoking and various neoplasms, cardiovascular and pulmonary system disorders is well-established. In this review, the undesired effects of smoking on numerous dermatoses-particularly on mucocutaneous cancers- and some benefits of it will be discussed.

Key Words: Smoking, skin diseases

Sarıcaoğlu H. The influence of smoking on dermatologic diseases. TÜRKDERM 2003; 38: 248-256

Sigara ve Deri - Mukoza Kanserleri

Tütün kullanımı insanlardaki kanserlerin en önemli sebebidir. Nikotin apopitozu inhibe ederek, kemoterapinin yararlarını baskılamakta ve hücrelerin ölümsüzleşmesine neden olmaktadır. Tütün DNA'da çeşitli şekillerde hasara ve P53 tümör supresor geninde mutasyonlara yol açarak kanseri tetiklemektedir. Sigara dumanı 40'dan fazla karsinojen ve mutajen madde içerir; bunlardan polisiklik aromatik hidrokarbonların akciğer ve deri kanseri riskini artırdığı kabul edilmektedir¹.

Sigara ile bazı deri kanserleri arasında ilişki olup olmadığı konusunda çelişkiler vardır. Bazı çalışmalara göre sigara deri kanseri riskini artırırken; bir kısmında ise dudaklar ve oral kavite tümörleri dışında

sigaranın malin melanom (MM), mikozis fungoides (MF), bazal hücreli karsinom (BCC) ve skuamöz hücreli karsinom (SCC) için bir risk faktörü oluşturmadığı ileri sürülmektedir²⁻⁴.

Malin melanom (MM)

Malin melanomlu hastalarda sigara alışkanlığı normal toplumdaki gibidir. Ancak sigara içenlerde iç organ tutulumu (akciğer, santral sinir sistemi, karaciğer, kemik ve diğer organlar) ve erken nüks oranı içmeyenlere göre daha yüksektir. On yıllık hastaliksız remisyon dönemi de içmeyenlerde daha fazla (%76 ya karşın %47) bulunmuştur⁵.

Malin melanomlu 178 hastanın takibinde sigara içenlerde metastaz riskinin daha

Alındığı Tarih: 03.10.2003 **Kabul Tarihi:** 04.03.2004

Yazışma Adresi: Doç Dr Hayriye Sarıcaoğlu, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Görükle Bursa
Tel: 224 4428144, Fax:224 4429229, E mail:hayriye@uludag.edu.tr

fazla olduğu, iki yıldan uzun süre remisyonda kalma oranının ise yılda 15 paketten fazla içenlerde daha az olduğu bildirilmiştir⁶.

Yapılan çalışmalardan, sigara içenlerde ilk başvuruda ve tanıdan sonraki ilk 2 yıl içinde metastaz ihtimalinin daha yüksek olduğu; MM'dan ölüm oranının daha fazla olduğu; içmeyenlerde ise 10 yıllık yaşam beklentisinin arttığı anlaşılmaktadır^{7,8}. Sigara içen MM hastalarında prognoz bu kadar kötü olmasının sebebi sigaranın immun sistem üzerindeki etkisi olabilir. Sigara, hayvanlarda humoral ve hücresele cevabın, transplante edilmiş B16 melanoma tümörüne uyum kapasitesini azaltmaktadır. Ayrıca sigara içen kişilerde doğal öldürücü hücre aktivitesi ve immunoglobulin seviyeleri normalin altında bulunmuştur^{7,9,10}.

Skvamöz hücreli karsinom (SCC)

Melanoma dışı deri kanserleri içinde ikinci sıklıkta görülen SCC için, güneş ışınları dışında oldukça önemli risk faktörü sigara kullanımıdır. Karagas ve ark.² yaptıkları bir çalışmada, sigara tiryakisi olan ve daha az olarak da önceden tiryaki olup bırakan SCC'lı hastalarda, hiç içmeyenlere göre SCC riskinin iki kat artmış olduğunu göstermişlerdir. Sigara sayısı ve sigara tiryakiliğinin süresi de bunda rol oynamıştır.

Sigara içenlerde SCC insidansındaki artış da sigaranın immunosupresif etkisine bağlı olabilir. İmmunosuprese hastalarda SCC gelişme insidansı daha yüksektir⁷. Anogenital bölgede, penil, vulvar, vajinal, anal SCC insidansı sigara içenlerde yüksek bulunmuştur ve çoğu yazar bunun sigaranın deri üzerindeki direkt karsinojen etkisine bağlı olduğunu ileri sürmektedirler¹¹⁻¹⁶. Bazı yazarlara göre ise nikotin veya diğer tütün ürünlerinin doku ve vücut sıvılarında bulunması sebebiyle, sistemik absorpsiyonu etkili olmaktadır^{9,17-19}.

Dudak Kanseri

Bir çok çalışmada, güneş ışınları veya tütünün doğrudan dudağa temas etmesinden başka, sigara içmenin de dudak kanseri oluşumunda risk faktörü olduğu gösterilmiştir²⁰⁻²².

Lindqvist²³ bir araştırmasında güneş ışınları ve sigaranın birbirinden bağımsız olarak önemli bir risk faktörü olmadıklarını, ancak ikisi bir arada olduğunda etkili olduklarını bildirmektedir. Dudak kanserli hastaların %80'i sigara tiryakileridir⁴.

Ağız İçi Kanserleri

Oral mukoza kanserlerinin etyolojisinde sigara ve alkol de yer almaktadır, özellikle iki etken bir arada ise risk daha da artar²⁴⁻²⁹. Günde 40 taneden çok sigara içenlerde, hiç içmeyenlere göre beş kez fazla ağız içi kanseri geliştiği kanıtlanmıştır. Hindistan'ın bir bölgesinde ters sigara içimi (yanık kısım ağız içinde) geleneği vardır ve bu alışkanlık özellikle sert damakta kansere yol açar.

Sigaranın, oral kanserlerde rolü olduğu bilinen HSV üzerine de etkisi vardır. Bir çok çalışmada HSV 2 serviks karsinomu ve HSV 1 oral karsinom ilişkisi gösterilmiştir³⁰⁻³². Sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla daha yüksek HSV 1 antikör titreleri saptanmıştır: araştırmacılar sigaranın yüksek antikör titreleri oluşturacak şekilde, ağız içine semptomsuz virus salınımına yol açarak, latent bir HSV enfeksiyonunu reaktif ettiğini iddia etmişlerdir. Bu aktivasyon sigara ile birlikte güçlü bir karsinojenik etki yaratabilir³³. Tekrarlayan herpes labialis prevalansı ise sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük bulunmuş olup, yapılan çalışmalarda tütün ekstrelerinin, HSV replikasyonunu veya onun sitolitik etkisini inhibe ettiği gösterilmiştir³⁴. Sonuçta sigara, herpetik lezyonların şiddet ve sıklığını azaltsa da tekrarlayan herpes enfeksiyonlularda malinite gelişimi için tehlike oluşturur. Sigara içiminden başka tütün çiğnemenin de oral karsinom riskini 25 kat arttırdığı gösterilmiştir³⁵⁻³⁷.

Serviks Karsinomu

Yapılan çalışmalarda, sigaranın HSV 2 replikasyonunu artırarak, serviks karsinomu gelişiminde rol oynadığı ve serviks karsinomunun sigara ile ilişkili hastalıklar listesine eklenmesi gerektiği ortaya konulmuştur^{30-32,38-41}. Sigaranın etyolojik önemine in-

sanların kişilik özellikleri, yaşam tarzı ve kalitesi ile genotipik özellikleri de eklenebilir. Sigara içenler daha fazla alkol ve kahve tüketirler, seksüel davranış açısından da (daha fazla partner, erken yaşta cinsel ilişki gibi) yüksek risk grubundadırlar.

Bazal Hücreli Karsinom (BCC)

En sık görülen deri kanseri türü olan BCC gelişiminde sigaranın rolü olduğuna ilişkin çok açık bir veri bulunmamaktadır. Bir çalışmada çapı 1cm'den büyük olan BCC olgularında sigara içenlerin oranının tümör çapıyla orantılı bir şekilde %30'dan %50'ye kadar arttığı bildirilmektedir⁴². Bazı araştırmacılar ise aşırı sigara içiminin BCC insidansında artışa sebep olmadığını bildirmişlerdir^{3,5}.

Mikozis Fungoides

Malin bir deri lenfoması olan mikozis fungoideste şarabın olumlu etkisinin olup olmadığını ve sigaranın etkisini araştıran çok merkezli bir çalışmada, sigara içiminin dozla ilişkili olarak MF riskini arttırdığı, alkolle birlikte kullanıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı olduğu bildirilmektedir⁴³.

Sigaranın İnflamatuvar Deri Hastalıkları Üzerine Etkileri

Sigara ve inflamatuvar yanıt:

Sigara içenlerde ülseratif kolit ve aftın remisyona girmesi; akne vulgaris ve akne rozaseninin daha az görüldüğüne ilişkin gözlemler sigaranın inflamatuvar cevabı azalttığı yönündeki savı desteklemiştir⁴⁴.

Sigaranın nötrofil sayı ve fonksiyonlarını etkilemek suretiyle inflamatuvar cevabı değiştirdiği sanılmaktadır⁴⁵. Bir diğer etkisi de prostaglandin sentezinin inhibisyonudur. Prostaglandinlerin en önemlisi ve damar endotelinde sentezlenip, vazodilatasyona yol açan prostasiklinin yapımı, sigara içenlerde azalmıştır⁴⁶. Bazı araştırmacılara göre sigara nonesterifiye yağ asitlerini (NEFA) artırarak prostasiklin yapımını baskılar⁴⁷.

Sigaranın kutanöz inflamasyona etkisini araştırmak üzere yapılan bir dizi testte ise sigara içenlerde ult-

raviyole B eritem cevabının azalması, en belirgin özellik olarak bulunmuştur⁴⁴. Başka bir çalışmada, günde 20'den fazla sigara içenlerde serum Ig E düzeylerinin azaldığı, histamin cevabının değişmesine karşın, Ig E aracılı olan "prick test" cevabının azaldığı saptanmıştır, buna da prostasiklin azlığı sebep olabilir⁴⁸.

Sigara psoriasis, palmoplantar püstülosis, atopik dermatit, dishidrotik ekzema, enfeksiyöz ekzematoid dermatit dışında kalan inflamatuvar deri hastalıklarını azaltıcı yönde etki eder. Akne vulgarisi de artırdığı birçok çalışma ile ortaya konulmuştur, ancak bir çalışmada akneli hastalarda sigara içme oranı ulusal istatistiklere göre beklenenden daha düşük oranda bulunmuştur. Bu çalışma sigaranın aknedeki yararı konusunda bir şey söylemek için yeterli olmayacaktır⁴⁹.

Palmoplantar Püstüloz (PPP)

Palmoplantar püstülozların, psoriasisın bir alt tipi olan püstüler psoriasis dışında, ayrı bir antite olarak da püstüler bakterid, akrodermatitis kontinyu, dermatitis repens gibi alt grupları vardır. Bu grup hastalıklarla sigara içilmesi konusunda henüz mekanizması tam olarak açıklanamayan bir ilişkiden söz edilmektedir. Sigaranın periferik nötrofil sayısını artırıp, nötrofil morfolojisi ve fonksiyonlarını bozması sebebiyle, nötrofilik bir dermatoz olan PPP'da etkili olduğu düşünülmektedir^{45,50-54}. O'Doherty ve ark.'nın⁵⁰ bildirdikleri çok merkezli bir çalışmada PPP'u olan 216 hasta, çeşitli deri hastalığı olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; PPP'lu hastaların %80'inin daha hastalıklarının başlangıcında sigara içen kişiler olduğu, kontrol grubunda ise bu oranın %36 olduğu saptanmıştır. Hagforsen ve ark.⁵⁵ da PPP'lu hastaların % 42'sinde nikotinic asetilkolin reseptör antikonunun (nAChR ab) pozitif olduğunu göstererek, PPP'un muhtemelen sigarayla oluşan otoimmün bir hastalık olduğunu bildirmişlerdir. Bir çalışmada da sigaranın, özellikle dizidrotik tipte kronik palmoplantar ekzema olgularında uygulanan banyo PUVA tedavisinin etkisiz kalmasına sebep olabileceği üzerinde durulmaktadır⁵⁶.

Psoriasis

Psoriasis, kronik bir inflamatuvar deri hastalığıdır. Hastalığın ortaya çıkması ve lezyonların alevlenmesinde genetik faktörler, emosyonel stres, obezite, enfeksiyonlar, egzersiz, diyet, alkol ve sigara kullanımı gibi endojen ve eksojen sebepler üzerinde durulmaktadır. Psoriasisli hastalarda sigara tiryakiliği oranını inceleyen detaylı epidemiyolojik çalışmalarda; çok kesin olmamakla birlikte, özellikle kadınlarda, palmoplantar ve plak tipi psoriasis olgularında kontrollere göre önemli sayılabilecek bir fark olduğu bildirilmiştir. Böylece yaşam tarzındaki bazı ufak değişikliklerin psoriasis sıklığını ve şiddetini azaltabileceği öne sürülmektedir^{56,57-65}. Mills ve ark⁶⁰ psoriasisli hastalarda sigara tiryakiliğini araştırdıkları çalışmalarında, hastaların %46'sında, kontrol grubunun %23'ünde sigara alışkanlığı olduğunu saptamışlardır. Psoriasisli o anda tiryaki olma durumu kadar, önceden sigara tiryakisi olmanın da önemini vurgulayan bu çalışmada psoriasis riskinin, günde 20 taneden çok sigara içenlerde en fazla olduğu gözlenmiştir. Sigara akrall yerleşimli psoriasis gibi bir klinik çeşitliliğe sebep olabilir, hastalığın tedavi ve seyrini değiştirebilir⁶⁵. Çok merkezli bir çalışmada da sigara içiminin hastaneye başvuran psoriasisli hasta sayısını yaklaşık iki katı artırdığı gösterilmiştir⁶⁴. Hastanede yatarak tedavi edilen, orta-şiddetli psoriasis olgularında mortalitenin alkol ve sigara ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada daha çok alkol ile ilişkili olduğu saptanmıştır⁶⁵.

Poikolanen ve ark⁶⁴ psoriasisli kadın hastalarda yaptıkları bir araştırmada, hastalık başlamadan önce ve başladıktan sonra sigara içimi ile psoriasis arasında belirgin bir ilişki saptamışlardır; günde 20'den fazla sigara içen kadınlarda psoriasis riski 3.3 katı fazla bulunmuştur. Bu sonuçlar sigara içenlerdeki cinsiyete bağımlı riskin, hormonal ve reproduktif faktörlerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir⁶⁵.

Bütün bu epidemiyolojik çalışmalarda sigaranın psoriasisli alevlendirmedeki etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Sigara tiryakiliği, psoriasisli hastalarda zaten var olan psikolojik özelliklerinden

de kaynaklanmış olabilir veya kronik ve görünür lezyonların kişide sebep olduğu stresin bir göstergesi olabilir. Psoriasisli hastalarda görülebilen tip A kişilik yapısı ve stres ile sigara/alkol arasında ilişki olduğu gösterilmiştir⁶⁶.

Sigaranın genel olarak inflamasyon üzerine etkisinden başka psoriasisli , biyolojik açıdan önemli maddelere yönelik oksidatif hasara yol açması sebep gösterilebilir. Bu tür hasar hem sigara dumanındaki oksidan maddelerden hem de serbest oksijen radikali üreten fagositik hücrelerden kaynaklanabilir⁶⁵. Psoriatik lezyonlarda araşidonik asit metabolitleri yüksek bulunmuştur; sigara dumanının etkisiyle ortaya çıkan araşidonik asit peroksidasyonu, F2 isoprostanların oluşumuna yol açabilir, bu da oksidatif hasarı gösterir⁶⁷. Nikotinin vazopressin sekresyonunu artırması da bir başka faktör olarak sayılabilir⁶⁸. Son zamanlarda keratinositlerde nikotik kolinerjik reseptörler gösterilmiş ve bunların hücresele farklılaşmayı hızlandırdığı bulunmuştur. Bu reseptörlerin sürekli uyarılması , keratinosit adezyonu ve migrasyonunu kontrol edebilir^{65,69}.

Akne Vulgaris

Klinik deneyimler sigara içme ile akne arasında bir ilişkinin varlığını düşündürmektedir. Wolf ve ark.⁴⁹ kendi ulusal istatistiksel değerlendirmelerinde aknenin daha az görüldüğünü ileri sürmüşlerdir. Mills ve ark'nın⁷⁰ yaptıkları bir çalışmada da aknenin sigara içenlerde beklenenden az olduğu bulunmuş, bu etki nikotinin antiinflamatuvar etkisiyle açıklanmaya çalışılmıştır; ancak bu çalışmadaki hastaların şiddetli akne grubunda, isotretinoin kullanan hastalar oldukları dikkat çekmektedir. Diğer taraftan toplumda akne epidemiyolojisi ile ilgili bir araştırmada akne sıklığı, aktif sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla daha yüksek bulunmuştur; ayrıca akne sıklığı ve şiddeti ile günlük içilen sigara sayısı arasında da doğrusal bir ilişki saptanmıştır (günde 1-10 adet sigara içenlerde akne görülme oranı %32,5 iken, 20 taneden fazla içenlerde %44 olması gibi)⁷¹. Bütün bu araştırmalar ışığında, sigaranın akne oluşumuna katkıda bulunduğu söylenebilir, fakat doğrudan bir sebep olarak gösterilemez.

Ekzematoid enfeksiyöz dermatit

Ekzematoid enfeksiyöz dermatit olgularında hem sigara içme oranı yüksek , hem de sağlıklı ve sigara tiryakisi olanlara göre günlük içilen sigara sayısının fazla olduğu bulunmuştur⁷².

Atopik Dermatit (AD)

Sigaranın atopik dermatit üzerindeki etkisi ile ilgili bilgiler çelişkiler içermektedir. Sigaranın AD alevlenmesine yol açacağı bildirilmekle birlikte bu yöndeki çalışma verileri henüz yeterli değildir⁷³. Mills ve ark⁷⁴, 550 hastada yaptıkları bir anket çalışmasında AD'li hastalar ile kontrol grubu arasında sigara içimi prevalansının aynı olduğunu ortaya koymuşlardır.

Oral Hastalıklar

Lökoplazi; sigara içimine özgü bir durum değildir ama önemli bir sebebi sigara ve tütün kullanımudur. Lökoplazinin sigara içen kişilerde 6 kat fazla görüldüğü, sayıları 175'i aşkın çalışmada lökoplazili hastaların %72-99'unda çeşitli türde tütün formlarının kullanımının söz konusu olduğu bildirilmektedir. Lökoplazi selim bir tablodur ama %7-10 oranında malign olabilir⁷.

Lökokeratozis nikotina palati (LNP) (=stomatitis nikotina palatini, sigara tiryakisi keratozu); sert damakta selim bir keratoz çeşitidir. Yaygın keratozik alan üzerinde kırmızı noktalar şeklinde, inflame platal tükrük bezi ağızları görülür. Sigaradan çok, sigarayı tersinden içenlerde ve pipo içenlerde ortaya çıkan bu tablonun sebebi adının aksine nikotin değil, katran ve yanmakta olan tütün ısıdır⁷⁵. Sigarayı bıraktıktan genellikle 2 hafta sonra tamamen düzeler. Olguların çoğu selimdir ama özellikle ters içenlerde oral kanser gelişebilir³³.

Lökokeratozis nikotina glossi (LNG) (=sigara tiryakisi dili); dil üzerinde, 2/3 ön kısmında hemisferik bir çöküntü ve birlikte homojen bir lökoplaki vardır. "Lökokeratozis nikotina glossi" olarak sunulan hastaların hepsi de pipo içen kişilerdir ve beraberinde LNP de bulunmaktadır, malin potansiyeli bilinme-

mektedir. Bu tablonun da LNP gibi nikotinden değil katran ve sigaranın termal etkisiyle olduğu kabul edilmektedir^{7,35}.

Akut nekrotizan ülseratif gingivitis; bir diğer adı "Vincent anjini" olan bu hastalığın etkeni bir bakteridir ama bulaşıcı değildir. İnterdental papillalarda "punched-out" ülserasyon ile karakterizedir; ağrılı, kanamalı, fetid ağız kokusu, LAP ve sistemik belirtiler vardır. Sigara içimi en önemli predispozan faktörlerden biridir. Akut nekrotizan ülseratif gingivitisli hastaların çoğunluğu sigara içenlerdir; diğer predispozan faktörler stres ve ağız hijyen bozukluğudur.

Çeşitli oral lezyonlar: Oral verrüköz karsinoma, siyah kıllı dil, oral melanozis, oral verrüköz diskeratoma tabloları da sigara ile ilişkilendirilmek istenmiş ama kesin bir ilişki bulunamamıştır. Oral aftın azlığı, kan akımının azalmış olmasından veya keratinizasyonun artmış olması ile ilişkili olabilir⁷.

Sigaranın Diğer Deri Hastalıkları Üzerine Etkileri

Saman nezlesi, ürtiker ve ekzema sıklığı ile sigara içimi ve çevresel inhalasyon ajanlarının bu hastalıklar üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir anket çalışmasında, saman nezlesinin sigara içimi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Ekzema ve ürtiker sıklığı da, mesleki iritan veya allerjenler ve gazların teması gibi faktörlerden başka sigara içimi ile ilişkili bulunmuştur⁷⁶.

Sigaranın hidradenitis suppurativa ve onikomkozda da kolaylaştırıcı rol oynadığı bildirilmektedir^{77,78}.

Sigarayı bıraktırmak için yaygın olarak kullanılan bir antidepresan olan Bupropion kullanımı sırasında "eritema multiforme" geliştiği de bildirilmiştir⁷⁹.

Yine sigarayı bıraktırmak için kullanılan nikotin bantlarının (transdermal nikotin sistemi=TNS) deride iritasyona yol açtığı gösterilmiştir. Bu iritasyon etkisi genellikle uygulanan alanda sınırlı olmakla birlikte vücudun diğer taraflarında da olabilir. Klinik olarak, tedavinin 3.-6. haftasında ortaya çıkan, birkaç gün-

de solan eritem şeklindedir; reaksiyonun şiddeti nikotin konsantrasyonu ile ilişkilidir ve çoğu kez TNS'lerin kesilmesine sebep olur. Nikotin bantlarına bağlı olarak gelişen allerjik kontakt dermatit ise oldukça nadir görülmektedir⁸⁰.

Sigaranın Deri Hastalıkları Üzerindeki Olumlu Etkileri

“Tütün kesinlikle insanlığı zehirleyip yok etmek için dizayn edilmiştir ” Philip Freneau- “Tobacco” şiirinden alınmıştır⁴⁹.

Son 20 yılda sigaranın zararları geniş çapta araştırmaya konu olurken, yararlı olduğu çok az sayıda hastalığa da dikkat çekilmiştir. Sigaranın yararlarının irdelenmesi hem sigara konusunda objektif yaklaşımı sağlayacak, hem de bazı hastalıkların patogenezini ve nedenlerini daha iyi anlamaya imkan verecektir.

Sigara- ülseratif kolit (ÜK) ve piyoderma gangrenozum (PG)

Sigaranın bırakılmasından sonraki ilk yıllarda ÜK insidansında artış olmaktadır. Ülseratif koliti olan hastaların bir kısmının, sigara içtikleri dönemde semptomlarının düzelmesi nedeniyle ÜK tedavisinde nikotin sakızları, nikotin bantları, sigara içme gibi yöntemler denenmiştir. Ülseratif kolitli hastaların %5'inde görülen ve çoğu dermatologlara başvuran PG tedavisinde de nikotin uygulamalarına ilişkin olumlu deneyimler bulunmaktadır⁴⁹. Nikotin sakızı kullanılan PG'lu bir hastada lezyonların 3 haftada düzeldiği, sakızı bırakınca tekrar nüksettiği bildirilmiştir⁸¹. Bir çalışmada da nikotin bantlarının doğrudan derideki ülserlere uygulanması ile dramatik iyileşme olduğu bildirilmektedir⁴⁹.

Sigara ve rekürren aftöz stomatit (RAS) - Behçet hastalığı

Sigaranın aftöz ülserlerde tedavi edici olumlu etkileri 40 yıldan beri bilinmektedir. İlk gözlemler, kronik aftöz stomatitli hastalarda sigaranın aniden bırakılması ile lezyonlarda artış olması ve tekrar başlan-

ması ile lezyonların iyileşmesi şeklinde olmuştur. Diş hekimliği öğrencilerinde yapılan bir araştırmada sigara içmeyenlerin %46'sında içenlerin %26'sında RAS öyküsü bulunduğu; sigara kullanmayan üç RAS hastasında Niconette tablet kullanıldığında lezyonların iyileştiği ve bir ay süresince hiç nüks olmadığı bildirilmektedir⁴⁹. Sigara içenlerde aftöz lezyonların daha az görülmesi, sigaranın vazokonstriktif etki ile mukozal kan akımını yavaşlatmasına veya keratinizasyon artışına bağlanmaktadır⁷. Soy ve ark⁸² da, Behçet hastalarında sigaranın kesilmesinin başta oral aft olmak üzere deri- mukoza belirtilerini artırdığını gözlemlemişlerdir. Rekürren herpes labialis prevalansı da sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük bulunmuştur ve yapılan çalışmalarda tütün ekstrelerinin HSV replikasyonunu veya sitolitik etkisini inhibe ettiği gösterilmiştir³⁴.

Nikotin ve pemfigus:

Keratinositler asetil kolin sentezler, depolar, salgılar ve degrade ederler. Keratinosit hücre membranında hem muskarinik hem de nikotinik tipte asetil kolin reseptörleri vardır. Nikotinin keratinositler üzerindeki nikotinik asetil kolin reseptörleri ile etkileşimi sonucu hücre-hücre adheransı artar, akantoliz ortadan kalkar ve keratinositler erozyonları onarmak üzere harekete geçerler. Buradan yola çıkarak sigara dumanındaki nikotinin topikal etkisi veya emilen nikotinin sistemik etkisi yoluyla pemfigusun iyileşmesinde yararlı olabileceği yorumu yapılabilir. Nikotinin agonisti olan nikotinamid de pemfigusta asetil kolini degrade eden asetil kolinesterazı inhibe ederek yararlı olur⁸³.

Sigaranın yararlı olduğu gösterilen birkaç deri hastalığı dışında, özellikle deri-mukoza kanserleri ve inflamatuvar deri hastalıkları üzerindeki olumsuz etkileri dikkat çekicidir. Dolayısıyla deri hastalıklarının tedavisinde, hastaların sigaranın etkileri konusunda bilgilendirilmeleri yararlı olacaktır.

Kaynaklar

1. Merimsky O, Inbar M: Cigarette smoking and skin cancer. Clin Dermatol 1998; 16: 585-588.
2. Karagas MR, Stukel TA, Greenburg R et al: Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell

- carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. *JAMA* 1992; 267:3305-10.
3. Tuyp E, Burgoyne A, Aitchison T, et al: A case control study of possible causative factors in mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1987; 123:196-200.
 4. Corona R, Dogliotti E, D'Errico M et al: Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. *Arch Dermatol* 2001;137:1162-1168.
 5. Shaw HM, Milton GW: Smoking and the development of metastases from malignant melanoma. *Int J Cancer* 1981; 28: 153-6.
 6. Rigel DS, Friedman RJ, Levine J, Kopf AW, Levenstein M: Cigarette smoking and malignant melanoma. Prognostic implications. *J Dermatol Surg Oncol* 1981 Nov;7(11):889-91.
 7. Smith J B, Fenske NA: Cutaneous manifestations and consequences of smoking. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:717-732.
 8. Shaw HM, Milton GW Farago G, et al: Endocrinal influences on survival from malignant melanoma. *Cancer* 1978;42:669-77.
 9. Ferson M, Edwards A, Lind A, et al: Low natural killer-cell activity and immunoglobulin levels associated with smoking in human subjects. *Int J Cancer* 1979;23:603-9.
 10. Chretien PB: The effects of smoking on immunocompetence. *Laryngoscope* 1978 ;88(suppl 8):11-13.
 11. Hellberg D, Valentin J, Eklund T, et al: Penile cancer: Is there an epidemiological role for smoking and sexual behavior? *Br Med J* 1987; 295:1306-8.
 12. Daniel HW, Citrohir RE: Causes of anal cancer. *JAMA* 1985;254:358.
 13. Daling JR, Weiss NS, Hislop G, et al: Sexual practices, sexual transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 1987;317:973-7.
 14. Holmes F, Borek D, Owen-Kummer M, et al: Anal cancer in women. *Gastroenterology* 1988;95:107-11.
 15. Brinton LA, Nasca PC, Mallin K, et al: Case control study of cancer of vulva. *Obstet Gynecol* 1990;75:859-66.
 16. Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, et al: Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol* 1992;135:180-9.
 17. Carmella SG, Kagan SS, Kagan M, et al: Mass spectrometric analysis of tobacco-specific nitrosamine hemoglobin adducts in snuff dippers, smokers, and nonsmokers. *Cancer Res* 1990;50:5438-45.
 18. Petrakis NL, Gruenke LD, Beelen TC, et al: Nicotine in breast fluid of nonlactating women. *Science* 1978; 199:303-4.
 19. Nymand G: Maternal smoking and immunity. *Lancet* 1974;2:1379-80.
 20. Decker J, Goldstein JC: Risk factors in head and neck cancer. *N Engl J Med* 1982; 306:1151-5.
 21. Wurman LH, Adams GL, Myerhoff WL: Carcinoma of the lip. *Am J Surg* 1975;130:470-4.
 22. Marshall KA, Edgerton MT: Indications for neck dissection in carcinoma of the lip. *Am J Surg* 1977;133:216-7.
 23. Lindqvist C: Risk factors in lip cancer. *Am J Epidemiol* 1979;109:521-30.
 24. Keller AZ: The epidemiology of lip, oral, and pharyngeal cancers, and the association with selected systemic diseases. *Am J Public Health* 1963;53:1214-28.
 25. Keller AZ, Terris M: The association of alcohol and tobacco with cancer of the mouth and pharynx. *Am J Public Health* 1965;55:1578-85.
 26. Brugere J, Quenel P, Leclerc A, et al: Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx and mouth. *Cancer* 1986; 57: 391-5.
 27. Choi SY, Kahyo H: Effect of cigarette smoking and alcohol consumption in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. *Int J Epidemiol* 1991; 20:878-85.
 28. Mashberg A, Boffetta P, Winkelman R et al: Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of oral cavity and oropharynx among U.S. veterans. *Cancer* 1993; 72: 1369-75.
 29. Barasch A, Morse DE, Krutchkoff DJ, et al: Smoking, gender, and age as risk factors for site – specific intra-oral squamous cell carcinoma: a case- series analysis. *Cancer* 1994; 73:509-13.
 30. Editorial: Herpes virus and cancer of uterine cervix. *Br Med J* 1976;1(6011):671-2.
 31. Graham S, Rawls WE, Swanson M, et al: Sex partners and herpes simplex virus type 2 in epidemiology of cancer of the cervix. *Am J Epidemiol* 1982; 115:729-35.
 32. Hollinshead AC, Chretien PB, Lee OV et al: In vivo and in vitro measurements of the relationship of human squamous carcinomas to herpes simplex virus tumor associated antigens. *Cancer Res* 1976;36:821-8.
 33. Smith HG, Horowitz N, Silverman NA, et al: Humoral immunity to herpes simplex viral-induced antigens in smokers. *Cancer* 1976 ;38:1155-62.
 34. Hirsch JM, Svennerholm B, Vahlne: Inhibition of herpes simplex virus replication by tobacco extracts. *Cancer Res* 1984; 44:1991-7.
 35. Scully C: The oral cavity. *Textbook of Dermatology*. Champion Ed. Champion RH, Burton JL, Burns DA. 6th edition. Oxford, Blackwell Sci, 1998: 3047-3123.
 36. Winn DM, Blot WJ, Shy CM, et al: Snuff dipping and oral cancer among women in the southern United States. *N Engl J Med* 1981; 304:745-9.
 37. Christen AG: The impact of tobacco use and cessation on oral and dental diseases and conditions. *Am J Med* 1992; 93(suppl):25-31.

38. Clarke EA, Hatcher J, McKrown – Eyssen GE, et al: Cervical dysplasia: Association with sexual behavior, smoking and oral contraceptive use? *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:612-616.
39. Trevantham E, Layde P, Webster LA, et al: Cigarette smoking and dysplasia and carcinoma in situ of the uterine cervix. *JAMA* 1983; 250: 499-502.
40. Nischan P, Ebling K, Schindler C: Smoking and invasive cervical cancer risk: Results from a case-control study. *Am J Epidemiol* 1988; 128:74-77.
41. Winkelstein W Jr: Smoking and cervical cancer- current status: A review. *Am J Epidemiol* 1990;131:945-57.
42. Smith JB, Randle HW: Giant basal cell carcinoma and cigarette smoking. *Cutis* 2001; 67:73-76.
43. Morales Suarez-Varela MM, Olsen J, Kaerlev L, et al: Are alcohol intake and smoking associated with mycosis fungoides? An European multicentre case-control study. *Eur J Cancer* 2001;37:392-7.
44. Mills CM: Cigarette smoking, cutaneous immunity, and inflammatory response. *Clin Dermatol* 1998;16:589-94.
45. Sonnex RS, Carrington P, Norris P, et al: Polymorphonuclear leukocyte random migration and chemotaxis in psoriatic and healthy adult smokers and non-smokers. *Br J Dermatol* 1988; 119:653-9.
46. Nadler JL, Velasco JS, Horton R: Cigarette smoking inhibits prostacyclin formation. *Lancet* 1983;1 : 1248-50.
47. Mikhailidis DP, Barradas MA, Jeremy JY, et al: Cigarette smoking inhibits prostacyclin formation (letter). *Lancet* 1983;2:627.
48. Mills CM, Hill SA, Marks R: Altered inflammatory response in smokers. *Br Med J* 1993; 307:911-2.
49. Wolf R, Wolf D, Ruocco V: The benefits of smoking in skin diseases. *Clin Dermatol* 1998; 16:641-647.
50. O'Doherty CJ, Macintyre C: Palmoplantar pustulosis and smoking. *Br Med J* 1985; 291: 861-4.
51. Reitamo S, Erkkö P, Remitz A, et al: Cyclosporin in the treatment of palmoplantar pustulosis. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1273-9.
52. Baughman RD: Psoriasis and cigarettes. Another nail in the coffin (Editorial). *Arch Dermatol* 1993;129:1329-30.
53. Corre F, Lellouch J, Schwartz D: Smoking and leukocyte counts: results of an epidemiological survey. *Lancet* 1971;2: 632-4.
54. Vessey MP, Painter R, Powell J: Skin disorders in relation to oral contraception and other factors, including age, social class, smoking and body mass index. Findings in a large cohort study. *Br J Dermatol* 2000;143:815-20.
55. Hagforsen E, Mustafa A, Lefvert A K, Nordlind K, Michaelsson G: Palmoplantar pustulosis :an autoimmune disease precipitated by smoking?. *Acta Derm Venereol* 2002;82:341-346.
56. Naldi L, Peli L, Parazzini F: Association of early- stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case- control study. *Arch Dermatol* 1999;135:1479-84.
57. Braathen LR, Botten G, Bjerkedal T: Psoriatics in Norway. *Acta Derm Venereol Suppl* 1989; 142: 9-12.
58. Bell LM, Sedlack R, Beard M et al: Incidence of psoriasis in Rochester, Minn, 1980-1983. *Arch Dermatol* 1991; 127:1184-7.
59. Mills CM, Srivastava ED, Harvey IM, et al: Smoking habits in psoriasis: a case control study. *Br J Dermatol* 1992; 127:18-21.
60. Plunkett a, Marks R: A review of the epidemiology of psoriasis vulgaris in the community. *Australas J Dermatol* 1998 ;39:225-32.
61. Raychaudhuri, SP, Gross J: Psoriasis risk factors: role of lifestyle practices. *Cutis* 2000;66:348-52.
62. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, et al: Alcohol intake : A risk factor for psoriasis in young and middle aged men? *Br Med J* 1990; 300:780-3.
63. Naldi L, Parazzini F, Brevi A, et al: Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127:212-7.
64. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J: Smoking, alcohol and life events related to psoriasis among women. *Br J Dermatol* 1994; 130:473-7.
65. Naldi L: Cigarette smoking and psoriasis. *Clin Dermatol* 1998;16:571-574.
66. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E: Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital –treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1999;135:1490-1493.
67. Morrow JD, Frei B, Longmire AW, et al: Increase in circulating products of lipid peroxidation (F₂ – isoprostanes)in smokers: smoking as a cause of oxidative damage. *N Engl J Med* . 1995;332: 1198-1203.
68. Husain MK, Frantz AG, Ciarochi F, et al: Nicotine stimulated release of neurophysin and vasopressin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:1113-7.
69. Grando SA, Horton RM, Mauro TM, Kist DA, Lee TX, Dahl MV: Activation of keratinocyte nicotinic cholinergic receptors stimulates calcium influx and enhances cell differentiation. *J Invest Dermatol* 1996;107:412-418.
70. Mills C, Peters T, Finlay A: Does smoking influence acne. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:100-101.
71. Schafer T, Nienhaus A, Vielur D, Berger J, Ring J: Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol* 2001; 145:100-104.
72. Karvonen J, Poikainen K, Reunala T et al: Alcohol and smoking: Risk factors for infectious eczematoid dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992;72:208-210.

73. Morren MA, Przybilla B, Bamelis M, et al: Atopic dermatitis:triggering factors. *J Am Acad Dermatol* 1994;31: 467-73.
74. Mills CM, Srivastava ED, Harvey IM et al: Cigarette smoking is not a risk factor in atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1994 ;33:33-34.
75. Gallagher GT: Disorders of the mucocutaneous integument. In Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K et al , eds. *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill, 1993:1355-1417.
76. Bakke P, Gulsvik A, Eide GE: Hay fever, eczema and urticaria in southwest Norway. Lifetime prevalences and association with sex, age, smoking habits, occupational airborne exposures and respiratory symptoms. *Allergy* 1990 Oct;45(7):515-22
77. Konig A, Lehmann C, Rompel R, Happle R: Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1999;198:261-4.
78. Gupta AK,Gupta M A, Summerbell R C, et al: The epidemiology of onychomycosis:possible role of smoking and peripheral arterial disease. *JEADV* 2000;14:466-469.
79. Lineberry TW, Peters GE Jr, Bostwick JM: Bupropion-induced erythema multiforme. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:664-6.
80. Wolf R, Tüzün B, Tüzün Y: Adverse skin reactions to the nicotine transdermal system. *Clin Dermatol* 1998;16: 617-623.
81. Kanekura T, Usuki K,Kanzaki T: Nicotine for pyoderma gangrenosum (Letter). *Lancet* 1995;345:1058.
82. Soy M, Erken E, Konca K, Özbek S: Smoking and Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2000;19:508-9.
83. Grando SA, Dahl MV: Nicotine and Pemphigus. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1269.