



TC
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKTİNİK KERATOZ TEDAVİSİNDE İMİKİMOD VE DİKLOFENAK
SODYUM ETKİNLİĞİNİN KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK
OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.FATMA TUNÇEZ

KIRIKKALE
2007



TC
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKTİNİK KERATOZ TEDAVİSİNDE İMİKİMOD VE DİKLOFENAK
SODYUM ETKİNLİĞİNİN KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK
OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.FATMA TUNÇEZ

Danışman

Doç.Dr. MUKADDER KOÇAK

KIRIKKALE
2007

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO DİZİNİ	v
ŞEKİL DİZİNİ	vi
RESİM DİZİNİ	vii
ÖZET	1
ABSTRACT	2
GİRİŞ ve AMAÇ	4
GENEL BİLGİLER	6
2.1. Aktinik keratoz	
2.1.1. Tanım	6
2.1.2. Tarihçe	6
2.1.3. Epidemiyoloji	6
2.1.4. Etyoloji ve patogeneze	7
2.1.5. Klinik	9
2.1.6. Tanı	10
2.1.7. Ayırıcı tanı	11
2.1.8. Neoplazi gelişimi	12
2.1.9. Tedavi	13
2.1.10. Prognoz	20
GEREÇ VE YÖNTEM	21
BULGULAR	24
TARTIŞMA	32
KAYNAKLAR	36

T.C

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

Dermatoloji Anabilim uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan “ **aktinik keratoz tedavisinde imikimod ve diklofenak sodyum etkinliğinin klinik ve histopatolojik olarak karşılaştırılması**” isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

17.01.2008

Doç Dr Mukadder Koçak
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı

Jüri Başkanı

Yrd Doç Dr Ayşe Anıl Karabulut
Kırıkkale Üniversitesi Tıp
Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı

Üye

Doç Dr Pınar Atasoy
Kırıkkale Üniversitesi Tıp
Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

Üye

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bizlerle yakından ilgilenen, en iyi şekilde yetişmemiz için azami gayret gösteren, tez çalışmalarım sırasında katkılarını esirgemeyen değerli hocam Dr. Mukadder Koçak’a, tez konusunun belirlenmesinde, tezin yazılma aşamalarının tümünde yardım ve desteklerini esirgemeyen Dr. Ahu Birol’a, asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, öğrenimimde yönlendirici olan dermatolojinin temel inceliklerini gösteren, her türlü konuda bana destek olan sevgili hocalarım Dr. Emel Erkek ve Dr. Ayşe Anıl Karabulut’a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin çalışılması sırasında histopatolojik preparatların değerlendirilmesinde ve yorumlanmasında emeği olan Patoloji AD üyesi sevgili hocam Dr. Pınar Atasoy’a teşekkürlerimi sunarım.

İstatistiksel analizlerde ve yorumlanmasında yardım ve destekleri için Dr. Nuriye Ulu’ya, tez hazırlığımda ve asistanlığım boyunca yardımlarını ve dostluklarını esirgemeyen ve ilk günlerin heyecanını varlıkları ile güzelleştiren sevgili arkadaşlarım Dr. Gülcan Saylam Kurtipek, Dr. Yeter Bağcı, Dr. Pınar Özüguz, Dr. Semaniye Özdemir, Dr. Can Emeksiz, Dr. Neriman Şahiner ve Dr. Mehtap Kızır’a teşekkürlerimi sunarım.

Benim için büyük fedakarlıklar gösteren, her zaman yanımda olan ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli aileme, sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Fatma Tunçez

SİMGELER ve KISALTMALAR

AK	:Aktinik Keratoz
UV	:Ultraviyole
UVB	:Ultraviyole B
PUVA	:Psöralen + Ultraviyole A
SHK	:Skvamöz hücreli karsinom
KİN	:Keratinositik intraepidermal neoplazi
IFN- α	:İnterferon- α
FasL	:Fas Ligand
TNF- α	:Tümör Nekroz Faktör- α
IFN - γ	:İnterferon gamma
TRAIL	:TNF-aracılı apoptoz-uyaran ligand
FLIP	:Flice inhibitör protein
İL	:İntralezyonel
BHK	:Bazal hücreli karsinom
DLE	:Diskoid lupus eritematozus
FTD	:Fotodinamik tedavi
LED	:Işık yayan diyotlar
ALA	:Aminolevülik asid
MOAP	:Metil-5-amino-4-oksopentanoat
5-FU	:5-Fluorourasil
NSAI	:Non-steroidal antiinflamatuvar ilaç
COX	:Siklooksijenaz
PPAR	:Peroksizom proliferatör aktive reseptör
RHAMM	:Hyaluronan aracılı motilite reseptörü
ICAM	:Hücreler arası adezyon molekülü
PG E	:Prostaglandin E
Ig	:İmmunglobulin
IL-1	:İnterlökin-1
IL-4	:İnterlökin-4
IL-5	:İnterlökin-5
IL-6	:İnterlökin-6
IL-8	:İnterlökin-8

IL-10	:İnterlökin-10
IL-12	:İnterlökin-12
IL-12 β 2	:İnterlökin-12beta2
MIP-1 α	:Makrofaj inflamatuvar protein-1 alfa
MIP-1 β	:Makrofaj inflamatuvar protein-1 beta
MCP-1	:Makrofaj kemotaktik protein-1
Th1	:T helper 1
Th2	:T helper 2
NK	:Natural killer
TLR-7	:Toll benzeri reseptör-7
HSV-2	:Herpes simplex virüs-2
HPV	:Human papilloma virüs
iv	:İntravenöz

TABLO DİZİNİ

Tablo No:	Sayfa No
Tablo 1: Olguların genel demografik verileri	24
Tablo 2: İmikimod ve diklofenak uygulanan grupların tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 2. ayı toplam lezyon sayıları	26
Tablo 3: İmikimod ve diklofenak uygulanan gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik değerlendirmesi	28
Tablo 4: İmikimod ve diklofenak tedavisi sonucunda deride oluşan yan etkiler	31

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil No:	Sayfa No
Şekil 1: İmikimod ve diklofenak uygulanan grupların tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 2. ayı toplam lezyon sayıları	26
Şekil 2: İmikimod ve diklofenak uygulanan gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik değerlendirmesi	29

RESİM DİZİNİ

Resim No:	Sayfa No
Resim 1: Olgunun imikimod tedavisinden önceki görünümü	27
Resim 2: Olgunun imikimod tedavisinden sonraki görünümü	27
Resim 3: Olgunun diklofenak tedavisinden önceki görünümü	27
Resim 4: Olgunun diklofenak tedavisinden sonraki görünümü	27
Resim 5: Olgunun imikimod tedavisinden önceki histopatolojik görünümü (H&E,x100)	30
Resim 6: Olgunun imikimod tedavisinden sonraki histopatolojik görünümü (H&E,x100)	30
Resim 7: Olgunun diklofenak tedavisinden önceki histopatolojik görünümü (H&E,x100)	30
Resim 8: Olgunun diklofenak tedavisinden sonraki histopatolojik görünümü (H&E,x100)	30

ÖZET

Amaç: Aktinik keratoz, güneş ışığına ve/veya yapay ultraviyole radyasyonuna maruz kalan açık tenli bireylerin büyük kısmını etkileyen, sık görülen prekanseröz hastalıktır. Çalışmamızda aktinik keratoz tedavisinde topikal diklofenak sodyum ve imikimod tedavisinin etkinliğini, klinik ve histopatolojik olarak araştırmayı ve karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Klinik ve histopatolojik olarak aktinik keratoz tanısı konmuş, yaşları 38 ile 83 arasında değişen 20 hasta çalışmaya alındı. Histopatolojik olarak aktinik keratoz tanısı doğrulanan hastalara randomize olarak 2 aylık imikimod ya da topikal diklofenak sodyum krem tedavisi başlandı. Tedavi etkinliği klinik ve histopatolojik olarak tedavinin 2. ayında değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması imikimod grubunda 56.70 ± 14.74 iken, diklofenak grubunda 58.60 ± 10.70 idi. Hasta gruplarının yaşları, cinsiyetleri ve deri tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.745$, $p=1.00$, $p=1.00$). Tedavi öncesi toplam lezyon sayısı imikimod grubunda ortalama 4.50 ± 2.63 adet iken diklofenak grubunda ortalama 8.30 ± 6.41 adet idi. Tedavinin 2. ayında, bu sayılar imikimod grubunda 1.80 ± 1.22 , diklofenak grubunda 4.60 ± 6.88 olarak saptandı. Tedavi öncesi ve 2 aylık tedavi sonunda toplam lezyon açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.100$, $p=0.222$). Gruplarda tedavi öncesi ve tedavinin 2. ayındaki toplam lezyon sayısı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (imikimod grubu $p=0.025$, diklofenak grubu $p=0.005$). Tedavi öncesinde ve 2 aylık tedavi sonunda histopatolojik inceleme açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.789$, $p=0.198$). Her iki grupta tedavinin 2. ayında, tedavi öncesine oranla histopatolojik düzelme saptandı (imikimod grubu, $p=0.004$, diklofenak grubu, $p=0.008$).

Sonuç: Çalışmamızda olgularımızda hem klinik gözlem, hem de histopatolojik incelemede belirgin düzelme izlendi. En sık gözlenen yan etkiler, eritem ve tabakalanma/pullanma gibi lokal reaksiyonlardı. AK tedavisinde imikimod ve diklofenak tedavisinin klinik ve histopatolojik düzelmede aynı oranda etkin olduğunu saptadık.

TOPICAL DICLOFENAC SODIUM AND IMIQUIMOD TREATMENT EFFICACY IN ACTINIC KERATOSES

ABSTRACT

Aim: Actinic keratoses are a relatively common premalignant lesion, which affect a large proportion of individuals with light skin that has been exposed to sun and/or artificial UV radiation. In this study we aimed to evaluate the clinical and histopathological efficacy of topical diclofenac sodium and imiquimod for the treatment of AK.

Materials and Methods : Twenty patients aged between 38-83 years and had a clinical and histopathological diagnosis of actinic keratoses were included in the study. At the initiation visit, photographs were taken from patients and skin biopsy samples were taken from lesional areas of the skin with a 3 mm punch biopsy tool. Subjects who had histopathologically confirmed AK were randomized to apply imiquimod or diclofenac sodium cream for 2 months. Treatment efficacy was clinically and histopathologically assessed at a 2-month treatment visit.

Results : The mean age of the patients in the imiquimod group 56.70 ± 14.74 years and 58.60 ± 10.70 years for the diclofenac group respectively. There was no statistically significant difference in age, sex distribution and skin type between imiquimod and diclofenac group. ($p=0.745$, $p=1.00$ and $p=1.00$, respectively).

At baseline the numbers of total lesions in the imiquimod group were 4.5 ± 2.63 and 8.30 ± 6.41 for the diclofenac group respectively. At 2-month treatment period, these numbers had declined to 1.80 ± 1.22 (median 1.50) for the imiquimod group and 4.60 ± 6.88 (median 3.00) for the diclofenac group. There was no statistically significant difference in numbers of total lesions between two groups before the treatment and after the 2-month treatment period ($p=0.100$, $p=0.222$). There was significant clinical improvement in both groups at 2-month treatment visit compared with baseline ($p=0.025$, $p=0.005$).

A significant histopathological improvement was observed at 2-month treatment period compared with baseline (imiquimod $p=0.004$, diclofenac $p=0.008$). There was no statistically significant difference in histopathological analysis between two groups before the treatment and after the 2-month treatment ($p=0.789$, $p=0.198$).

Conclusion: Clinically clearance was seen by both clinical observation and histopathologically analysis. Both treatment generally well-tolerated and the incidence of the common adverse events was significant in imiquimod group. The most common site effect were local skin reactions such as erythema, flaking/scaling. In conclusion, clinical and histopathological improvement was similar between two groups. We believe that the multicenter longer follow-up studies is performed with more patients may provide more significant results.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aktinik (solar) keratoz (AK), vücudun güneş gören alanlarında yerleşen, soliter, düzensiz, skuamlı, pembe/kırmızımsı papül veya plak lezyonlarla karakterize *in situ* deri kanseridir (1,2). En sık uzun süreli güneş ışınlarına maruz kalınması ile ortaya çıkmaktadır. Yapay kaynaklardan gelen ultraviyole (UV) ışınları, X- ışınları veya polisiklik aromatik hidrokarbonlar da (örneğin; antrasen, benzo-a-piren vb.) hastalığın ortaya çıkmasına neden olabilir. Hastalık orta yaş üzerinde, deri tipi I ve II olan kişilerde daha sık görülmektedir. AK'nin, skuamöz hücreli karsinoma (SHK) geliştirme potansiyeli mevcuttur (3). Malign değişiklik meydana gelmesi için gereken süre kişiden kişiye farklılık göstermekle birlikte yaklaşık 10 yıldır (1). Erken tanı ve tedavi ile SHK gelişimi önlenabilmektedir (3).

Diklofenak sodyum, non-steroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ajandır (4). Diklofenak diğer NSAİ gibi arasıdonik asit metabolizmasında siklooksijenaz ezimlerini (COX)-1 , COX-2 ve prostoglandin sentezini bloke ederek neovaskülarizasyonu inhibe eder (4-6). Diklofenak sodyum lökosit fonksiyonlarını etkileyerek kemotaksiz, süperoksit ve proteaz üretimini de azaltır (4).Hyaluronik asit, diklofenak sodyumun epidermiste kalış süresini arttırmaktadır (4,6). Hyaluronik asit (hyaluronan) endojen özellikli, yüksek moleküler ağırlığa sahip bir glikandır (4). Hyalüronik asit + Diklofenak kombinasyonunun angiostatik etkisi dışında, önceden başlamış olan neovaskülarizasyonu geriletliği, granülomatöz doku angiogenezi ve tümör gelişiminin inhibisyonunu sağladığı açık olarak görülmüştür (6).

İmikumod, immun yanıt düzenleyici etkisi olan heterosiklik imidazokinolamiddir. *In vivo* ve *in vitro* hayvan ve insan çalışmalarında antiviral ve antitümoral etkisi gösterilmiştir. İmikumodun doğrudan antiviral veya antiproliferatif etkisinin olmadığı, potent antiviral ve antitümoral etkisi olan immun yanıt düzenleyicisi olduğu bildirilmektedir. İmikumod doğal ve edinsel hücrel immuniteyi artırıp, dolaşımdaki immun sistem hücreleri, Langerhans hücreleri, dermal lenfositler, makrofajlar ve keratinositlerden bir çok sitokin üretimini uyarır. İmikumod, hücre yüzeylerindeki özgün reseptörlerden olan Toll benzeri Reseptörlerden (TLR), TLR-7 aracılığıyla etki gösterir (7-13). İmikumod doğrudan kendisi T hücre proliferasyonu oluşturmaya karşın interlekin (IL) -1, IL-12 gibi sitokinlerin aracılığı ile yardımcı T lenfosit tip 1 (Th-1) immun yanıt oluşturur. B lenfosit yanıtını artırır, klass II major histokompatibilite kompleks (MHC klass II) belirginleşmesi artar, daha fazla immunglobülin (Ig) üretimine neden olur. Antitümoral

etkinin oluşmasına, sitokin sentezinin artmasının yanısıra angiogenezinin baskılanmasının da rol oynadığı belirtilmektedir. Ayrıca tedavi sırasında apoptozisin uyarıldığı, p53 ekspresyonunun belirginleştiği gösterilmiştir. İmikimodun antiviral, antitümoral ve antiproliferatif etkisi nedeniyle değişik hastalıkların tedavisinde kullanılabilmektedir (7,8,11,13-16).

Çalışmamızda AK olgularında topikal diklofenak sodyum (%3'lük Diklofenak sodyum + Hyaluronik asit içeren preparat, Actinoma Jel®) ve topikal imikimod (Aldara®) tedavisinin etkinliğinin klinik ve histopatolojik olarak araştırılması hedeflenmiştir. Çalışmamıza Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalına 2005 ve 2007 yılları arasında başvuran aktinik keratoz tanısı klinik ve histopatolojik olarak konulan 20 hasta dahil edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Aktinik Keratoz

AK, ‘solar keratoz’ ve ‘senil Keratoz’ olarak da adlandırılır. AK güneş ışığında bulunan UV ışını (aktis) tarafından tetiklenen zedelenme sonucu oluşan aşırı boynuzlaşma (kerat-) olayı (-osis) anlamına gelir (1,17).

2.1.1. Tanım

AK, güneş ışınlarına maruz kalan deri yüzeyinde ortaya çıkan, anormal proliferasyon gösteren epidermal keratinositlerden oluşan *in situ* deri kanseridir. Hastalık orta yaş üzerinde ve deri tipi I ve II olan kişilerde sık görülmektedir. Vücudun güneş gören alanlarında; yüz, saçsız alanlar, burun, kulaklar, el sırtlarında yerleşim gösterir. Lezyonlar soliter, eritemli, skuamlı, papül ve plaklar ile karakterizedir. Lezyon üzerinde ülserasyon ve infiltrasyon varlığı malign değişim habercisi olabilir. AK’un SHK’ya dönüşme potansiyeli mevcuttur (1,18,19).

2.1.2. Tarihçe

AK, ilk kez 1926 yılında Ferudenthal tarafından “keratoma senilis” olarak adlandırılmıştır. 1958 yılında Pinkus tarafından yeniden adlandırılarak “aktinik keratoz” ismi verilmiştir (1,20). Günümüzde insitu deri kanserini ifade etmek için “keratinositik intraepidermal neoplazi (KİN)” tanımlamasının kullanılması önerilmiştir. Önerilen bir diğer terim ise “solar keratotik intraepidermal SHK”dır (1,9,17,20,21).

2.1.3. Epidemiyoloji

AK, deri tipi I ve II olan kişilerde, güneş gören alanlarda ortaya çıkan en sık görülen *in situ* deri kanseridir (2,22). 1990-1994 yılları arasında dermatoloji polikliniğe başvuran 127 milyon hastanın 14.6 milyonunun AK tanısı aldığı tespit edilmiştir (1,23). Akne ve egzemadan sonra en sık rastlanılan 3. hastalık olduğu saptanmıştır. AK’nin invazif SHK’ya dönüşüm oranı %0.25 ile %20 arasında değişmektedir (24-26). Güney Arizona’da yapılan bir çalışmada 10’dan fazla AK’si olan kişilerde 5 yıl içinde kümülatif SHK gelişme olasılığının %14 olduğu tespit edilmiştir. Bundan dolayı yüksek riskli hastaların yakından izlenmesi invazif tümör gelişme riskini azaltacak, düşük morbidite ve sıfır mortalite sağlanacaktır (17). AK ve deri kanserlerinin daha sık görüldüğü Avusturalya’da, 40 yaş ve üstü toplumda AK prevalansı %40 ile 60 arasında,

kiři bařına dűřen AK sayısı ise 6-8 arasında tespit edilmiřtir (9,10,27-31).

2.1.4. Etyoloji ve Patogenez

AK oluşumunda en önemli risk faktörlerinden biri kişinin güneşe karşı duyarlılığı iken diğeri kümülatif UV maruziyetidir (1). Açık tenli, açık renk gözlü (mavi, yeşil, badem), kızıl veya sarı saçlı kişilerde risk yüksektir. Yaş, cinsiyet, ırk, meslek, sosyoekonomik durum hastalığın oluşumunda rol oynayan diğer faktörlerdir. Mesleki ve hobisel olarak ofis dışı çalışan ifi, balıki, işçi, emekli, golf sporcularında ofis içi çalışanlara nazaran risk artmıştır (30,32). Ekvatora daha yakın enlemlerde yaşayanların hayat boyu solar radyasyona maruziyeti daha fazla olup AK gelişim riski daha yüksektir (30).

İmmünsupresyon, human papilloma virüs (HPV) infeksiyonu ve genetik sendromlar (albinizm, kseroderma pigmentozum, Rothmund-Thomson ve Bloom sendromu) da AK için risk faktörleri arasında sayılabilir (1,17,19).

AK prevalansı ileri yaşlarda artar. Hayatın 3. dekadında prevalans %10'un altında iken 7. dekatta %80'den fazla olmaktadır (1,29,30). 16-49 yaş arası erkeklerde AK prevalansı %27, kadınlarda ise sadece %13 olarak bulunmuştur. İleri yaş grubunda ise prevalans her iki cinste hemen hemen eşittir .Lezyonların %80'i uzun süre ve yoğun solar radyasyon alan güneşe maruz kalan açık alanlar olan baş, boyun ve st ekstremitelerde yerleşir (30).

Fototerapi tedavisi, röntgen ışınları, radyo-izotoplar, polisiklik hidrokarbonlar da (rneğin; antrasen, benzo-a-piren vb.) AK oluşumunu tetikleyebilir (2,30,33,34).

UV maruziyeti sonrasında tümör supresör genler ve onkogenlerin ekspresyonunda meydana gelen değişiklikler, apoptozun azalması, hücre proliferasyonunun artması, artmış interferon (IFN) sentezinin baskılanması olup bunlar AK patogenezinde önem taşımaktadır.

a. Tümör supresör gen ve onkogenlerin AK patogenezindeki rolü: Kanser gelişim sürecine katkıda bulunan iki büyük gen grubu vardır. Bunlar: Tümör supresör genler ve onkogenlerdir.

Tümör supresör genler hücrenin malign transformasyonunu engellemek ve hücre genomunu korumakla görevlidir. Bu görevi:

- 1- Hücre siklusunu regüle ederek
- 2- DNA onarımını sağlayarak
- 3- Onarılamayan hücrelerin apoptotik ölümünü sağlayarak yerine getirirler (33).

UV-B özellikle DNA ve RNA içerisinde mutasyon ve neoplastik transformasyona neden olur. Önem taşıyan mutasyonlar telomeraz geninde ve tümör süpresör geni p53’de ortaya çıkar. Kronik UV maruziyeti devam ederse normal fonksiyonel p53 geni apoptozise uğrar, mutasyona uğramış p53 genine sahip hücreler tercihen klonal bir şekilde çoğalarak AK oluşturabilirler. UV maruziyeti devam ederse p53 geninde UVB aracılığı ile ikinci bir mutasyon meydana gelir ve malign transformasyon ile AK, SHK’ya dönüşür (1,2,19,34,35).

Karsinogenezin two-hit teorisi iyi bilinmekte ve genelde kabul görmektedir. Birincisi bir kanserojenle kanser sürecinin başlatılması söz konusudur. Kanser geni mutasyona uğrar, fakat bu mutasyon kanserin indüklenmesi için tek başına yeterli değildir. İkincisi bir tümör ilerletici ve ko-karsinojen olarak görev yapan bir karsinojene sürekli maruz kalınması gereklidir. DNA üzerindeki tekrarlayan hasarlar, hücre siklusu kontrolünün kaybedilmesine neden olan mutasyonlar oluşturur. UV yalnızca bir başlatıcı değil, aynı zamanda karsinogenez sürecinde ilerleticidir. Bu nedenle erken UVB maruziyeti p53 geninde ilk mutasyon ile sonuçlanır ve hayatın ilerleyen dönemlerinde eklenen UVB maruziyeti AK’nin SHK dönüşümünde önemli rol oynar (20,36,37).

Onkogenler orijinal olarak normal hücreyi malign hücreye dönüştüren viral genler olarak tanımlanmıştır. Daha sonra yapılan moleküler çalışmalar ile viral onkogenlerin insan genomundaki normal karşılıkları bulunmuş ve protoonkogen olarak adlandırılmıştır. Hücre bölünmesini kontrol eden proteinleri kodlayan protoonkogenler, kodlama bölgesinden mutasyona uğradıklarında aktive olup onkogen adını alırlar. Onkogenlerin etkisi ile hücre büyüme sinyali kontrolsüz bir biçimde gittikçe artar ve tümör oluşumu ortaya çıkar (33,34). AK oluşumunda, Ras geni p53 genine benzer şekilde anormal hücre büyümesine neden olarak önemli rol oynar (19).

b. Apoptoz ve hücre proliferasyonunun AK patogeneziindeki rolü:UV maruziyeti ile apoptozu düzenleyen diğer epidermal ajanlardan CD95 (Fas) ligand, TNF-aracılı apoptoz-uyaran ligand (TRAIL) ve flice inhibitör protein (FLIP)’in fonksiyonu azalır. AK’de bu proteinlerin anormal ekspresyonu, mutasyona uğrayan keratinositlerde apoptotik eliminasyonu önleyebilir. Apoptoz oranının azalması sonucu oluşan DNA hasarı ve hücre sayısının artmasıyla klonal genişleme ile AK ve eğer artış daha da devam ederse SHK meydana gelebilmektedir (19).

c. Viral Karsinogenez: Human papilloma virüs (HPV) tip 5,8,16,18,31,33'ün deri ve ürogenital sistemde SHK geliştirme riskine sahip oldukları bilinmektedir. Bu virüsler E6 ve E7 gibi viral genler üretirler. E6 proteini p53 proteini ile birleşerek onu inaktive eder ve TP53 geninin tümör baskılayıcı etkisini engeller. E7 proteini, tümör supresör retinoblastom gen (pRb) ürününe bağlanarak bu proteini inaktive eder. E6 ve E7, hücre siklusuna S-fazında (DNA replikasyon fazı) girerek DNA hasarı meydana getirir. Bir çalışmada AK ve SHK'sı olan hastalarda %60 oranında HPV DNA saptanırken normal kontrollerde daha düşük oranda bulunmuştur. UVB maruziyeti ile proapoptotik Bak protein seviyesi artar ve bu protein p53'den bağımsız olarak apoptozis indüksiyonuna neden olur. Son çalışmalarda HPV tip 5, 10, 77'deki E6 proteininin Bak proteinini degranüle ederek etkisiz hale getirip UVB-aracılı apoptozisi inhibe ettiği gösterilmiştir. HPV tip 5 ve 8'in non-melanom deri tümörleri oluşumunda güçlü bir ilişkisi vardır (27,34, 38,39).

2.1.5. Klinik

AK açık ten ve göz rengi olan ve bronzlaşamayan, kolay güneş yanığı gelişen, belirgin çillenmesi ve yoğun güneş maruziyeti hikayesi olan bireylerde gelişir. Dermatolojik incelemede AK'a, UV'nin diğer hasarları olan solar elastozis ve pigment değişiklikleri eşlik eder. Güneş gören alanlarda çok sayıda AK bir arada görülebilir ve birbirleriyle birleşmiş olarak karşımıza çıkabilir. AK tipik olarak vücudun kronik güneşe maruz kalan yerlerinde ortaya çıkar. (1,22).

AK'nin Klinik Tipleri:

AK'da klinik sınıflama, lezyonların şekillerine ve morfolojik görüntüsüne göre yapılır.

a. Eritematöz AK: Tipik AK lezyonu olup 2-6mm çapında eritematöz, düz, yuvarlak, kepekli papül veya plak şeklindedir. Başlangıçta lezyon palpasyon ile hissedilebilir. (1,32).

b. Hipertrofik AK: Kalın skuamlı, deri renginde, gri veya eritematöz, papül veya plak şeklindedir. Vücudun kronik güneşe maruz kalan bölgeleri olan el dorsumu ve kollarda bulunabilir. Eritematöz AK, hipertrofik AK'ye dönüşebilir (1,29). Kalınlaşmış lezyonlar SHK'ya ilerleyebilir ya da klinik olarak SHK'ya benzeyebilir (1,40). Kornu kutaneumların yaklaşık %40'ının AK üzerinden geliştiği bildirilmektedir (22).

c. Aktinik keylit: Özellikle alt dudakta yerleşen AK'dir. Dudakta kuruluk, eritem, skuamasyon, fissür ve ülserasyon görülebilir. Fokal hiperkeratoz ve lökoplaki gelişebilir.

Dudakta sürekli ülser ve endüre alanların varlığında SHK'dan ayırt etmek için biyopsi önerilmektedir (1,22,32).

d. Pigmente AK: Klinik olarak solar lentigodan ayırt etmek zor olabilir. Düz, ten rengi veya kahverengi renkli, kepekli papüler lezyonlarla karakterizedir. (1,22,32).

e. Yayılan Pigmente AK : Yüz ve saçlı deride yerleşir. Karakteristik lezyonlar geniş, farklı renklerde, 1cm'den büyük, kepekli, verrüköz veya düz plak şeklindedir (1).

f. Proliferatif AK: Proliferatif AK genişleyen kırmızı, oval, kepekli, sıklıkla 4cm'den büyük plak şeklindedir. Sınırları belirsizdir (1).

2.1.6. Tanı

AK tanısı klinik ve histopatolojik bulgulara dayanılarak konur.

Histopatolojik bulgular

AK'da klasik histopatolojik bulgular, bazal tabakada atipik, pleomorfik keratinosit odağı ve bunların papiller dermise doğru band tarzında ilerlemesidir. Bazal tabaka, atipik keratinositler nedeniyle bazofilik görünümündedir. Hiperkeratoz, irregüler akantoz ve parakeratoz eşlik eden diğer bulgulardır (1,20,32).

Erken dönemde histolojik değişiklikler bazal bölgede lokalize iken ilerleyen dönemlerde atipik keratinositler epidermisin daha üst tabakalarında gözlenirler ve sonunda tüm epidermisi kaplarlar. Diskeratotik hücreler ve mitoz sık görülür. Dönüşümlü olarak birbirini izleyen parakeratoz ve ortokeratozun varlığı karakteristik olup buna “bayrak belirtisi” (“flag sign”) adı verilir. Akrosiringiyum ve akrotrişyum patolojik süreçten etkilenmez. Epidermiste sıklıkla papiller dermise doğru tomurcuklanan düzensiz hiperplazi bulunur. Epidermis bazen atrofiye olur, stratum korneum incilir veya kornu kutaneum tarzında bir hiperkeratoz ortaya çıkabilir. Dermisin üst kısımlarında genellikle belirgin solar elastoz ve lenfositik infiltrasyon izlenir (1,17,32,40).

AK'nin yedi histopatolojik tipi olup bu gruplarda klasik tipteki değişikliklere ek bulgular mevcuttur (1).

a. Hipertrofik AK: Hiperkeratoz ve parakeratoz topluluğundan oluşan hipertrofik alanlar bulunur. Kornu kutaneumda ise hiperkeratotik ve parakeratotik alanlar daha belirgin ve yaygındır. Kornu kutaneum tabanı AK'nin tipik histopatolojik değişikliklerini gösterir (1,32).

b. Atrofik AK: Orta derecede hiperkeratoz ve rete çıkıntılarından yoksun incelmış epidermis tespit edilir (1).

c. Bowenoid AK: Tüm epidermiste displazi mevcuttur ancak Bowen hastalığından ve SHK'dan farklı olarak adneksiyal epitel tutulumu yoktur (1,2).

d. Proliferatif AK: Proliferasyon belirgin ve papiller dermise band tarzında atipik keratinosit uzantıları bulunur. SHK'dan ayırt etmek güç olmasına rağmen proliferatif AK'de band tarzındaki uzantılar epidermise bitişiktir, SHK'da ise değildir (1).

e. Pigmente AK: Bazal tabakada aşırı melanin birikimi mevcuttur (1,32).

f. Likenoid AK: Dermal-epidermal bileşke alanında band tarzında lenfo- histiositik infiltrat, bazal hücre likefaksiyon dejenerasyonu ve nadir civatte cisimciklerinin varlığı ile karakterizedir (1,32).

g. Akantolitik AK: Atipik keratinositlerin üzerinde lakun yarıkları bulunur. Buradaki akantolizis alt epidermisteki anaplastik değişiklikler sonucunda oluşur. Yarıkların içinde hücrelerin ayrışması ve akantolitik hücreler görülür (1,32).

Tek başına sitolojik temele dayanarak AK ve SHK arasında ayırım yapmak imkansızdır. Her ikisi de polarite kaybı, nükleer polimorfizm, düzensiz matürasyonu ve mitotik figürlerde artış olan atipik keratinositleri içerir. Pek çoğu atipik ve pleomorfiktir. Belirgin bir akantoz ve hiperkeratoz olabilmesine rağmen tanım olarak AK'lar epidermiste odaklarla sınırlıdır. Bu nedenle AK'nin histopatolojik tanısı karakteristik yapı kadar sitolojik özellikler de gerektirir (17,20). Bu nedenle klinik olarak AK lezyonun büyük, kanamalı, kaşıntılı, ülsere, eritemli veya endüre olması ya da diğer olağan dışı özellikler göstermesi durumunda SHK veya BHK'yı ekarte etmek için derin biyopsi alınması önerilmektedir (1,22).

2.1.7. Ayırıcı Tanı:

AK tanısı genellikle klinik özelliklere dayalı konduğu için ayırıcı tanısı da klinik subtiplere göre yapılmaktadır.

Eritematöz AK'un ayırıcı tanısında benign likenoid keratoz, seboreik ve irrite seboreik keratoz, verrüka vulgaris, Bowen hastalığı, SHK, keratoakantom, BHK, prokeratoz, Diskoid lupus eritematosus (DLE), geniş hücreli akantom ve psoriasis düşünülmelidir (1,27,32).

Pigmente AK'u , solar lentigodan ayırt etmek güç olabilir. Yaygın pigmente AK, lentigo maligna ve geniş seboreik keratozdan ayırt edilmelidir.

Hipertrofik AK, SHK ile karışabilir. Klinik olarak AK ile SHK ayrımında belirlenmiş net kriter bulunmamakla birlikte endürasyon, lezyonun boyutunun artışı, ülserasyon, kanama, hızlı büyüme, tedaviye yanıt alınamaması gibi bazı bulgular SHK gelişimi lehine olabilir.

Histopatolojik olarak AK, benign likenoid keratoz ile karışabilir. Her ikisinde de bazal tabakada vaküoler değişiklik mevcuttur ancak benign likenoid keratozda keratinositlerde atipi yoktur (1,22,32),.

Atrofik AK ile kutanöz lupus eritematozusun histolojik bulguları benzerdir. İkisinde de epidermal incelmeye, bazal hücre likefaksiyonu bulunurken kutanöz lupus eritematozda klasik bulgular olan foliküler tıkaçlar ve yama şeklinde periapendiksiyal infiltrat gözlenir (1).

2.1.8. Neoplazi Gelişimi

AK'nin invazif SHK'ya dönüşüm riski yılda değişik verilere göre %0,025 ile %20 arasında değişmektedir (25). Ortalama AK sayısı 7.7 olan bir bireyde on yıl içinde SHK gelişme riskinin %10.2 olduğu bildirilmiştir (17). AK ve SHK arasında klinik ve histolojik olarak bir ardışıklık ve progresyon söz konusu olduğundan, kesin bir klinik ayrımın yapılması zorlaşmaktadır. AK lezyonları fark edilebilir her hangi bir klinik belirti göstermeden de invazif SHK'ya dönüşebilmektedir. Hangi spesifik AK lezyonunun SHK'ya ilerleyeceği veya hangi hastalarda metastatik SHK gelişeceğini önceden tahmin etmek çok zordur (41). AK'nin SHK'ya ilerlemesini gösteren önemli bulgular arasında, sitolojik atipi, p53 gen mutasyonunun artması, matriks metalloproteinaz 1, mRNA ekspresyonundaki artış sayılabilir (25).

AK yerine KİN tanımlamasının kullanılmasının daha doğru olduğunu savunan otörler bulunmaktadır. Histolojik olarak KİN I lezyonlarında bazal ve suprabazal hücrelerin çekirdekleri hiperkromatiktir; küçük, fakat belirgin çekirdekçikleri vardır. Yuvarlak veya oval şekillerini korurlar fakat nükleer boyutta değişiklik ve şekilde hafif düzensizlikler gösterirler. Sıklıkla nükleer polaritede kayıp gözlenir. KİN I lezyonlarındaki suprabazal keratinositlerde sitoplazmik bazofili veya eozinofili artışı olabilir. Üst kısımları örten hiperkeratoz ve parakeratoz yoktur. KİN I lezyonlarındaki histolojik ve sitolojik anormallikler genellikle güç fark edilir ve en iyi şekilde bazal ve suprabazal keratinositleri, komşu epidermisin hücreleri veya KİN I'de adneksiyal epitel tutulmadığından foliküler infundibulum hücreleriyle karşılaştırarak anlaşılır.

Bu sürecin ilerlemesindeki diğer basamak KİN II'dir. Histolojik olarak epidermisin üçte ikisini tutan fokal atipik keratinosit proliferasyonu izlenir. Küçük büyültmede AK için tipik

morfolojik özellikler özellikle akrotrişya ve akrosiringiyumlara yakın olmak üzere atipik keratinositlerden oluşan intrapidermal alanlar ve normal epidermis alanlarının birbirini izlemesi fark edilir. Peş peşe birbirini izleyen ortokeratoz ve parakeratoz vardır ve atipik keratinosit topluluklarının zirvelerinde parakeratoz bulunur. Büyük büyültme ile tutulan alanlardaki keratinositlerin çekirdekleri ve çekirdekçikleri, nükleer membranın periferinde kromatin kondensasyonu nedeniyle düzensiz sınırlar gösterir. Bazal ve suprabazal tabakalardaki mitotik figür sayısı artar. Sitoplazmadaki değişiklikler KİN II'de KİN I'den daha belirgindir ve eozinofili, bazofili, diskeratoz ve berrak hücre özellikleri izlenebilir. Akantoliz olabilir ve pigmentasyonda artışa sık rastlanır. KİN II lezyonları, KİN IIa ve KİN IIb olarak ikiye ayrılır. KİN IIa'da mikroskopik olarak epidermisin alt tabakasının üçte ikisini tutan atipik keratinosit proliferasyonu ve buna eşlik eden epidermisin anormal kornifikasyonu mevcuttur. Bu bulgulara eşlik eden belirgin akantoz ve adneksiyal yapıların tutulumu gibi diğer anormallikler yoktur. Eğer adneksiyal epitelyal yapılarda atipik keratinositler varsa ve bu atipik keratinosit epidermisten papiller dermise doğru tomurcuklanmışsa bu lezyon KİN IIb olarak sınıflandırılır. Hiperkeratoz, parakeratoz ve akantozis derecesi genelde KİN IIa'da görüldenden daha fazladır. Klinik olarak , KİN IIb lezyonları KİN IIa lezyonlarından genelde daha endüre, hiperkeratotik, ve eritematözdür. Bunlar hiperplastik AK analoğu olarak atfedilmektedir ve bu lezyonların neoplastik sürecin dermis tutulmadan önceki evresi olduğu ileri sürülmektedir. Dudak ve konjonktivadaki lezyonların metastatik potansiyeli deriye nazaran daha fazla olduğu için buradaki tüm KİN lezyonları KİN IIb olarak sınıflandırılmaktadır.

KİN III, epidermise sınırlı olan atipik keratinosit proliferasyonunun en ileri formudur. Histolojik incelemede adneksiyal yapıları da içeren, epidermisi tam kat tutan atipik keratinosit proliferasyonu saptanır. Akantoz çoğunlukla düzensizdir ve papillomatöz, hiperkeratoz, parakeratoz ve granüler tabaka kaybı karakteristiktir. Kıl folikülü, infundibulum epiteli ve akrosiringiyumlar her zaman tutulur. Hücreler çift çekirdek, belirgin diskeratoz ve mitotik figür sayısında artışla birlikte çarpıcı bir atipi gösterebilirler. Akantoliz eşlik edebilir. KİN III lezyonları günümüzde SHK in situ veya Bowen hastalığı olarak adlandırılmaktadır (17,20).

2.1.9. Tedavi

Güneşten korunma AK tedavisinde ilk basamağı oluşturmaktadır. Tedavi yöntemlerini

cerrahi tedavi ve medikal tedavi olarak iki gruba ayırabiliriz. Cerrahi tedavi yöntemleri içerisinde kriyoterapi, elektrokoterizasyon, küretaj, CO2 lazer tedavisi, medikal yöntemler içerisinde imikimod, diklofenak sodyum, 5-florourasil, tretinoin, tazarotene, topikal kolşisin, kimyasal peeling sayılabilir. Fotodinamik tedavi uygulanabilecek diğer tedavi alternatifidir.

Tedavi seçiminde lezyonların lokalizasyonu, hastanın yaşı, eşlik eden hastalıklar, hastalığın şiddeti, daha önce uygulanan tedavi seçenekleri ve hasta uyumu önem taşımaktadır

a. Cerrahi tedavi:

Kriyoterapi:

Kriyoterapi sık kullanılan ve fiziksel tahribe dayanan bir tedavi metodudur. Kriyoterapide en sık kullanılan kriyojen, likid nitrojen (-195.8°C) olup uygulandığında tedavi edilen alanın ısısı yaklaşık -50°C 'ye düşer ve böylece AK'deki atipik keratinositler tahrip olur. Kriyoterapi temas yoluyla ya da sprey şeklinde uygulanabilir (1). Tek lezyonlarda donma/çözünme(erime) döngüsü kullanılmakla birlikte, yaygın aktinik keratozlarda ek olarak kriyopeeling de önerilmektedir (18,42). Kriyoterapi tedavinin sıklığı, süresi, yoğunluğu ve tedavi bölgesindeki ısı derecesinin kesin biçimde spesifik edilmesi gibi faktörler açısından mutlak bir standardizasyona sahip değildir. Tedaviden alınacak sonuç hekimin deneyimine bağlı olacaktır. Kriyoterapi atipik hücrelerin yanı sıra tipik hücreleri de birbirinden ayırarak tahrip eden ve ayrıca epidermisin de dermisten ayrılmasına neden olan non-spesifik bir tekniktir. Tedavi esnasında veya sonrasında ağrı, kızarıklık, ödem ve kabarcıklar oluşabilir. Hipopigmentasyon, hiperpigmentasyon ve nadiren de nedbe oluşumu gözlenen diğer olumsuz etkileridir. Kriyoterapi AK lezyon sayısı sınırlı (15'den az) olduğunda ideal bir tedavi yöntemidir.

Kriyoterapi uygulanımı sonrasında AK kür oranının %98.8 olduğu bildirilmiştir (1,42-44).

Tek başına veya elektrokoter ile küretaj:

Aktinik keratoz tedavisinde sık kullanılan bir diğer tedavi metodudur. Epidermisin halka küreti ya da kesici kaşık kullanılarak mekanik biçimde çıkarılmasıdır. Küretaj elektrokoter ile kombine edilebilir. Küretajda genellikle lokal anestezi kullanılması gerekir. Elektrokoter ile küretaj kanamayı kontrol altına alabilir. Hastalar lokal anestezi uygulamanından rahatsız olabilir ve tedavi edilen alanın iyileşmesi haftalar sürebilir. Hastalara tedavinin uygulandığı bölgenin temiz tutulması ve topikal antibiyotik uygulanması önerilmelidir. Küretaj birkaç adet aktinik keratoz lezyonu olanlar için idealdir. Bunun yanı sıra belirgin hiperkeratotik değişikliklerin

varlığında, biyopsi sonrasında kalan lezyonun tedavisinde faydalıdır. Potansiyel yan etkileri enfeksiyon, skar oluşumu ve dispigmentasyondur (1, 42-44).

Cerrahi eksizyon :

Eksizyon AK'yi, SHK'dan ayırt edebilmek amacıyla doku örneğinin histopatolojik incelenmesinin yapılması gerektiğinde seçilir. Özellikle tedaviye dirençli tekrarlayan lezyon varlığında cerrahi eksizyon tercih edilmelidir (27).

Yüzeysel eksizyon ile elde edilen örnek histopatolojik tanı için de kullanılabilir ve böylece lezyonun tam olarak çıkarılıp çıkarılmadığı da değerlendirilebilir.

Lazer tedavisi:

Tek lezyonlarda karbondioksit veya erbiyum YAG gibi ablatif lazer sistemlerinin kullanılması endikedir. Fakat lezyon sayısı çoksa hızlı modlu lazer peelinginin yapılması önerilir. Lazer tedavisinin olası istenmeyen etkileri kısa süreli ağrı, lokal inflamasyon, pigment değişiklikleri ve nedbe oluşumudur (27,42).

Fotodinamik tedavi:

Fotodinamik tedavi (FDT), epidermal ve dermal deri tümör hücrelerinin oksijen varlığında fotosensitize edici bir madde ve ışık uygulanarak selektif biçimde tahrip edilmesi esasına dayanır. Tümör hücreleri metabolizması artışına bağlı olarak fotosensitize edici maddeleri veya bunların öncüllerini daha yüksek miktarda biriktirirler. Spektrumun kırmızı tarafında kalan ışık emisyonu yapan diyotlar (LED=light emitting diodes) veya boya lazeri gibi yüksek enerjili görünür ışığa maruz kalındığında reaktif oksijen türevleri meydana gelir. Bu oksijen türevleri karbon çift bağlarını tahrip eder ve tümör hücrelerinin yıkımını başlatır. En sık kullanılan fotosensitize edici maddeler protoporfirin IX öncülleri 5 aminolevulic asit (ALA) ve yeni geliştirilmiş lipofilik metil-5-amino-4-okso-pentanoat (MAOP) gibi türevlerdir. Klinik veriler MAOP-FDT ile tek uygulama sonrasında %70-78, bir hafta sonra yapılan ikinci uygulama sonrasında ise %90 tam iyileşme olduğunu göstermektedir. (27,42,43,45).

b. Medikal tedavi

Güneşten korunma:

Aktinik keratoz oluşumunda en önemli etken güneş ışınlarının etkisi olduğundan tedavide güneş koruyucular birinci basamaktır. Güneşten koruyucu şapka ve giysiler veya güneşten koruyucu kremler kullanılabilir (1,18,44). Güneş koruyucuların UV aracılı p53 mutasyonlarını

ve güneşin immunsupresif etkilerini azalttığı gösterilmiş. Ancak bu etkisinin güneşten korunma faktörü (SPF) ile ilişkili olmadığı, daha çok immun koruma faktörü ve UVA koruma faktörü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (27).

Güneş koruyucuların nemlendirici ve fotoprotektif etkileri vardır. Yapılan bir çalışmada yüksek koruma faktörlü güneş koruyucunun iki yıl süreyle günde bir kez uygulanması ile AK sayısının azaldığı saptanmış (18).

5-Fluorourasil (5-FU):

5-Fluorourasil (5-FU) DNA sentezi esnasında primidin nükleotidlerinin sentezini inhibe eden bir primidin analogudur. %0,5, %1, %2, %5 'lik jel veya krem gibi değişik formları olan 5-FU timidil sentetazı inhibe ederek DNA ve RNA sentezini engellemektedir. 5-FU'in , 2-4 hafta süreyle lezyonel bölgelere günde 2 kez uygulanması önerilir (9,44). 5-FU sıklıkla deride inflamasyon, eritem, kuruluk, kaşınma, yanma, ağrı ve bazı vakalarda erozyon ve ülserasyon oluşumuna neden olmaktadır. İstenmeyen reaksiyon aktinik hasarın yoğunluğu ile ilişkilidir (1).

Retinoidler:

Sistemik olarak önerilmekle birlikte topikal uygulanımı da kullanılmaktadır. Sistemik etretinat veya onun biyolojik olarak aktif metaboliti asitretin ile tedavi edilen AK'li olguların lezyonlarının sayılarında belirgin azalma ve iyileşme olduğu görülmüştür (46). Organ transplantasyonu yapılan hastalarda oral retinoid tedavisi ile SHK insidansının azaldığı bildirilmiştir. Retinoidler AK'de displaziye azaltarak ve güneş hasarına maruz kalan deride yeni kollojen yapımını uyarak etkili olmaktadır. (27). Topikal uygulanan retinaldehidin AK iyileşmesinde sınırlı oranda proflaktik etkisinin olduğu ve zemindeki neoplastik seyri etkilemediği tespit edilmiştir (46). Değişik konsantrasyondaki adapelen ile yapılan bir çalışmada AK lezyonlarında orta derecede düzelme sağlanırken, tretinoin krem ile AK lezyonlarının sayı ve boyutlarında belirgin şekilde gerileme olduğu bildirilmiştir (27).

Diklofenak sodyum:

Diklofenak sodyum, non-steroidal antiinflamatuvar bir ilaçtır. Diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi araşidonik asit metabolizmasında COX-1, COX-2 ve prostoglandin oluşumunu özellikle de COX-2'yi COX-1'e göre selektif olarak 3 kat daha fazla bloke eder (4-6,19). Tümör ve prekanseröz lezyonların gelişimi kısmen yeni kan damar oluşumuna bağlıdır. Yapılan araştırmalarda deri tümörleri dahil olmak üzere epitelyal malign tümörlerin patogenezinde COX-2 proliferasyonunun indüklenmesinin, neoanjiogenezin artmasının ve apoptozun inhibe

olmasının karsinogenez oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir (5,6). Diklofenak sodyumun apoptozu indükleyerek, hücre proliferasyonunu azaltarak ve anjiogenezi inhibe ederek AK'da etkili olduğu bildirilmiştir. Bu etkisini COX-2 inhibisyonu yoluyla ya da ondan bağımsız olarak gösterebilir. Diklofenak sodyumun bir diğer etkisi nükleer hormon reseptörleri, peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR) yoluyla hücre proliferasyonunu azaltmasıdır. PPAR, lipid metabolizması, hücre diferansiyasyonu ve apoptoz gibi çeşitli hücre fonksiyonlarında önemli rol oynarken, PPAR- γ 'nın kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği bilinmektedir. Diklofenak sodyumun diğer NSAİ'lere nazaran PPAR- γ 'ya affinitesi daha fazla olup PPAR- γ 'yı aktive ettiği gösterilmiştir (19). Diklofenak sodyumun diğer etkileri arasında lökosit fonksiyonlarını etkileyerek kemotaksisi, süperoksiti ve proteaz üretimini azaltması yer almaktadır (4). NSAİ'nin Substance P ve Prostaglandin E₂'yi bloke ederek anjiogenezisi inhibe ettiği belirtilmektedir (5). Diklofenak sodyumun topikal olarak kullanılması bu maddenin oral kullanımı ile ortaya çıkabilecek yan etkilerden sakınılmasını sağlar (4).

Hyaluronik asitin bu kombinasyonda önemi tam olarak aydınlatılamamıştır. Diklofenak'ın epidermiste kalış süresini arttırarak biyoyararlanımını yeterli hale getirmektedir (4,6,47). Hyaluronik asit (hyaluronan) endojen özellikli, yüksek moleküler ağırlığa sahip glikandır (4). Hyaluronik asitin lezyonel bölgelere etkin madde alınımını artırıcı özelliği olduğu bu bölgelerdeki proteinlere/ reseptörlere bağlanma özelliği nedeniyle bu bölgelere etkin maddenin taşınmasını sağladığı ve bağ dokusunda koruyucu, yapı stabilize edici, şok-absorbe edici görevinin olduğu belirtilmektedir (4). Hyaluronik asit derinin epidermal tabakasında diklofenak sodyumun kontrollü salınımını sağlar.

Tümör ve prekanseröz lezyonların gelişimi kısmen yeni kan damarları oluşumuna bağlıdır. Hyaluronik asit + diklofenak kombinasyonunun angiostatik etki dışında, önceden başlamış olan neovaskülarizasyonu da geriletmediği açık olarak görülmüştür (5,6). Ayrıca granüloamatöz doku angiogenenezisi ve tümör gelişiminin inhibisyonunu sağlamaktadır (6). Bu kombinasyon vasküler regresyonu indükler (4).

Topikal Kolşisin:

Kolşisin alkaloid bitki ekstresidir ve ilk defa 1793' de gut tedavisinde kullanılmıştır. Kolşisin, hücrede mikrotübül formasyonunu inhibe ederek etkisini gösterir ve bu etkisiyle mitoz durur, lökositlerin fagositozu ve kemotaksisi azalır. Diğer etkileri ise, sıklık adenoazin monofosfat

ve PG E üretimini artırarak beyaz küre fonksiyonlarını suprese etmesi, kollojenaz üretimini arttırması, kollojen, IL-1, immunglobülin, histamin ve yüzey antijenlerinin üretimini, salınımını azaltmasıdır.Yapılan çeşitli çalışmalarda, AK'li hastalarda %0,5 ve %1 konsantrasyonundaki kolşisin kremin günde 2 kez uygulanımı ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (47).

İmikumod (Aldara, R-837, S-26308):

İmikumod, heterosiklik amin yapısında imidazokinolin grubuna ait bir maddedir (11). Berrak, kokusuz, solid ve sentetik bir moleküldür, R-837 ve S-26308 olarak da bilinmektedir (8,12,48-51).

İmikumod hem doğal immunitiyi hem de akkiz immun cevabı arttırarak antiviral, antitümör ve immunregülatör etki göstermektedir (7,9-11,14,25,29,41,48,52-53). İmikumod IFN- α , Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), IL-1-6-8-12, makrofaj inflamatuvar protein (MIP) -1 α , ve MIP-1 β , makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1) salınımını uyarır (14,48,54-56).

İmikumodun doğal bağışıklık sistemini stimüle etmesi spesifik sitokinlerin sentez ve salınımını arttırmasına bağlıdır. Hayvan ve insan çalışmalarında, doğal öldürücü (NK) hücreleri aktive ederek, makrofajların sitokin ve nitrik oksit üretimini uyararak, B lenfosit proliferasyon ve farklılaşmasını uyararak doğal immun yanıtı arttırdığı gösterilmiştir.

İmikumod, TLR-7 aracılığı ile doğal immun yanıtı aktive eder (54). TLR'ler antijen presente eden hücrelerin yüzeyinde eksprese edilir ve başlangıçta patojenlerin tanınmasını sağlarlar. Bunlara patojenleri tanıyan reseptörler adı da verilir ve hücre yüzeyinde oldukları için TLR olarak isimlendirilir. İnsanda bulunan bu reseptörler TLR-1'den TLR-10'a kadar tanımlanır. TLR-7 imikumodun tanınmasında temel reseptördür ve bunun aktivasyonu ile monosit, makrofaj ve dentritik hücrelerden sitokinlerin (IFN- α , TNF- α , IL-12) hızlı sentez ve salınımı uyarılır (11,52,54,57-59). İmikumod, antijen presente eden dentritik hücrelerin yüzeyindeki TLR-7'ye bağlanarak antiviral ve antitümör etkisini gösterir. TLR-7'ye bağlanan imikumod CD40,-80,-86 gibi kostimülatör molekülleri kullanarak matür dentritik hücrelerden T hücrelerine sinyalizasyonu aktive eder (54).

Akkiz immun sistem hem humoral hem de hücrel immun sistemi içermektedir. İmikumod IFN- α ve diğer sitokinlerin indüksiyonu ile immun sistemi, IFN- α , IFN- γ ve IL-12 indüksiyonu ile kazanılmış immunitenin hücrel yolunu uyarmaktadır (11,57). İmikumod, IFN- α aktivasyonu ile indirekt yolla hücrel immunitiyi arttırır. IFN- α ; CD4 T lenfositlerinin

yüzeyindeki IL-12 β 2 reseptör artışıyla IL-12'ye yanıtı güçlendirir. IL-12, T hücrelerinin Th-1 sitokini olan IFN- γ üretimini sağlar. IFN- γ 'nın salınımı ile sitotoksik T hücreleri aracılığı ile antiviral ve antitümör etki ortaya çıkar. Bu sitotoksik hücreler virüsle enfekte hücreleri ve tümörleri öldürebilir, uzun süreli hafıza hücreleri olduğu için gelecekte aynı ajanlarla karşılaşıldığında da korunmada önemli rol oynarlar (11,54). Th-1 inflamatuvar yanıt, mikrobiyal enfeksiyonların kontrolünde ve tümör immun yanıtında önemlidir (53,54,60). İmikimodun miyeloid dentritik hücre ve plazmasitoid dentritik hücrelerini IL-12 ve IFN- α üretimi için uyardığı gösterilmiştir (54).

İmikimod IFN- α ve IL-12 salınımını stimüle ederek Th-2 sitokinlerinden IL-4 ve IL-5'in yapımını da inhibe ederek akkiz immunitenin humoral yolunun bir bölümünü inhibe eder. Bu etkisi; imikimodun Th-1 cevabında artış, Th-2 cevabında azalma gerektiren, atopik dermatitte yararlı olabileceğini düşündürmektedir (14,52). İmikimod sitokin üretimini uyarır ve T hücrelerine antijen sunumunu arttırarak bu hücrelerin lenf bezlerine migrasyonunu arttırır (11,14,54).

Oral imikimodun MBT-2 mesane hücreli Ca, FCB mesane karsinoma, B16-F10 melonama, RİF-1 sarkom, akciğer karsinoma, MC-26 kolon karsinom hücrelerinin transplante edildiği farelerdeki tümör hacmini azalttığı gösterilmiştir. İmikimodun IFN- α seviyesini arttırma etkisi ve TNF- α seviyesini azaltarak gösterdiği antitümör etkileri bu sitokine karşı antiserum uygulanarak yok edilmiş ve bu bulgulara dayanarak, imikimodun antitümör aktivitesinin doğal immunité üzerindeki etkileri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat imikimodun tümör hücrelerine uzun süreli etkisi kazanılmış immünite ile ilişkilidir ve imikimodun tümör antijen arttırma yeteneği antijen sunum çalışmalarında görülmüştür (11,14).

İmikimodun en sık görülen yan etkileri uygulama alanında ortaya çıkan lokal eritem ve irritasyon olup genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmez. Aralıklı günlerde kullanım ile bu yan etkiler ortadan kaldırılabilir (7,9,54). Diğer yan etkiler kaşıntı, yanma, hassasiyet, ülserasyon, kabuklanma, ödem, endürasyon, lokal inflamasyon, punktat skarlar, hipopigmentasyondur ve bu belirtiler genellikle hafiftir. İlacın kullanılmadığı günlerde irritan etkiyi azaltmak için topikal kortikosteroid kullanımı tartışmalıdır. İlacın nadiren de olsa baş ağrısı, miyalji, diyare ve grip benzeri gibi sistemik semptomlara neden olabileceği bildirilmiştir. Gebelikte kullanım açısından B kategorisinde yer almaktadır (7,15,54,58,61,62).

İmikimod, anogenital verrüler ve aktinik keratoz için FDA onayı olsa da endikasyon

alanı dışında bir çok hastalıkta (verrüler, molloskum contagiozum, BHK, SHK, Bowen hastalığı, aktinik keilitis, paget hastalığı, stuko keratozu, mibellinin porokeratozu, keloid, lentigo maligna, mikozis fungoides, infantil hemanjiyom) denenmiştir (7,8,14-16,53,54,57-61,63-69).

2.1.10. Prognoz

Aktinik keratoz SHK'nın potansiyel prekürsör lezyonu olarak dikkate alınmalıdır. AK'nin SHK'ya dönüşümü yılda %0,025-16 oranında değişmektedir. SHK'lı olguların %97'sinin histolojik olarak AK ile ilişkili olduğu bildirilmiş, AK'lu olguların 5 yıllık takibinde 10'dan fazla AK lezyonu olanların %14'ünde SHK değişikliklerinin olduğu gözlenmiştir (19,21,31). Klinik olarak hiperkeratotik AK'u olan hastaların histopatolojik incelemesinde %36 oranında invazif SHK bulguları elde edilmiştir (27). AK'nin varlığı BHK ve daha az oranda melanomaya yatkın olan yüksek riskli grupları da kapsadığı için klinik olarak önemli lezyonlardır. Beş yıl süreyle izlenen AK'lu hastalarda genel popülasyonla karşılaştırıldığında SHK ve BHK insidansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (1,18,19,31).

Aktinik keratoz malign transformasyonunun yanında spontan iyileşebilen bir hastalıktır ve uzun süreli güneşten koruyucu krem kullanımı ile lezyonlarda belirgin azalma saptanmıştır (18,31).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalına Mart 2005 ile Mayıs 2007 tarihleri arasında başvuran, klinik ve histopatolojik olarak AK tanısı almış, yaşları 38 ile 83 arasında değişen 20 hasta dahil edildi

Çalışmamız için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan yazılı onay alındı (2005/049).

3.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1- Olguların 18 yaşından büyük olmasına,
- 2- Klinik ve histopatolojik olarak AK tanısı almış olmasına
- 3- Cinsiyet ayırımının gözetilmemesine,
- 4- Olguların son 4 ay içinde sistemik ya da topikal olarak AK için tedavi almamış olmasına,
- 5- Bilinen bir malign hastalığının olmamasına,
- 6- Bilinen immunsupresif tedavi almamış olmasına
- 8- Hastanın çalışmaya gönüllü olarak katılmak istemesine dikkat edildi.

3.3. Çalışma Protokolü ve Yöntem:

1- Poliklinikte dermatolojik muayene sonucunda AK ön tanısı alan hastaların tanıları patoloji bölümünce histopatolojik olarak doğrulandı. Tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, lezyon lokalizasyonu ve sayısı, hastalık süresi, sistemik hastalıklarla birlikteliği, sistemik veya lokal ilaç kullanıp kullanmadığı, UVR'nuna maruz kalıp kalmadığı kaydedilerek deri tipi belirlendi ve fotodökümantasyonu yapıldı. Hastaların deri tipleri Fitzpatrick deri tipi sınıflamasına göre belirlendi (1).

2- Hastalara randomize olarak topikal imikimod ya da topikal diklofenak sodyum tedavisi başlandı.

3- Tüm hastalara tedavi esnasında meydana gelebilecek hafif veya şiddetli eritem, deskuamasyon, kserozis, kurut, ödem, erozyon ve ülserasyon gibi yan etkiler anlatılarak onam formu imzalatıldı.

4- Topikal diklofenak sodyum tedavisi başlanan hastalara ilacı günde iki kez lezyonel bölgelere

kullanmaları önerildi.

5- Topikal imikimod tedavisi başlanan hastalara ise tedaviyi günaşırı (haftada 3 kez) kullanmaları, uygulama sonrasında ilacı lezyon üzerinde 8 saat beklettikten sonra yıkamaları önerildi.

6- Her iki grupta da hastalar için tedavi süresi 8 hafta olarak belirlendi. Hastalar ayda 1 kez kontrole  a ırılarak yan etki ve tedaviye yanıt açısından değerlendirildi. Tedavi bitiminde hastalardan histopatolojik kontrol amacı ile 3mm'lik pan  ile doku  rne i alındı

7- Tedavi etkinliği değerlendirilirken lezyon sayısındaki azalma ve histopatolojik incelemede saptanan değişiklik göz önünde bulunduruldu.

8- Tedavi  ncesi ve sonunda elde edilen doku örnekleri yanıl ı payını azaltmak için aynı anda ve aynı patolog tarafından K N sınıflaması ile değerlendirildi.

K N sınıflaması ;

Grade I: Epidermisin alt 1/3'undeki keratinositlerde fokal atipi,

Grade IIa: Epidermisin alt 2/3'undeki keratinositlerde fokal atipi; akrotrişyaların korunması ile birlikte birbirini izleyen ortokeratoz ve parakeratoz,

Grade IIb: Epidermisin alt 2/3'undeki keratinositlerde fokal atipi; IIa'dan daha fazla fokal hiperkeratoz akantolizis, adneksiyal yapıların tutulumu gibi ek bulguların varlığı, çıkıntılı akantozis ve üst papiller dermise doğru keratinosit tomurcuklanması,

Grade III: Epidemisi tam kat yaygın bir şekilde tutan diffüz atipik keratinosit proliferasyonu, parakeratoz, akantoz, papilomatoz, adneksiyal yapılarda tutulum (20).

3.4. İstatistiksel Değerlendirme:

 mikimod ve diklofenak sodyum tedavisi kullanan grubun tüm demografik verileri (kategorik ve sayısal) SPSS for Windows 15.0 (standart version) programı kullanılarak değerlendirildi.

Gruplardaki hastaların yaşları arasındaki fark Student t testi ile, cinsiyet ve deri tipi arasındaki fark Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

 mikimod ve diklofenak kullanan grupların iki ilaç için ayrı ayrı toplam lezyon sayısı tedavi öncesi ile tedavinin 1. ayı, tedavinin 1. ayı ve tedavinin 2. ayı ve tedavi öncesi ile tedavinin 2. ayı karşılaştırılması Wilcoxon t testi, tedavinin 1. ve 2. ayındaki toplam lezyon sayısı karşılaştırması student t testi ile değerlendirildi. Grupların iki ilaç için ayrı ayrı etkinliğini değerlendirmek için

tedavi öncesi ile tedavi sonrası histopatolojik incelemelerin karşılaştırılması Wilcoxon t testi ile yapıldı. Gruplar arasındaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik incelemenin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamıza klinik ve histopatolojik olarak AK tanısı konulan 20 hasta dahil edildi.

İmikimod tedavisi kullanan hastaların 6'sı kadın (%60), 4'ü erkek (%40) olup yaşları 38-83 arasında değişmekteydi, yaş ortalaması 56.70 ± 14.74 olarak hesaplandı (Tablo 1).

Diklofenak sodyum tedavisi kullanan hastaların 6'sı kadın (%60), 4'ü erkek (%40) olup yaşları 46-78 arasında değişmekteydi yaş ortalaması 58.60 ± 10.70 olarak belirlendi (Tablo 1).

İmikimod tedavisi kullanan grubun ve Diklofenak sodyum tedavisi kullanan grubun yaşları ve cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.745$, $p=1.00$) (Tablo 1).

Deri tipi açısından değerlendirildiğinde her 2 grupta da 3 hasta deri tipi II (%30), 7 olgu deri tipi III (%70) olarak kabul edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=1.00$) (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların genel demografik verileri

Değişken	%5 İmikimod krem (n=10)	Diklofenak sodyum krem (n=10)	p değeri
Cinsiyet			
Kadın	6(%60)	6(%60)	1.00
Erkek	4(%40)	4(%40)	
Yaş (yıl)			
Ortalama	$56.70 \pm 14,74$	58.60 ± 10.70	0.745
Arahk	38-83	46-78	
Deri tipi			
II	3(%30)	3(%30)	1.00
III	7(%70)	7(%70)	

İmikumod tedavisi kullanan grupta tedavi öncesi toplam lezyon sayısı ortalama 4.50 ± 2.63 adet iken diklofenak sodyum tedavisi kullanan grupta toplam lezyon sayısı ortalama 8.30 ± 6.41 adet idi. İki grup arasında tedavi öncesi toplam lezyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.100$) (Tablo-2).

İmikumod tedavisi kullanan grubun tedavi öncesi toplam lezyon sayısı (4.50 ± 2.63) ile tedavinin 1. ayındaki toplam lezyon sayısı (4.30 ± 2.11) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.943$). İmikumod tedavisi kullanan grubun tedavi öncesi toplam lezyon sayısı (4.50 ± 2.63) ile tedavinin 2. ayındaki toplam lezyon sayısı (1.80 ± 1.22) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.025$). İmikumod tedavisi kullanan grubun tedavinin 1. ayı toplam lezyon sayısı 4.30 ± 2.11 ile tedavinin 2. ayındaki toplam lezyon sayısı 1.80 ± 1.22 karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (0.008) (Tablo-2) (Resim 1-2) .

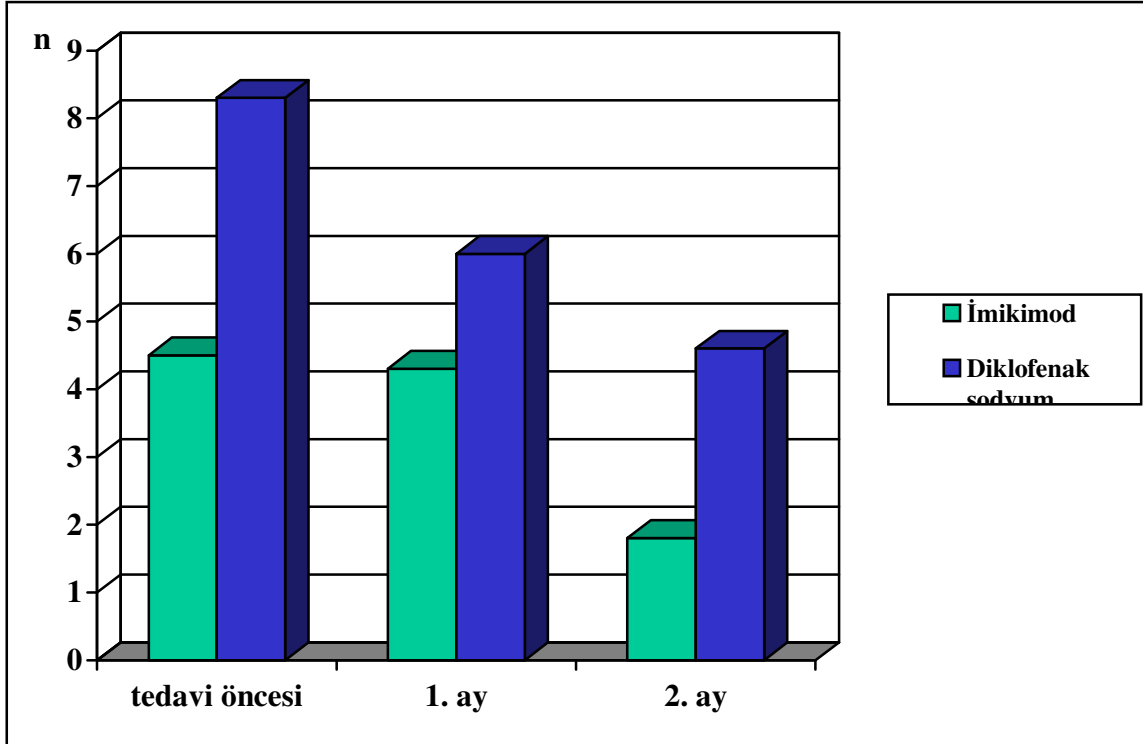
Diklofenak sodyum tedavisi kullanan grubun tedavi öncesi toplam lezyon sayısı (8.30 ± 6.41) ile tedavinin 1. ayındaki toplam lezyon sayısı (6.0 ± 6.39) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0.018$). Diklofenak tedavisi kullanan grubun tedavi öncesi toplam lezyon sayısı (8.30 ± 6.41) ile tedavinin 2. ayındaki toplam lezyon sayısı (4.60 ± 6.88) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0.005$). Diklofenak tedavisi kullanan grubun tedavinin 1. ayı toplam lezyon sayısı 6.0 ± 6.39 ile tedavinin 2. ayındaki toplam lezyon sayısı 4.60 ± 6.88 karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (0.006) (Resim 3-4).

Tedavinin 1. ayında; imikumod tedavisi kullanan hastaların toplam lezyon sayısı 4.30 ± 2.11 iken, Diklofenak tedavisi kullanan hastaların 6.0 ± 6.39 idi. Tedavinin 1. ayında toplam lezyon açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.435$)

Tedavinin 2. ayında; imikumod tedavisi kullanan hastaların toplam lezyon sayısı 1.80 ± 1.22 (median 1.50) iken, Diklofenak tedavisi kullanan hastaların 4.60 ± 6.88 (median 3.00) idi. Tedavinin 2. ayında toplam lezyon açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.222$). (Tablo-2).

Tablo 2. İmikimod ve Diklofenak uygulanan grupların tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 2. ayı toplam lezyon sayıları

	İMİKİMOD GRUBU	DİKLOFENAK GRUBU	P
Tedavi öncesi	4.50±2.63	8.30±6.41	0.100
Tedavinin 1. ayı	4.30±2.11	6.00±6.39	0.435
Tedavinin 2. ayı	1.80±1.22	4.60±6.88	0.222



n= hasta sayısı

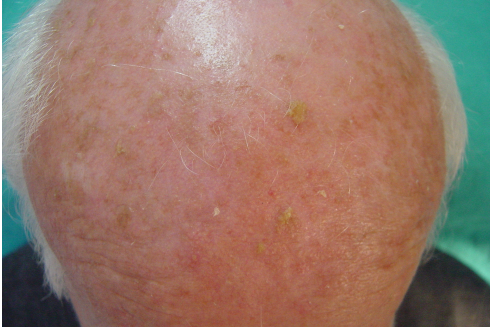
Şekil 1. İmikimod ve Diklofenak uygulanan grupların tedavi öncesi, tedavinin 1. ve 2. ayı toplam lezyon sayıları



Resim 1: Olgunun imikimod tedavisinden önceki görünümü



Resim 2: Olgunun imikimod tedavisinden sonraki görünümü



Resim 3: Olgunun diklofenak tedavisinden önceki görünümü



Resim 4: Olgunun diklofenak tedavisinden sonraki görünümü

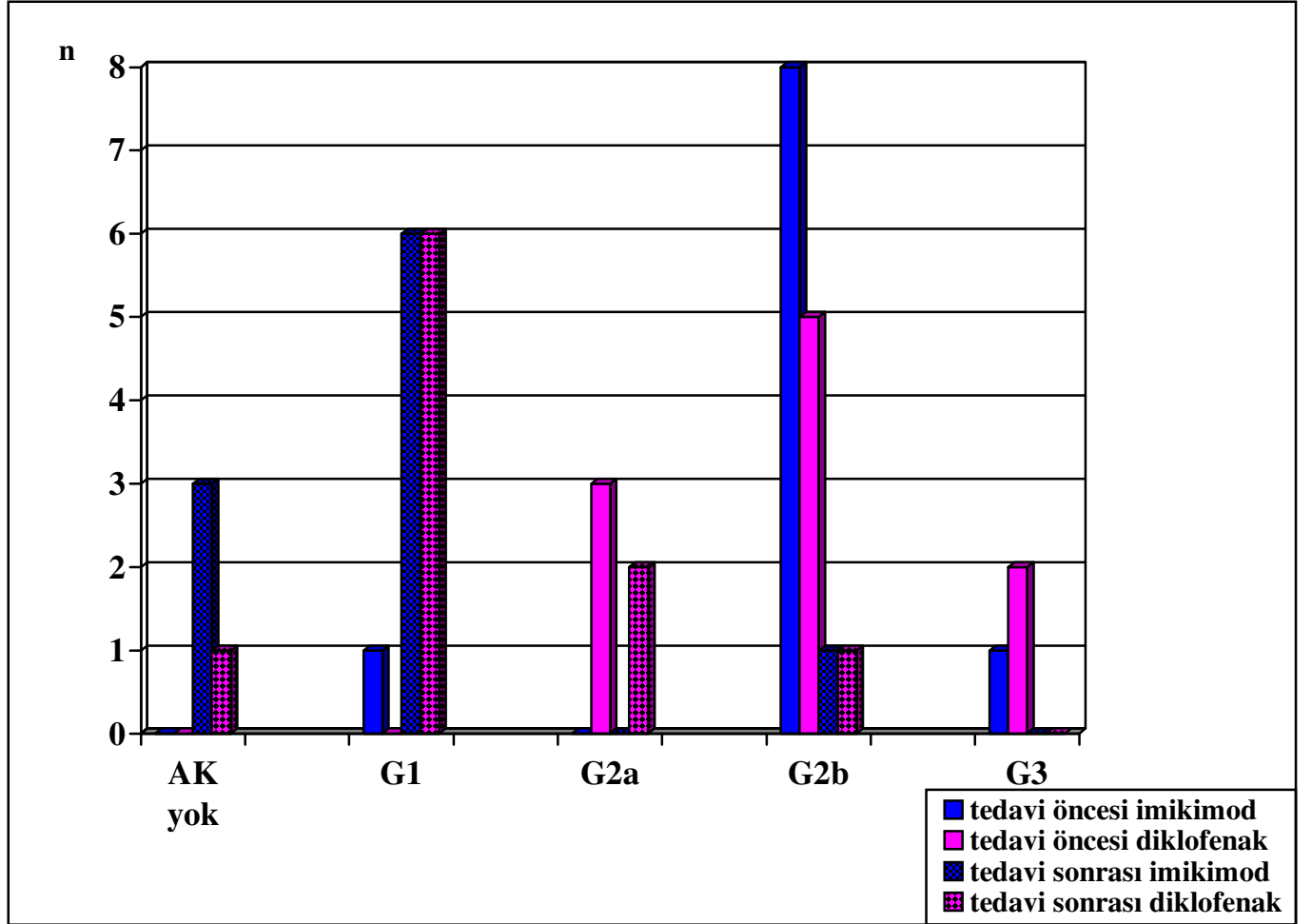
İmikumod tedavisi kullanan grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik incelemesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0.004$). İmikumod tedavisinin 2. ayında, tedavi öncesine oranla histopatolojik düzelme saptandı (Tablo 3, Şekil 2, Resim 5-6).

Diklofenak sodyum tedavisi kullanan grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik incelemesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0.008$). Diklofenak tedavisinin 2. ayında, tedavi öncesine oranla histopatolojik düzelme mevcuttu (Tablo 3, Şekil 2, Resim 7-8).

Histopatolojik inceleme açısından 2 grup karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve tedavi sonrasında aralarında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.789$, $p=0.198$). Her 2 grupta da tedavi sonrasında histopatolojik düzelme saptandı. İmikumod tedavisi kullanan grupta tedavi sonrasında 3 (%30) hastada, diklofenak sodyum tedavisi kullanan grupta ise 1 (%10) hastada AK bulgusuna rastlanmadı. (Tablo-3).

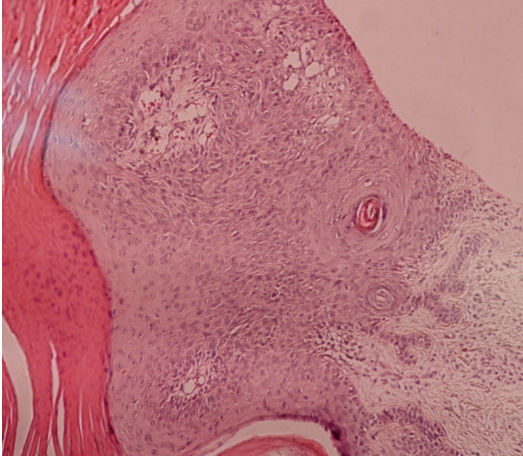
Tablo 3. İmikumod ve Diklofenak uygulanan grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik değerlendirmesi

Histopatolojik derecelendirme	İmikumod		Diklofenak	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
	Sayı %	Sayı %	Sayı %	Sayı %
AK bulgusu yok	0 (%0)	3(%30)	0(%0)	1(%10)
Grade 1	1 (%10)	6(%60)	0(%0)	6(%60)
Grade 2a	0 (%0)	0(%0)	3(%30)	2(%20)
Grade 2b	8 (%80)	1(%10)	5(%50)	1(%10)
Grade 3	1 (%10)	0(%10)	2(%20)	0(%0)
Toplam	10(%100)	10(%100)	10(%100)	10(%100)

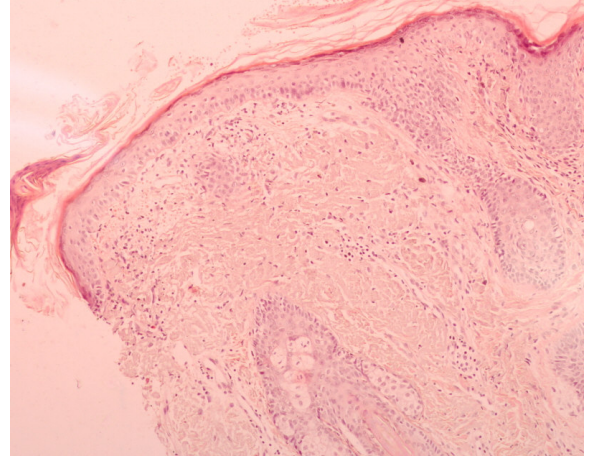


n=hasta sayısı

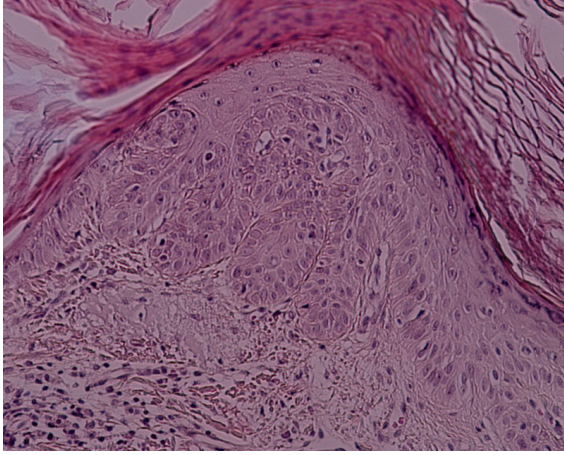
Şekil 2. İmikimod ve Diklofenak uygulanan grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik değerlendirmesi



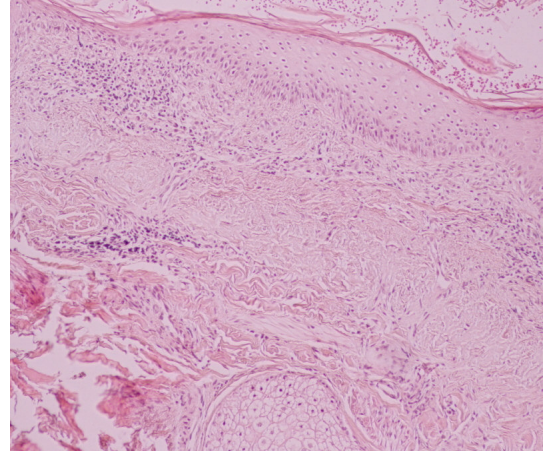
Resim 5: Olgunun imikimod tedavisinden önceki histopatolojik görünümü (H&E X 100)



Resim 6: Olgunun imikimod tedavisinden sonraki histopatolojik görünümü (H&E X 100)



Resim 7: Olgunun diklofenak tedavisinden önceki histopatolojik görünümü (H&E X 100)



Resim 8: Olgunun diklofenak tedavisinden sonraki histopatolojik görünümü (H&E X 100)

En sık gözlenen yan etkiler lokal reaksiyonlar oldu, sistemik yan etki görülmedi. Tedavinin 1. ayında imikimod kullanan hastalarda %90 (9/10), diklofenak sodyum kullanan hastalarda %30 (3/10) yan etki tespit edildi. Tedavinin 2. ayında imikimod kullanan hastalarda %60 oranında (6/10) yan etki görülürken; diklofenak sodyum kullanan hastalarda yan etki görülmedi. İmikimod kullanan 2 hastada şiddetli yan etki nedeniyle tedaviye 1 hafta ara verildi ve reaksiyonu azaltmak amacı ile %0.5'lik eau de borique ile pansuman ve antibiyotikli krem uygulandı. Diklofenak ile tedavi edilen hastalarda şiddetli yan etkiye rastlanmadı. Olgularımızda görülen yan etkiler tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. İmikimod ve Diklofenak tedavisi sonucunda oluşan yan etkiler

Yan etki 1. ay	İmikimod krem	Diklofenak krem	p değeri
	Sayı %	Sayı %	
Eritem	9 (%90)	2 (%20)	0.005
Kabuklanma	3 (%30)	0 (%0)	0.211
Kuruluk/pullanma	5 (%50)	1 (%10)	0.141
Erozyon/Ülserasyon	2 (%20)	0 (%0)	0.474
Ödem	1 (%10)	0 (%0)	1.00
Eksüdasyon	1 (%10)	0 (%0)	1.00
Vezikül	1 (%10)	0 (%0)	1.00
Yan etki 2. ay	Sayı %	Sayı %	p değeri
Eritem	6 (%60)	0 (%0)	0.011
Kabuklanma	0 (%0)	0 (%0)	-
Kuruluk/pullanma	2 (%20)	1 (%10)	1.00
Erozyon/Ülserasyon	0 (%0)	0 (%0)	-
Ödem	0 (%0)	0 (%0)	-
Eksüdasyon	0 (%0)	0 (%0)	-
Vezikül	0 (%0)	0 (%0)	-

TARTIŞMA

Aktinik Keratoz (AK), açık tenli bireylerde, kronik ultraviyole radyasyon (UVR) maruziyeti sonucu ortaya çıkan, displastik keratinositlerin varlığı ile karakterize, oldukça sık karşılaşılan *in situ* deri kanseridir. En sık vücudun güneş gören alanlarında yüz, alın, saçsız bölgeler, burun, kulaklar ve el sırtlarında yerleşir. Lezyonlar soliter, düzensiz, skuamli, pembe/kırmızımsı papül ve plak şeklinde olup genellikle kaşıntılıdır. Lezyon üzerinde ülserasyon ve infiltrasyon varlığı malign değişim habercisi olabilir. Premalign olan bu lezyonların skuamöz hücreli karsinom geliştirme potansiyeli mevcuttur. Bu nedenle son yıllarda malign neoplazm veya intraepitelyal skuamöz hücreli karsinom olarak yeniden tanımlanması için görüşler gündeme gelmiştir (1,2,17,18,20-22).

AK'nin %0.025-16'sı SHK'ya dönüşebilir. Aktinik keratoz olgularında tedavi, lezyonların yerleşim yeri, sayısı, klinik görünümü, hastanın yaşı ve eşlik eden hastalıklara göre seçilmelidir. Tedavi yöntemleri çok yönlü olup topikal salisilik asit, topikal retinoik asik , 5-FU, kolşisin, diklofenak sodyum, imikimod, kriyoterapi, elektrokoterizasyon veya küretaj ve sistemik retinoidi içermektedir (27,42,43).

Bianchi ve arkadaşları baş, yüz ve gövdede lokalize, çok sayıda AK'u bulunan 6 olguya haftanın 5 günü, 8 hafta süre ile %5'lik topikal imikimod tedavisi vermişler, olguların tümünde 4-8 haftada tam iyileşme saptamışlar, tedavinin kesilmesinden sonraki 6-8 haftalık izlemde nüks olmadığını bildirmişlerdir (25).

Persaud ve arkadaşları AK'li 22 hastada, %5'lik imikimod krem ve baz kremin etkinliğini araştırmışlar, çalışmalarında aynı olgunun bir kısım lezyonlarına %5'lik imikimod krem, diğer taraf lezyonlarına baz krem uygulamışlar, çalışmayı tamamlayan 17 hastada imikimod kullanılan tarafta lezyonlarda belirgin azalma saptamışlardır (28).

Stockfleth ve arkadaşları, inatçı ve tekrarlayan AK'li 6 olguya, topikal %5'lik imikimod tedavisini haftanın 3 günü, 6-8 hafta süre ile uygulamışlar, tedavi sonunda tüm lezyonlarda klinik ve histopatolojik düzelme saptamışlardır. Tedavinin kesilmesinden sonraki 2-12 aylık izlemde nüks olmadığını bildirmişlerdir (29).

Lebwohl ve arkadaşları Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da 24 merkezde toplam 436 AK'li olguya, %5'lik imikimod krem ve plasebo tedavisini haftada 2 gün, günde bir kez olacak şekilde randomize başlamışlar, tedaviye 16 hafta süreyle devam etmişler, tam iyileşme oranını imikimod grubunda %45,1, plasebo grubunda %3,2 olarak saptamışlardır. Çalışmada

imikimoda bağılı lokal deri reaksiyonu sık görülmüş, imikimod kullanan hastaların %17.7' sinde, plasebo kullanan hastaların %2.3'ünde şiddetli eritem olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar 16 hafta süreyle haftada iki kez uygulanan %5'lik imikimod kremi, AK'li olgularda etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi seçeneği olabileceğini bildirmişlerdir. İmikimod tedavisi alan ve AK lezyonlarında tam iyileşme görülen olguların çoğunda, çalışma sırasında lezyon sayısında artma görülmüş, lezyon sayısındaki bu artışın, yeni AK lezyonlarının ortaya çıkmasından değil, büyük oranda subklinik lezyonların görürünür olmasından kaynaklandığı bildirilmiştir. (41).

Szeimies ve arkadaşları yüz ve saçsız deri bölgesinde AK'si bulunan 286 olgunun 147'sine %5 imikimod krem, 139'una plasebo krem haftada 3 gün, günde bir kez, 16 hafta uygulanmışlar, tedavi öncesi, tedavinin 1.,2.,4.,8.,12.,16.haftasında ve tedavi sonrası 8. haftada olguları klinik ve histopatolojik olarak değerlendirmişler, tam düzelmenin imikimod grubunda %57,1 plasebo grubunda %2,2 olduğunu saptamışlardır. Çalışmada en sık görülen yan etkilerin eritem, kabuklanma, krutlanma ve erozyon/ülserasyon olduğu gözlenmiştir (70).

Stockfleth ve arkadaşları 36 AK'li olguya tedavi öncesi histopatolojik değerlendirme yaparak hastaların 25'ine imikimod krem, 11'ne plasebo krem, haftada 3 gün, 12 hafta veya lezyonlar tamamen iyileşene dek uygulamışlar, tedavinin 2., 3., 6., 9. ve 12. haftasında klinik değerlendirme, tedavinin bitmesinden sonraki 2. haftada klinik ve histopatolojik değerlendirme yapmışlardır. Araştırmacılar imikimod tedavisi alan 25 hastanın 21'inde tam iyileşme, 2'inde parsiyel iyileşme saptarlarken, plasebo grubundaki 11 hastanın tümünde lezyon sayı ve boyutunda değişiklik izlememişlerdir. İmikimod 1 olgu haricinde tüm hastalarda iyi tolere edilmiştir. Klinik olarak tam iyileşme gözlenen AK lezyonlarında histopatolojik olarak da tam iyileşme saptanmıştır. Tedavi sonrası 1 yıllık izlemde, lezyonlarda nüks oranının %10 olduğu bildirilmiştir (71).

Alomar ve arkadaşları Avrupa'da 20 merkezden toplam 259 AK'li olguya, randomize, çift kör, plasebo kontrollü %5 imikimod krem tedavisini haftada 3 gün, 4 hafta süreyle uygulamışlar, tedavi sonunda lezyonları gerilemeyen hastalara ikinci 4 haftalık kürü vermişler, tam iyileşme oranını imikimod verilen grupta %55 (71/129), plasebo grubunda %2.3 (3/130) olarak saptamışlardır. Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası histopatolojik verileri değerlendirildiğinde klinik olarak tam düzelme saptanan 71 olgunun %92.2'inde, tedavi edilen lokalizasyonda AK bulgusuna rastlanmamıştır. İmikimod tedavisi kullanan hasta grunda lokal deri reaksiyonları plaseboya oranla daha sık görülmüştür. Tedavinin ikinci küründe tedavinin

birinci kürüne göre imikimodun daha iyi tolere edildiği izlenmiştir (21).

Rivers ve arkadaşları 29 AK'li olguya hyaluronik asit + diklofenak kombinasyonu içeren jeli günde iki kez, 33-176 gün süreyle uygulamışlar, tedavinin bitiminden 30 gün sonra hastaların %81'inde, lezyonlarda tam klinik iyileşme, %15'inde ise belirgin klinik iyileşme tespit etmişlerdir. Çalışmada olguların çoğunda ilacın iyi tolere edildiği saptanmıştır (5).

Rivers ve arkadaşları çok merkezli bir başka çalışmalarında 195 olguya hyaluronik asit + diklofenak kombinasyonu ve plasebo tedavisini randomize, günde iki kez, 30-60 gün süreyle uygulamışlar, 30 günlük tedavi sonunda iki grup arasında anlamlı fark bulamamışlar, fakat 60 günlük tedavi sonunda iki grup arasında klinik iyileşmenin anlamlı olduğunu saptamışlardır. Çalışmada tedavinin çok iyi tolere edildiği bildirilmiştir (6).

Wolf ve arkadaşları 96 AK'li olgunun yer aldığı ve plasebo kontrollü çalışmalarında hyaluronik asit + diklofenak kombinasyonunu günde iki kez, 90 gün süreyle uygulamışlar, tedavinin bitiminden 30 gün sonra tam klinik iyileşmenin hyaluronik asit + diklofenak kombinasyonu alan olgularda %50, plasebo grubunda %20 olduğunu bulmuşlardır. Tedavinin etkinliği katılımcı ve doktor görüşleri ile de doğrulanmıştır (3).

Biz çalışmamızda %5'lik imikimod krem tedavisini gün aşırı uyguladık. Tedavinin 1. ayında toplam lezyon sayısında değişiklik saptamazken tedavinin 2. ayında toplam lezyon sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma ve histopatolojik düzelme tespit ettik. Tedavinin 1. ayında lezyon sayısında değişiklik olmamasını, subklinik lezyonların ortaya çıkmasından kaynaklanabileceğini düşündük. Bugüne dek yapılan çalışmaların çoğunda lokal deri reaksiyonları gözlenmiş ve bu yan etkiler immun yanıtların lokal olarak uyarılmasına bağlanmıştır. Biz çalışmamızda imikimod tedavisi kullanan hastalarda tedavinin 2. ayında, tedavinin 1. ayına göre lokal deri reaksiyonlarına daha az rastladık ve tedavinin 2. ayda daha iyi tolere edildiğini saptadık. Bildirilen çalışmalarda imikimod kullanan hastaların %97'den fazlasında eritem ile karşılaşmış olmasına rağmen, olguların çoğu bu bulgunun rahatsızlık hissi vermediğini belirtmişlerdir (41). Biz de çalışmamızda imikimod kullanan hastaların %90'ında eritem bulgusuna rastladık ve olguların çoğunda eritemin rahatsızlık hissi vermediğini saptadık.

Çalışmamızda diklofenak tedavisi kullanan grupta; tedavi öncesi ile tedavinin 1. ayı, tedavi öncesi ile tedavinin 2. ayı, tedavinin 1. ayı ile tedavinin 2. ayı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında klinik düzelmenin anlamlı olduğunu saptadık. Sonuçlarımız diğer çalışmalar

ile uyumluluk gösterdi.Biz de çalışmamızda olgularımızda hyaluronik asit + diklofenak kombinasyonunun iyi tolere edildiğini gördük.

Daha önceki çalışmalarda, AK tedavisinde İmikumod ve Diklofenak krem ayrı ayrı plasebo ile karşılaştırıldığında veya tek başına kullanılıp etkinliği değerlendirildiğinde iyi tolere edildiği ve etkin olduğu gösterilmiş ancak iki ilacın birbiriyle tedavi sonrasında klinik ve histopatolojik etkinliğinin karşılaştırılması yapılmamıştır. Biz çalışmamızda iki ilacın etkinliğini tedavi sonrasında klinik ve histopatolojik olarak değerlendirdik. AK tedavisinde her iki ilacın da tedavi sonrasında hem klinik hem de histopatolojik düzelmede etkin olduğunu gördük. Tedavi sonrasında klinik ve histopatolojik olarak değerlendirildiğinde tedavi etkinliği açısından iki tedavi arasında fark saptamadık.Çalışmamız diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında, biz olgularımızı tedavinin sonunda değerlendirdik.Olgulardaki iyileşme oranı tedaviden sonraki 6. ya da 8. haftada değerlendirilse belki de tam iyileşme oranını daha yüksek tespit edecektik.

Sonuç olarak, AK tedavisinde imikumod ve diklofenak tedavisinin klinik ve histopatolojik düzelmede aynı oranda etkin olduğunu bulduk. Çok merkezli ve daha fazla katılımcıyı kapsayan ve hastaların tedavi sonrasında da takibinin daha uzun süreli olduğu geniş çalışmaların sağlıklı sonuçlar verebileceği inancındayız.

KAYNAKLAR

- 1- Duncan KO, Leffell DJ. Epithelial Precancerous lesions. In: Freedbeg IM. Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB eds, Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6th ed. New York, McGraw - Hill Company, 2003; 719-36.
- 2- Ackerman AB, Mones JM. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. Br J Dermatol 2006; 155: 9-22.
- 3- Wolf JE, Taylor JR. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in treatment of actinic keratoses. Int J Dermatol 2001; 40: 709-13.
- 4- Cortes R. Reassessment of topical diclofenac/hyaluronan gel for actinic keratoses. Int J Dermatol 2002; 41: 371-2
- 5- Rivers JK. An open study to assess the efficiency and safety of topical 3.0 % diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel for the treatment of actinic keratoses. Arch Dermatol 1997; 133: 1239-42.
- 6- Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Careys W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. Br J Dermatol 2002; 146: 94-100.
- 7- Edd DJ. Imiquimod: a potential role in dermatology. Br J Dermatol 2002; 147: 1-6.
- 8- Marini M. Imiquimod 5% cream: a topical immune response modifier. Int J Dermatol 2002; 41: 1-2
- 9- Tutrone WD, Saini R, Caglar S, Weinberg JM, Crespo J. Topical therapy for actinic keratoses, I: 5-Fluorouracil and imiquimod. Cutis 2003; 71: 365-70.
- 10- Flowers F. Imiquimod in the treatment of actinic keratoses and other intraepithelial neoplasms. Int J Dermatol 2002; 41 (suppl. 1): 12-5
- 11- Sauder DN. Immunomodulatory and pharmacologic properties of imiquimod. J Am Acad Dermatol 2000; 43: S6-11

- 12- Kang SSW, Kauls LS, Gaspari AA. Toll-like receptors: applications to dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S67-80.
- 13- Urošević M, Dummer R. Role of Imiquimod in skin cancer treatment. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5(6): 453-8
- 14- Tyring S, Conant M, Marini M, van der Meijden Willem, Washenik K. Imiquimod; an international update on therapeutic uses in dermatology. *Int J Dermatol* 2002; 41: 810-6.
- 15- Zampogna JC, Flowers FP, Roth WI. Treatment of primary limited cutaneous extramammary Paget's disease with topical imiquimod monotherapy: Two case reports. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: S229-35.
- 16- Persaud A, Lebwohl M. Imiquimod cream in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: S236-9.
- 17- Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol* 2000; 42 (1 Suppl. Pt 2): S11-17.
- 18- Berker DD, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2007; 156: 222-230.
- 19- Merk HF. Topical diclofenac in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2007; 46: 12-8.
- 20- Yanthos VA, Conrad N, Zabawski E, Cockerell CJ. Incipient intraepidermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying and grading solar (actinic) keratoses. *Semin Cutan Med Surg* 1999; 18: 3-14.
- 21- Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on head. *Br J Dermatol* 2007; 157: 133-41.
- 22- Akman A. Epidermal Prekanserözler. *T Klin J Int Med Sci* 2007; 3(22): 1-9.

- 23- Feldman SR, Fleischer AB, McConnell RC. Most common dermatologic problems identified by internists, 1990-1994. *Arch Intern Med* 1998; 158: 726-730.
- 24- Tran H, Chen K, Shumack S. Summary of actinic kerosis studies with imiquimod 5% cream. *Br J Dermatol* 2003 (Suppl. 66): 37-39.
- 25- Bianchi L, Campione E, Morulli GC, Cotenzo A, Chimenti S. Actinic keratosis treated with an immune response modifier: a case report of six patients. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28 (Suppl. 1): 39-41.
- 26- Dodson JM, Despain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment: a patient-oriented perspective. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1029-31.
- 27- Holmes C, Foley P, Freeman M, Chong AH. Solar keratosis: Epidemiology, pathogenesis, presentation and treatment. *Australas J Dermatol* 2007; 48: 67-76.
- 28- Persoud AN, Shamelova E, Sherer D, Lau W, Singer G, Cervera C, Lamba S, Lebwohl MG. Clinical effect of imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keatosis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 553-6.
- 29- Stockfleth E, Meyer T, Bennighoff B, Christophers E. Successful treatment of actinic keratosis with imiquimod cream 5%: a report of six cases. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1050-53.
- 30- Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42 (1 Suppl. Pt 2): S4-7.
- 31- Rosen RH, Studniberg H. Solar keratoses: Analysis in a dermatological practice in Australia. *Australas J Dermatol* 2003; 44: 34-9
- 32- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2. Baskı. Berlin. Springer, 2000; 1449-53.
- 33- Ponten F, Lundeberg J. Principles of tumor biology and pathogenesis of BCCs and SCCs. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*. Spain, Elsevier Science, 2003: 1663-76.

- 34- Gürbüz O. Nonmelanoma deri kanserlerinde etyopatogenezi. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2004; 14(S): 22-3.
- 35- Rütger TM. Ultraviolet light. Dermatology. Eds. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Spain, Elsevier Science, 2003: 1353-62.
- 36- Leffell JD. The scientific basis of skin cancer. J Am Acad Dermatol 2000; 42 (1 Suppl. Pt 2): S18-22.
- 37- Cassorino DS, DeRienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. J Cutan Pathol 2006; 33: 191-206.
- 38- Madkan VK, Cook-Norris RH, Steadman MC, Arora A, Mendoza N, Tying SK. The oncogenic potential of human papillomaviruses: a review on the role of host genetics and environmental cofactors. Br J Dermatol 2007; 157: 228-41.
- 39- Forslund O, Lindelöf B, Hradil E, Nordin P, Steinquist B, Kirnbauer R, Slupetzky K, Dillner J. High prevalence of cutaneous human papillomavirus DNA on the top of skin tumors but not in "Stripped" biopsies from the same tumors. J Invest Dermatol 2004; 123: 388-94.
- 40- May RL. Clinical presentation actinic keratosis and squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2000; 42 (1 Suppl. Pt 2): S8-10.
- 41- Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, Tawfik N, Jorizzo J, Lee JH, Fox TL. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 714-21.
- 42- Lober BA, Fenske NA. Optimum treatment strategies for actinic keratosis (intraepidermal squamous cell carcinoma). Am J Clin Dermatol 2004; 5 (6): 395-401.
- 43- Wheeland RG. The Pitfalls of treating all actinic keratoses as squamous carcinomas. Semin Cutan Med Surg 2005; 24:152-154.

- 44- Dinehart S, Rock L. The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: S25-8
- 45- Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, Langmack K, McKenna K, Moseley H, Pearse AD, Stringer M, Taylor DK, Wong G, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002; 146:552-67.
- 46- Smit JV, de Sevaux RG, Blokx WA, Van de Kerkhof PC, Hoitsma AJ, de Long EM. Acitretin treatment in (pre) malignant skin disorders of renal transplant recipients: Histologic and immunohistochemical effects. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 189-96.
- 47- Tutrone WD, Saini R, Caglar S, Weinberg JM, Crespo J. Topical therapy for actinic keratoses; II: Diclofenac, Colchicine, and Retinoids. *Cutis* 2003; 71: 373-79.
- 48- Dahl MV. Imiquimod: Acytokine inducer *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: S205-8.
- 49- Shulze HJ, Cribier B, Requena L, Reifemberger J, Ferrandiz C, Garcia Diez et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. *Br J Dermatol* 2005; 152: 939-47.
- 50- Schiller M, Metze D, Luger TA, Grabble S, Gunzer M. Immun response modifiers- mode of action. *Exp Dermatol* 2006; 15: 331-41.
- 51- Meyer T, Nindl I, Schmook T, Ulrich C, Sterry W, Stockfleth E. Induction of apoptosis by Toll-like receptor-7 agonist in tissue cultures. *Br J Dermatol* 2003; 149: S9-14.
- 52- Dahl MV. Imiquimod: An immune response modifier. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: S1-5.
- 53- Carrasco D, Vander Straten M, Tying SK. Treatment of anogenital warts with imiquimod 5% cream followed by surgical excision of residual lesions. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: S212-6.
- 54- Tran H, Moreno G, Shumack S. Imiquimod as a dermatological therapy. *Expert Opin. Pharmacother* 2004; 5: 427-38.

- 55- Korman N, Moy R, Ling M, Matheson R, Smith S, McKane S, Lee JH. Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis. *Arch Dermatol* 2005; 141: 467-73.
- 56- Lee PK, Harwell WB, Loven KH, Phillips TJ, Whiting DA, Andres KL, Lee JH. Long-term clinical outcomes following treatment of actinic keratosis with imiquimod 5% cream. *Dermatol Surg* 2005; 31: 659-63.
- 57- Stanley MA. Imiquimod and the imidazoquinolones: mechanism of action and therapeutic potential. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27(7): 571-7
- 58- Garland MS. Imiquimod. *Curr opin Infect Dis* 2003; 16: 85-9.
- 59- Eklind J, Tartler U, Maschke J, Lidbrink P, Hengge UR. Imiquimod to different cancers of the epidermis. *Dermatol Surg* 2003; 29: 890-6.
- 60- Suchin KR, Junkins-Hopkins JM, Rook AH. Treatment of Stage IA Cutaneous T- Cell Lymphoma with topical application of immune response modifier imiquimod. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1137-9.
- 61- Beutner KR, Tying SK, Trofatter KF, Douglas JM, Spruance S, Owens ML, Fox TL, Hougham AJ, Schmitt KA. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 789-94.
- 62- Harrison LI, Skinner SL, Marbury TC, Owens ML, Kurup S, Mckane S, Greene RJ. Pharmacokinetics and safety of imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratoses of the face, scalp, or hands and arms. *Arch Dermatol Res* 2004; 296: 6-11.
- 63- Cowen E, Mercurio MG, Gaspari AA. An open case series of patients with basal cell carcinoma treated with topical 5% imiquimod cream. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: S240-8.
- 64- Edwards L. Imiquimod in clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: S12-7.
- 65- Mirza B, De'Ambrosis B. Treatment of facial superficial basal cell carcinomas with imiquimod 5% cream. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28 (Suppl. 1): 16-18.

- 66- Micalli G, Lacarrubba F, Nasca MR, De Pasquale R. The use of imiquimod 5% cream for the treatment of basal cell carcinoma as observed in Gorlin's syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28 (Suppl. 1): 19-23.
- 67- Hausman TS, Jorizzo JL. Anecdotal reports of 3 cases illustrating a spectrum of resistant common warts treated with cryotherapy followed by topical imiquimod and salicylic acid. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: S217-20.
- 68- Skinner R. Treatment of molluscum contagiosum with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: S221-4.
- 69- Orengo I, Rosen T, Guill CK. Treatment of squamous cell carcinoma in situ of the penis with 5% cream imiquimod cream: A case report. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: S225-8.
- 70- Szeimies RM, Gerritsen MJP, Gupta G, Ortonne JP, Serresi S, Bichel J, Lee JH, Fox TL, Alomar A. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: Results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 547-55.
- 71- Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Salasche S, Papadopoulos L, Ulrich C, Christophers E. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1498-1502.

