

PENFIGUSTA MODİFİYE SİRKADİEN TEDAVİ

xDr. Birkan AKSU
xxDr. Sabahat KOT
xxx Dr. Ayten URAL

ÖZET

22 Aylık süre içinde kliniğimizde yatarak tedavi gören 19 erkek ve 9 kadın, toplam 28 Pemfiguslu hastanın klinik tip ve şiddet derecesi gözetmeksizin ilk 14 üne fraksiyone, ikinci 14 üne de modifiye sirkadien kortikosteroid tedavisi uygulandı.

Elde edilen bulgulara göre modifiye sirkadien usul ile tedavi edilen +++ ve ++++ klinik şiddetindeki hastalardan iyi ve çok iyi sonuçlar alındı. Buna mukabil komplikasyonlar, fraksiyone usule göre tedavi edilenlerden daha az görüldü.

GİRİŞ

Bilindiği gibi sürrenal steroidlerin fizyolojik salgılanması ACTH in stimülasyonu ile sabahları en fazla olmakta, gün boyunca seviyesi düşerek akşam üstü tekrar "negatif feed-back,, mekanizması ile ACTH in yeniden stimülasyonu sayesinde bir miktar daha salgılanmaktadır. Yani salgılanma sirkadiyen bir ritim göstermektedir.

Pemfigus grubunda genellikle kortikosteroidler 75-180 mg prednizon veya ekivalanı dozunda 6 saatlik aralarla

fraksiyone bir dozla uygulanır.

Araştırdığımız kaynaklarda pemfigus tedavisinde kortikosteroidlerin sirkadiyen bir şekilde uygulandığına dair açık bir bilgiye rastlamadığımız gibi uyguladığımız modifiye sirkadiyen tedaviye ait bir kaynakta elde edemedik.

Düşüncemize göre modifiye sirkadiyen tedavi uygulandığı zaman ACTH stimülasyonunda bir firelenme

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cildiye Uzmanı.

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cildiye Doçenti.

(xxx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cildiye Doçenti.

olmayacaktır. Çünkü ağız yolu ile verilen steroidin büyük dozu sabahleyin verildiği ve akşama doğru kan seviyesi düştüğü için ACTH salgılanacaktır. Akşamda bir miktar verilince bu de fa fizyolojik ritme uygun tarzda sabaha yakın ACTH artacaktır (1). Bu nedenle sürrenalde bir atrofi olmaması gerekmektedir, dolayısıyla steroidin yan etkisi daha az olacaktır.

MATERYEL VE METOD

Materyalimizi 1/1/1975 - 1/10/1976 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi-Hastalıklar Polikliniğine müracaat edip Pemfigus tanısı konarak klinikte tedavi altına alınan 28 hasta (9 kadının 19 erkek) oluşturmaktadır. Kliniğe yatan hastalarda anamnezde bilhassa şu noktalar üzerinde duruldu.

- 1- Hastaların yaş ve cinsiyeti,
- 2- Büllerin ilk ne zaman ve hangi bölgede çıktığı,
- 3- Şimdiye kadar bir tedavi görüp görmediği.

Klinik muayenede ise hastalar ilk önce inspeksiyon ve palpasyon ile deri ve mukoza muayenesine tabi tutularak şu noktalar kaydedildi:

- 1- Büllerde Nikolsky fenomeninin müsbet olup olmadığı,

Bu düşünceden hareket ederek 2 yıla yakın süre içinde kliniğimizde yatan pemfiguslu hastaların bir kısmına modifiye sirkadiyen tipte, diğer bir kısmında fraksiyone tipte tedavi uyguladık.

Yapmış olduğumuz bu karşılaştırmalı çalışma ile tedavi yönteminden hangisinin daha etkili ve yan tesirinin daha az olduğunu tesbit etmeye çalıştık.

2- Büllerin sıklıkla bulunduğu yerler ve özelliklerine göre klinik tipleri,

3- Hastalığın klinik şiddeti.

Bunu hastaların genel durumuna, büllerin yayılma sahasına, sekonder enfeksiyonun olup olmadığına göre sınıflandırdık. Buna göre:

+; Sadece bir bölgede lezyon bulunan vakalar,

++ ;Birden fazla " " "

+++ ; Lezyonları yaygın olan vakalar
++++ ; Lezyonları yaygın, enfekte ve genel durumu bozuk olan vakalar.

Laboratuar muayenesinde, hastalarımız biyokimya, hematoloji, radyoloji, histoloji ve sitoloji yönünden incelendiler.

TEDAVİ:

Hastaların bir kısmı fraksiyone bir kısmı modifiye sirkadiyen kortikosteroid tedavisine tabi tutuldu.

Klinik şiddetlerine göre 4 gruba ayrılan hastalara tedaviye 80-160 mg

arasında değişen dozda prednizolan başlandı.

+ Klinik şiddetindeki vakaya 80mg

++ " " " 100mg

+++ " " " 120 mg

++++ " " " 160 mg.

Fraksiyone tip tedavide; günlük doz 4 (dört) e bölünerek 6 saat ara ile verildi.

Modifiye sirkadiyen tedavide; günlük dozun 2/3 lik kısmı sabah, geri kalan 1/3 lik kısımda akşam üstü verildi.

Verilen ilk kortikosteroid dozuna yeni büllerin ortaya çıkışı duruncaya kadar, diğer bir deyimle kontrole alınincaya kadar devam edildi. Bundan sonra 2 günde bir 10 mg azaltılarak idame dozu arandı.

Bu arada hastaların bazılarında görülen nökslerde o anda verilen kortikosteroid dozu 3 kat artırıldı. Hastalık tekrar kontrole alındıktan sonra idame dozu arandı.

Hastalara lokal tedavi olarak da vakasına göre % 1 lik rivanollü sulu pudra, %001 lik potasyum permanganat banyosu kortikosteroidli losyon %01 lik rivanol gargarası kullanıldı.

Ayrıca kortikosteroidin yan etkilerini önlemek için hastalara proteinden zengin tuzsuz rejim uygulanıp sistemik antibiyotik, antasit, potasyum, kalsiyum ve anabolizanlar verildi.

BULGULAR

Hastaların % 32,2 si (9 hasta) 31 - 40 yaş gurubunda idi. Cinsine göre dağılımı ise % 32,2 si (9 hasta) kadın, %67,8 i erkek idi.

Hastaların şikayet süreleri oldukça değişik olup, 1 ay ile 49 ay arasında değişmekte idi.

28 hastadan 18 inde (%64,3) ilk başlama yeri ağız mukozası olup, bunların 15 i (%83) pemfigus vulgarisli 3 ü (%17) pemfigus vejetanli idi.

İ.ezyonların ilk çıkış yerinin göğüs olduğu vak'a sayısı ise 4 (%14,2) olup, bunlarında 3 ü (%7,5) pemfigus foliaceuslu, (%25) pemfigus seboreicuslu idi.

Yapılan klinik ve histolojik muayenelerde, 4 tip pemfigus tesbit edildi.

- P. Vulgaris : 18 vak'a (%64,3)
- P. Vejetans : 3 vak'a (%10,7)
- P. Foliaceus : 5 vak'a (%17,8)
- P. Seboreicus : 2 vak'a (%7,2)

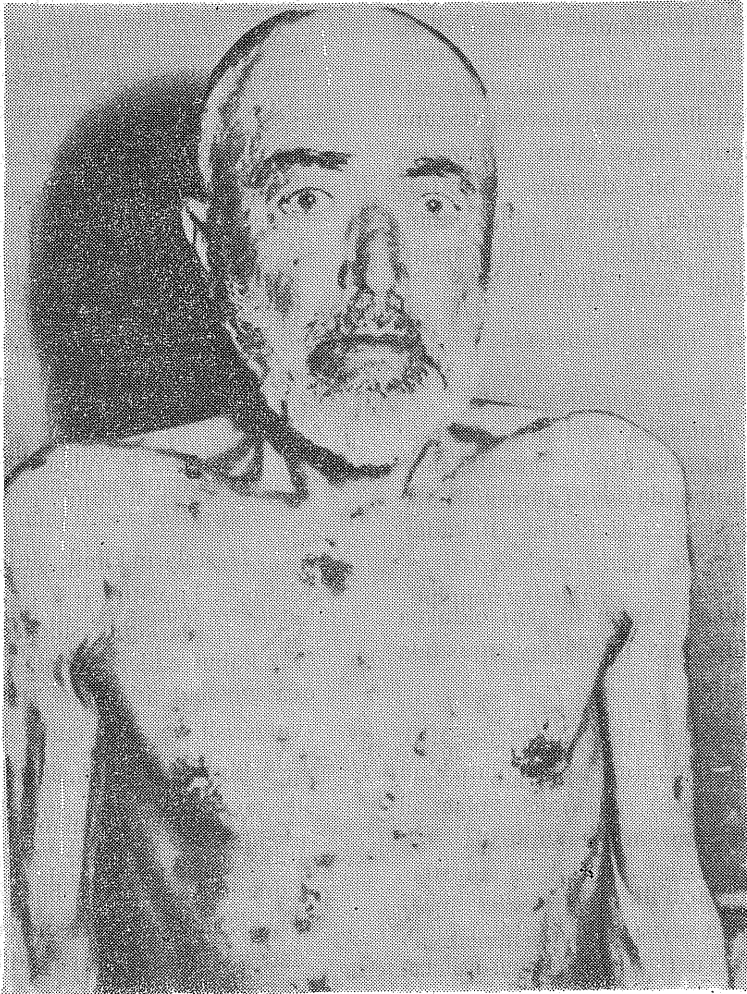
Şekil 1.2 P. vulgaris li bir vak'anın klinik ve histolojik görünüşü.

Hastaların klinik şiddetleri incelen diğinde, 3 pozitif (+++) ve 4 pozitif (++++), klinik şiddetindeki ağır olarak kabul edilen vak'aların çoğunluğunu 20 vak'a ile (%71, 4) pemfigus vulgarisli ve pemfigus vejetanslı hastaların teşkil ettiği görüldü.

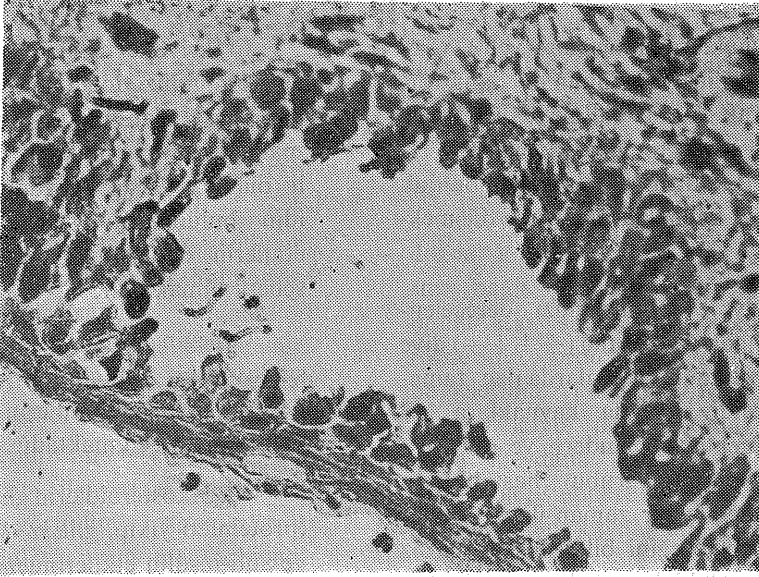
Tedavi : Uygulanan sirkadiyen ve fraksiyone tedaviler sonucunda çok şiddetli vak'alarda bile sirkadiyen ve fraksiyone tedaviler sonucunda çok şiddetli vakalarda bile sirkadiyen tedavinin daha başarılı olduğu tesbit edildi.

Tablo. 1. de değişik klinik şiddet derecesindeki vak'aların, her iki tedavi ile alınan sonuçları görülmektedir.

Her iki tedavi tipinde meydana gelen patolojik bulgular ise tablo 2 de gösterildi.



Şekil 1



Şekil 2

Tablo 1

	Sonuç al-nmayan	orta sonuç	İyi sonuç	çok iyi sonuç
Fraksiyone	+	+	++	+++
Tedavi.	+	-	-	1
	++	-	1	2
	+++	-	1	4
	++++	-	1	3
Modifiye	+	-	-	-
sirkadien	++	-	1	1
tedavi	+++	-	-	6
	++++	-	-	4

Tablo 2

Patolojik lab.	Cushingoid	Kandi-	Osteo -	Krista-	Hematemez	Exitus	Toplam
bulgusu.	görünüm.	diiazis.	poroz.	line mi-	liare.		
AKŞ.İd.	Elekt.						
Fraksiyone	1	2	2	2	3	-	14
tedavi	1	2	2	2	3	-	14
Modifiye	1	-	-	4	2	-	8
Sirkadien tedeavi:	1	-	-	4	2	-	8
TOPLAM	2	1	2	6	4	2	23

TARTIŞMA

Kaynaklarda *P. vulgaris* ve *P. vejetans pemfigus* grubunun en ağır formu olarak kabul edilmektedir. Bizde (++++) şiddetindeki vak'aların %71,4 ünü *P. vulgaris*li olarak bulduk ki; bu da kaynaklara uygun düşmektedir.

Tedave: Bulgularımızı derecelendirirken çok iyi sonuç (++++) diye nitelendirdiğimiz vak'alarda ilaç tamamen kesildi. Burada kaynaklara aykırı düşmekteyiz. Sandern ve arkadaşları (7) pemfigus grubu hastalıkların tedavisinde hiç bir zaman ilacın tamamen kesilmiyeceğini bildirmişlerdir. Biz ilaç kesilen vak'alarımızda uzun bir süre sonra nüksün meydana geldiğini tesbit ettik.

Bulgularımızda da belirttiğimiz gibi modifiye sirkadien usul ile daha iyi sonuçlar alınırken, daha az komplikasyon gördük.

Geçge ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kan dolaşımındaki etkili madde olan kortikosteroidlerin, inflamasyon bölgelerine konsantre ve fikse olduklarını, ve devamlı kanda yüksek düzeyde steroide ihtiyaç olmadığını göstermişlerdir. Kanda kortikosteroid seviyesinin devamlı olarak yüksek olmasında sürrenallerin çalışmasını büyük ölçüde etkilemiyebilir (8).

Modifiye sirkadien tedavide (++++) ve (+++) klinik şiddetindeki vak'alarda iyi ve çok iyi sonuçlar aldık. Sabahları verdiğimiz dozun büyük bir kısmının lezyonlara giderek fikse olduğunu, böylece daha fazla etki yaptığını düşünmekteyiz.

Fraksiyone tedavide ise, bir seferde verdiğimiz doz daha az olduğundan fikse olan miktar ve etki az olmaktadır. Buna mukabil kanda devamlı olarak yüksek dozda kortikosteroidin bulunması, steroide bağlı yan etkilerin daha fazla ortaya çıkmasına sebep olmaktadır.

Örneğin fraksiyone tedavi sırasında tesbit ettiğimiz yüksek AKŞ değeri kortikosteroidlerin yan etkisi olarak ortaya çıkmaktadır.

Kortikosteroidlerin glikoneogenezis (proteinleri yıkıp, glikoz yapma etkisi) ve anti-insülin etkilerinden dolayı AKŞ yükselir.

Tedavi sırasında idrarda patolojik bulgu olarak bir vak'ada glukozuri tesbit ettik. Kortikosteroidler tedavi sırasında böbrek glukoz eşiğini düşürür (9). Vak'alarımızda AKŞ değerinin pek yüksek olmamasına rağmen glukozurinin görülmesi buna bağlıdır.

Yine kortikosteroidlerin anti-insülin etkilerinden dolayı bu hastalarda insülin tedavisi bir sonuç vermedi. Kortikosteroidlerin meydana getirdiği diabette ketozis, kanda keton asitlerinin yükselmesine pek raslanmayıp, ortaya çıkan diabet hafif seyredir (10).

Fraksiyona tedavi uygulanan bir hastada serum sodyum değerinin yüksek, potasyum değerinin ise düşük olarak bulunması yine plasmada kortikosteroid miktarının devamlı olarak yüksek olmasına bağlı idi.

Bilindiği gibi kortikosteroidlerin mineralokortikoid etkisi, genel olarak tubülülerde sodyum reabsorbiyonunu

artırmak, potasyumunda atılımını hızlandırmaktır. Bu etkilerine bağlı olarak hastalarda kilo artması, Periferde basıncın artması ve hipertansiyon, kardiak aritmi, adinami hatta K⁺ çok düşerse tubüler nekroz ve parali-tik ileus ortaya çıkabilir. (10)

Vakalarımızda yüksek sodyum, düşük potasyum değerleri bulmamıza rağmen yukarda sayılan yan etkileri görmememiz hastaya tamamlayıcı olarak potasyum verilmesine ve sodyumun kısılmasına bağlıdır..

Vak'alarımızdan 6 tanesinde (4ü fraksiyone usul ile tedavi ediliyordu) Cushingoid görünüm ortaya çıkması kortikosteroidlerin yağ metabolizması üzerine olan etkilerinin bir sonucudur. Kortikosteroidler uzun yağ asitlerinin sentezini inhibe ederler ve lipolitik hormanlar aracılığı ile yağ depolarından yağ asitlerinin mobilizasyonunu sağlarlar (11). Bu etki vücut bölgelerine göre değişir, sonunda "Buffalo-Hump" denilen Cushingoid görünümü kazandırır.

Tedavi sırasında 4 vak'ada kandidiazis oluşmasında kortikosteroidlerin yan etkisine bağlı idi. Buda uzun süre kortikosteroid kullanımının sellüler immunité de bozukluk meydana getirmesi sonucu oluşur (11).

Vak'alarımızda bu mukokutaneus

kandida lezyonlarının yanında bakteriyel enfeksiyonlara rastlamamamıza sebep, tedavimiz sırasında hastalarımıza gerekli antibiotikleri vermemizdir.

Fraksiyone tedavi uygulanan 2 hasta da görülen lumbal vertebralardaki osteoporoz, kanda uzun süre yüksek dozda kortikosterosteroidin bulunmasına bağlı olarak ortaya çıkan katabolik etki sonucudur. Kemik matrislerinin protein kaybı, vücudun bölgelerinde farklıdır. Matrislerdeki protein kaybı daha ziyade vertebralarda meydana gelir (7). Vak'alarımızda da osteoporozun lumbal vertebralarda olması kaynaqlara uygun idi.

Vak'alarımızdan 4 ünde tesbit ettiğimiz Cristallina miliare, kortikosteroid tedavisinin bir komplikasyonu olmaktan çok, pemfigus grubu hastalıkların bir bulgusudur (4).

Modifiye sirkadien yöntem ile tedavi edilen bir vak'ada hematemez olması mide ülserine bağlandı. Kortikosteroidlerin mide ve duodenum ülserlerini kolaylaştırmasına ve ülserlerde skatris dokusunun inhibisyonuna bağlıdır. (9).

Vak'alarımızın birinde görülen subdural kanama ve exitusun sebebinin de gözümüzden kaçan ani bir hipertansiyon olduğu kanısındayız.

LİTERATÜR

1- Taner, F. Endokrin sistem fizyopatolojisi : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ders yayınları.

2- Asboe-Nansen, G.: Diagnosis of Pemfigus, Brit. J. Derm. 83:81-92,1970.

3- Musumeci, V.: Pemfigus vulgarnis a current topic. Gazzetta Sanitaria Vol: XX11, 3: 72-81,1973.

4- Domonkos, A.N.: Andrews Diseases of the Skin, Clinical dermat-

olaogy, W.D. Saunders Company, Philadelphia, 1971, 564-574.

5- Lever, W.W., :Pemphigus and pemphigoid. American lectures in Dermatology, Charles C Thomas, publisher springfield illinois USI, 1965, 1,-260.

6 Rosenberg, F.R., Sanders. S. and Nelson. C. T. : Pemphigus. Arch. Derm., 112.7:960-72,1976.

7- Sanders, S.L., Brodey, M., and Nelson. C, T.: Corticosteroid treatment of pemphigus. Arch Derm. 82: 717-724, 1960.

8- George, H., Reichling, et. all.: Al-

ternative Day Corticosteroid therapy, Arch, of. Derm: 100: 980: 83,196

9- Doğan, S.: Tedavide Cortison deriveleri, 6. baskı. çevirisi: Kaiser, N, et all: Cortison derivate in klinik and Praxis, George Theime Verlag Stuttgart, 1973. 1-228.

10- Aksunfur. L.: Corticosteroidler ve dermatolojide kullanımları: Tat, L.: Deri ve Zührevi hastalıklarda yenilikler. f1975: 7- 32.

11- Bodey, G. P., and Luna, M.: Skin lesions associated with disseminated candidiasis. S.A.M.A. 1466 229 1974.

SUMMARY

Modified Sircadien therapy in Patients with pemphigus

19 Male , 9 female, total 28 patients with pemphigus that were treated in our clinic during 22 months were examined. The first 14 patients were treated by fractione corticosteroid therapy, the second 14 petients have used

modifiable sirtadien therapy without looking theri clinis type and severity.

The results obtained from modifiable sirkadien therapy were very good in cases whos severity was +++ and ++++. in the other hand, in fraction therapy the complications were little then the other.