

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**



**KRONİK EL EKZEMALARINDA PİMEKROLİMUS KREMİN**  
**ETKİNLİĞİNİN FLUTİKAZON PROPİYONAT KREM İLE**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi  
Dr. Seda Battaloğlu

Ankara / 2005

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**



**KRONİK EL EKZEMALARINDA PİMEKROLİMUS KREMİN**  
**ETKİNLİĞİNİN FLUTİKAZON PROPİYONAT KREM İLE**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi  
Dr. Seda Battaloğlu

Tez Danısmanı: Doç.Dr.A.Tülin Güleç

Ankara / 2005

## ÖZET

El ekzeması, ellerde eritem, skuam, vezikül ve fissürler ile karakterize, tekrar etme eğilimi gösteren, sık görülen bir deri hastalığıdır.

Topikal steroidler el ekzeması tedavisinde ilk seçenektir. Ekzemanın sık tekrarlaması, bu kremlerin uzun süreli kullanılmasına ve yan etkilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, hastalığın tedavisinde etkili ve uzun süre güvenle kullanılabilen yeni topikal ajanlara ihtiyaç vardır.

Pimekrolimus, non-steroid antiinflamatuvar bir kalsinörin inhibitörüdür. Atopik dermatit tedavisinde uzun süredir güvenle kullanılmaktadır. Kronik el ekzemalarında pimekrolimus krem ile flutikazon propiyonatın etkinlik ve güvenilirliğini kıyaslamak için, tek kör ve randomize bir klinik çalışma planlanmıştır. Her iki tedavi maliyet açısından da karşılaştırılmıştır. Şubat 2005-Haziran 2005 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na başvuran kronik el ekzemalı 16 hasta çalışmaya alınmıştır.

Her iki tedavi ekzemada iyileşme sağlamıştır. 16 hastanın 10'unda (%62,5) tama yakın ya da tam düzelme, bir hastada belirgin, 2 hastada orta ve 3 hastada da hafif düzeyde düzelme tespit edilmiştir. Pimekrolimus grubu ve flutikazon propiyonat grubu arasında tedaviye yanıt açısından istatistiksel fark tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ).

Tedavi sırasına pimekrolimus grubunda yer alan 3 hastada yan etki izlenmiştir. İki hastada tedavinin ilk birkaç gününde görülen ve tedaviyi kesmeyi gerektirmeyen yanma hissi ve bir hastada tedavinin ikinci haftasından tedavi sonuna kadar devam eden deride incelme hissi saptanmış, ancak klinik değerlendirmede deride atrofi tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak pimekrolimus krem kronik el ekzemalarının tedavisinde flutikazon propiyonat kadar etkili ve güvenilir bulunmuştur. Ancak tedavi maliyetinin flutikazon propiyonattan 6 kat fazla olduğu belirlendiği için kronik el ekzemalarında tedavi seçilirken bu durumun göz önüne alınması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik el ekzeması, pimekrolimus krem

## ABSTRACT

Hand eczema is a common skin disease with remissions and exacerbations, characterized by erythema, squam, vesicle and fissures.

Topically applied steroids are treatment of choice for hand eczema. Because of the frequent relapses of hand eczema, long term, repeated use of these creams is necessary but related with potential side effects, therefore new, safe and effective topical therapeutics are needed.

Pimecrolimus is a new non-steroid anti-inflammatory calcineurin inhibitory that can be used in the treatment of chronic hand eczema. A randomized, observer blinded, comparison study of pimecrolimus cream versus fluticasone propionate was designed in order to evaluate the efficacy and safety profile between two agents. 16 patients with chronic hand eczema were enrolled in the study and randomized in two groups. They were all outpatients seen at the dermatology department of Başkent University Faculty of Medicine between February 2005 and June 2005.

Both pimecrolimus and fluticasone propionate improved the eczema. 10 of the total 16 patients (62,5%) showed complete or nearly complete response, one significant, 2 moderate and 3 minimal response was achieved. Statistical difference between two groups was not significant ( $p>0,05$ ).

Adverse events occurred in 3 of the 16 patients, all in the pimecrolimus group. Two patients complained a temporary burning sensation occurred in the first few days of therapy and one patient with a feeling of thinning of the skin but atrophy was not seen clinically.

The cost of both therapies were investigated and compared with each other.

Pimecrolimus cream was found to be safe and equally effective to fluticasone propionate in the treatment of chronic hand eczema . But cost effect analyse showed that total cost of therapy was 6 times higher in the pimecrolimus group.

Key words: Chronic hand eczema, pimecrolimus

## KISALTMALAR

FDA:	Amerikan gıda ve ilaç dairesi
PUVA:	Psoralen ultraviyole A
AKD:	Allerjik kontakt dermatit
İKD:	İrritan kontakt dermatit
HECSI:	Hand eczema severity index (el ekzeması şiddet indeksi)

## İÇİNDEKİLER

### SAYFA NUMARASI

ÖZET.....	iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv
KISALTMALAR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Ekzema tanımı ve el ekzemaları.....	2
2.1.1. Kontakt dermatitler .....	2
2.1.2. Atopik el ekzeması.....	8
2.1.3. Diğer el ekzemaları.....	8
2.2. Klinik bulgu ve semptomlar.....	9
2.3. Tedavi.....	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
4. BULGULAR.....	17
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	25
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	30
7. KAYNAKLAR.....	31

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

El dermatitleri, ellerde eritem, skuam ve fissürler ile karakterize olan, çok sık görülen deri hastalıklarıdır. Sık tekrar etme eğiliminde olan bu hastalık grubu, ekzema dışı el dermatitleri ve el ekzemaları olarak ikiye ayrılır. Palmar psöriazis, tinea manum gibi fungal enfeksiyonlar ve id reaksiyonu ekzema dışı el dermatitleri arasında en sık görülenlerdir. El ekzemaları ise etiyoloji ve klinik görünümüne göre; allerjik kontakt dermatit (AKD), iritan kontakt dermatit (İKD), atopik dermatit, dishidrotik ekzema ve kronik veziküler el dermatiti gibi çeşitli alt gruplara ayrılır. Altı aydan uzun süre devam eden el dermatitlerine “kronik el dermatiti” adı verilir.

El dermatitlerinin tedavisinde ilk seçenek topikal kortikosteroid içeren krem veya merhemlerdir. Bu ilaçlarla kısa süre içinde klinik düzelme görülebilmektedir, ancak tedavi bırakıldıktan sonra hastalığın tekrar etmesi de sık rastlanılan bir durumdur. Sık aralıklarla tekrar kullanılmaları gereken bu kremlere karşı uzun süreli kullanım sonucunda taşıflaksi gelişmekte ve tedavi başarısı azalmaktadır. Ayrıca, bu kremlerin kronik kullanımına ikincil olarak deride atrofi, telenjektazi ve pigmentasyon bozuklukları gibi ciddi lokal yan etkiler ortaya çıkabilmektedir.

Etkilenen hastalarda ciddi psikolojik ve sosyal problemlere yol açabilen kronik el dermatitlerinin tedavisinde, etkili, kolay uygulanabilen ve ciddi yan etkilere sahip olmayıp, uzun süre güvenle kullanılacak yeni topikal ajanlara ihtiyaç vardır.

Pimekrolimus, T lenfositlerden ve mast hücrelerinden inflamatuvar sitokinlerin salınımını engelleyen, non-steroid antiinflamatuvar bir kalsinörin inhibitörüdür. Kronik ekzematöz deri hastalıklarının tedavisi için geliştirilen bu ilacın, topikal steroid kullanımında görülen lokal yan etkilere sahip olmadığı ve sistemik olarak emilmediği atopik dermatitli hastalar üzerinde yapılan çok sayıdaki klinik çalışmada gösterilmiştir. Literatürde kronik el dermatitli hastalarda pimekrolimus kremin etkisinin değerlendirildiği sadece 2 klinik çalışma vardır. Bu çalışmalarda pimekrolimus krem etkili bulunmuş ancak tedavide bugün için ilk seçenek olarak kabul edilen steroidli kremler ile etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırılma yapılmamıştır.

Bu çalışmada, kronik el ekzemalarının tedavisinde pimekrolimus krem ile flutikazon propiyonat kremin etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştırmak amaçlanmıştır. Araştırma, tek kör ve randomize bir klinik çalışma şeklinde planlanmıştır. Şubat 2005-Haziran 2005 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na başvuran ve kronik el ekzeması tanısı alan hastalar çalışma kapsamına alınmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ekzema Tanımı ve El Ekzemaları

Ekzema, birtakım intrinsik ya da çevresel faktörlerle indüklenen, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Ekzemanın özel bir klinik tipi olan ellerin ekzematöz dermatiti (el ekzeması) en sık görülen deri hastalıklarından biridir(1).

En önemli mesleksel deri hastalığı olarak kabul edilen el ekzemalarının prevalansı genel popülasyonda ortalama %8.9 iken, bazı meslek gruplarında, örneğin endüstriyel alanlarda çalışan işçiler ve sağlık çalışanlarında %80-88 gibi çok yüksek düzeylere ulaşmaktadır(2,3). Bu tip mesleksel el ekzemaları erkeklerde daha sık görülmesine rağmen, hastalık, genel popülasyonda kadınlarda 2 kat daha sık görülür(4). Her yaşta ortaya çıkabilen el dermatitlerinin ortalama başlangıç yaşı klinik alt gruba göre değişir(5).

Farklı klinik tiplerin insidansı çalışılan hasta grubuna göre değişmekle birlikte, genel olarak en sık görülen tipler İKD, AKD ve atopik dermatittir(6-8).

El ekzemaları etiyolojilerine göre endojen ve ekzojen kaynaklı olarak ikiye ayrılır. Endojen kaynaklı ekzemalar; atopik el dermatiti, dishidrotik ekzema ve kronik veziküler el dermatiti iken, kontakt dermatitler ekzojen kaynaklı olan ekzemalardır. Kontakt dermatitler, AKD, İKD, friksiyonel el dermatiti ve hiperkeratotik palmar el dermatiti gibi çeşitli klinik alt tiplere ayrılır (1,2).

#### 2.1.1. Kontakt Dermatitler

Kontakt dermatit, bazı maddelerin deriye doğrudan teması sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar bir deri hastalığıdır ve %65-70 ellere lokalize olur(8). Hastalık oluşum mekanizmasına göre ikiye ayrılır:

- a. İrritan kontakt dermatit
- b. Allerjik kontakt dermatit

Kontakt dermatite yol açan maddeler akut, subakut ya da kronik ekzematöz reaksiyona yol açar. Bu reaksiyonlar temas edilen maddeye ve diğer çevresel faktörlere göre değişkenlik gösterir. İKD ve AKD'nin patogenezi tamamen birbirinden farklı olmasına rağmen, bu iki antiteyi klinik görünüm olarak birbirlerinden ayırt etmek çok zordur(9).



#### a. İrritan Kontakt Dermatit

Tüm el ekzemalarının %35'ini oluşturur. Ellerde gelişen kontakt dermatitlerin ise %80'i İKD'dir. Mesleki dermatozların %80'inin nedeni yine İKD'dir(5).

İKD, immünolojik olmayan ve lokal olarak gelişen inflamatuvar bir deri reaksiyondur. Önceden duyarlanma gerekmediğinden maddeyle ilk temasta ortaya çıkabilir. Epiderminin en üst tabakası olan stratum korneum temas eden irritan madde, hücre yüzeyinden emilerek alt tabakalara doğru ilerler. Öncelikle stratum korneumun yapısını bozarak keratini denatüre eder, lipidleri çözer ve derinin su tutma kapasitesini azaltır. Derinin kuruması sonucunda ekzojen maddelere karşı koruyucu bariyer fonksiyonu bozulur ve elastisitesi kaybolur. İrritan madde çok güçlüyse epiderminin daha alt tabakalarındaki canlı hücreler de zarar görebilir ve hatta epidermal nekroz da gelişebilir. Öte yandan, irritasyona cevap olarak keratinositler stimüle olur ve önce hiperplazi, bunun ardından da epidermal hiperkeratoz gelişir. İrritan madde dermise ulaştığında ise inflamatuvar mediyatörlerin salınımını stimüle eder(6). Bu mediyatörlere bağlı vazodilatasyon, ödem, intersellüler monosit ve lenfosit infiltrasyonu ve perivasküler miks bir infiltrasyon gelişir. Sonuç olarak, tüm bu inflamatuvar reaksiyon, irritan maddenin temas ettiği bölgelerde olmak üzere deride eritem, ödem, kserozis, veziküller ve erode alanlara yol açabilir. Kronik olgularda ise bu tabloya likenifikasyon ve hiperpigmentasyon da eklenebilir (1,8).

Deride en şiddetli irritasyona yol açan maddeler güçlü alkali ve asitlerdir ve bu maddelerle temas sonucu gelişen kliniğe akut İKD ya da kimyasal yanık denir. İritasyon gücü yüksek olan kimyasal maddelere yeterli konsantrasyon ve sürede temas eden her insanın derisinde, sadece temas eden bölgede sınırlı olmak üzere şiddetli bir reaksiyon gelişir. Öte yandan, zayıf irritan maddeler herkeste aynı reaksiyona yol açmayabilir. Kişisel faktörler önemlidir, örneğin palmar hiperhidroz, kserozis veya atopik dermatit varlığı zayıf irritanlara bağlı İKD gelişme riskini artırır(5). İKD'lerin çoğu hafif irritan özelliğine sahip maddelere uzun süreli ve tekrarlayıcı tarzda maruziyet sonucu gelişen kronik İKD olgularıdır. Kronik İKD'e ev hanımı ekzeması da denir. Tipik nedeni ellerin su, sabun ve deterjanlara sık temas etmesidir. Gün içinde ellerini çok sık yıkayan, temizlik obsesyonuna sahip kişilerde de kronik İKD'e sık rastlanır. İrritan maddelerin toksisiteleri değişik mekanizmalarla gelişir (Tablo 2.1). Bazı irritan maddeler stratum korneumdaki lipidleri denatüre ederek, derinin bariyer fonksiyonunun bozulmasına neden olduğu için, kontakt allerjenlerin de penetrasyonu kolaylaştırmış olur. Dolayısıyla, İKD zemininde

AKD gelişmesi beklenen bir sonuçtur ve her iki kliniğin ayırt edilmesini çok zorlaştırır(1)..

Tablo 2.1. İrritan maddeler ve etki mekanizmaları

İrritan madde	Etki mekanizması
Deterjanlar	Stratum korneumda bariyer lipidlerin denatürasyonu Protein denatürasyonu, membran toksisitesi
Asitler	Protein denatürasyonu Sitotoksiste
Alkaliler	Bariyer lipidlerin denatürasyonu Sitotoksiste
Yağlar	Bariyer lipidlerin organizasyonunun bozulması
Organik çözücüler	Membran lipidlerinin çözünür hale gelmesi Membran toksisitesi
Oksidanlar	Sitotoksiste
Su	Sitotoksiste

#### b. AKD

Tüm el ekzemalarının %19-33'ünü oluşturur(5). El kontakt dermatitlerinin ise %20'sinden sorumludur.

Tip IV gecikmiş tipte hücresel aşırı duyarlılık reaksiyonudur. İKD'den farklı olarak AKD, allerjene karşı spesifik bir Th1 hücre yanıtı geliştirmeye genetik yatkınlığı olan bireylerde gelişir. Patogenezinde iki basamak vardır(8).

1. Duyarlanma fazı
2. Reaksiyon (cevap) fazı

Kontakt allerjenin ya da haptenin deriye ilk temasından sonra gelişen duyarlanma fazında haptene ya da antijen epidermal Langerhans hücreleri tarafından alınarak bölgesel

lenf bezlerine taşınır. Burada, naive T hücrelerine sunulan antijen/hapten, hem T efektör hem de supressör hücrelerde aktivasyona neden olur. Duyarlanma aşaması ortalama 14-21 gündür. Duyarlanma geliştikten sonra, ikinci basamak olan reaksiyon fazında, allerjenle temastan genellikle 24-48 saat sonra mast hücre degranülasyonu, vazodilatasyon, nötrofil, mononükleer hücreler ve T hücre migrasyonu sonucunda klinik tablo ortaya çıkar. Reaksiyon fazında bütün bu mekanizmayı başlatan hücrenin deride dolaşan antijen spesifik T hücreler olduğu düşünülmektedir. AKD’de ekzema sadece allerjenin temas ettiği bölgede gelişmesine rağmen, duyarlanma tüm vücut derisine yayılabilir. Bu nedenle hastanın vücudunun farklı bir yerine uygulanan allerjen aynı ekzematöz reaksiyonun gelişimine neden olur (1,8).

Değişik allerjenlerin duyarlandırma süreleri de değişiktir. Dinitroklorobenzen ile duyarlanma 4 günde gelişebilirken, nikel ve kromat gibi zayıf allerjenler ile duyarlanma yıllar sürebilmektedir. Literatürde zeytinyağı, marul ve azatiyopürin tablet temasıyla gelişmiş ilginç olgular mevcuttur(10-16).

AKD’lerde neden olan allerjeni saptamak için yapılabilecek testler yama testi, use test (kullanım testi), ROAT (repeated open application test) ve intradermal testtir(1,6-8).

#### 1.Yama testi:

İlk kez 1896’da Jadassohn tarafından tanımlanmıştır. Yöntemin ayrıntılı tarifini ise 1911’de Bloch yapmıştır. Yama testi, bir kontakt maddeye karşı daha önceden duyarlanmış bir deriye aynı maddenin tekrar temas etmesiyle, uygulama yerinde ekzematöz bir deri reaksiyonunun gelişmesi prensibine dayanır. En sık Avrupa Standart Serisi olarak bilinen ve 25 maddeden oluşan test ile uygulama yapılmaktadır (Tablo 2.2). Geniş ve düzgün bir yüzey olduğu için genellikle sırt bölgesi uygulama alanı olarak tercih edilmektedir. Testin sonucu 48. ve 96. saatlerde ‘Uluslararası Kontakt Dermatit Grubu’ önerilerine göre eritem, infiltrasyon, papül ve vezikül varlığına dikkat edilerek, negatiflikten 3 (+)’liğe kadar değerlendirilir. Tüm maddelere karşı (-) sonuç alınabileceği gibi, birden fazla maddeye karşı da (+) cevap elde edilebilir. Yama testinde saptanan pozitif reaksiyon kişide o madde ya da maddelere karşı kontakt duyarlılığın olduğunu gösterir, ancak mevcut olan klinik tablodan pozitifliğe neden olan madde ya da maddelerin sorumlu olduğunu kanıtlanmaz. Test sonucunun hastanın anamnezi ve dermatolojik muayenesi ile de uyumlu olması gereklidir. Yama testi uygulanmasında kesin bir kontrendikasyon yoktur. Rölatif kontrendikasyonlar Tablo 2.3’de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Avrupa standart serisi

Allerjen	Kullanıldığı yerler
1. Potasyum dikromat	Çimento, alçı, tekstil boya...
2. Fenilendiamin baz	Saç boya, fotoğrafçılık, fotokopi...
3. Tiuram miks	Lastik (lateks) imalatı...
4. Neomisin sülfat	Neomisin içeren topikal ilaçlar
5. Kobalt klorid	Cam üretimi, takma diş, gözlük çerçevesi
6. Benzokain	Lokal anestezi
7. Nikel sülfat	Metal takı, toka, kemer, anahtar...
8. Kinolin miks	Topikal ilaçlar ve steroidler
9. Kolofoni	Kağıt, flaster, kozmetikler, keman yayı...
10. Paraben miks	Gıda koruyucuları, kozmetikler...
11. N-izopropil-n-fenil 4 fenilendiamin	Lastik işlenmesinde kullanılan maddeler
12. Yün alkoller	Lanolin
13. Merkapt miks	Sert lastikler
14. Epoksi reçine	Ortopedik protezler, PVC ürünler...
15. Peru balsamı	Kozmetiklerdeki kokular...
16. 4-tert-bütilfenol formaldehit reçine	Yapıştırıcılar
17. Merkaptobenzotiyazol	Lastik üretiminde akseleratör
18. Formaldehit	Ev temizleyicileri, deterjanlar...
19. Parfüm (fragrance) miks	Kozmetikler, parfümler, deterjanlar...
20. Seskuiterpen lakton miks	Ağaç endüstrisi
21. Kuarterneryum 15	Topikal antibiyotik, antifungal, kozmetik...
22. Primin	Bitkiler
23. Cl-me-izotiazolinon	Deterjan, şampuan, kozmetik
24. Budesonid	İnhaler astım ilaçları, topikal steroidler
25. Tiksokortol-21-pivalat	Hidrokortizon içeren nazal spreyler

Tablo 2.3. Yama testi uygulamasında rölatif kontrendikasyonlar

Gebelik

---

Yenidoğan dönemi

Yaygın ekzema

Test uygulanacak deri bölgesinin sağlıklı olmaması

Günde 15 mg ve üzerinde kortikosteroid kullanımı

UV tedavisi altında olma

Test uygulanacak bölgeye topikal kortikosteroid uygulanıyor olması

Sistemik immünosupresyon (ilaç ya da hastalık sonucu)

---

## 2. Kullanım testi

Yama testi negatif tespit edilmesine rağmen, mevcut klinikten sorumlu olarak hastanın kullandığı bir ürün/maddeye karşı AKD düşünülüyorsa uygulanır. AKD'ye neden olduğundan şüphelenilen ürün/madde hastaya tekrar kullandırılır ve reaksiyon gelişip gelişmediği takip edilir(6,8).

## 3. ROAT

Şüpheli pozitif yama testi reaksiyonlarının kontrolü için yapılır. Şüphelenilen madde 7 gün süreyle günde 2 kez primer lezyondan uzak bir alana uygulanır. Genellikle ön kolun fleksör yüzü tercih edilir. Reaksiyon gelişip gelişmediği takip edilir.

## 4. İntradermal test

Neomisin gibi deriden penetrasyonu düşük olan allerjenleri test etmek için kullanılır. Ancak günümüzde yama testinde kullanılan maddelerin konsantrasyonlarını arttırmak mümkün olduğundan bu test pek tercih edilmemektedir. Allerjen madde intradermal uygulanır ve uygulama bölgesi 1-4 gün içinde eritem, ödem, vezikül ve papül gelişimi açısından değerlendirilir.

Toplumda en sık AKD'e yol açtığı bilinen allerjen madde nikeldir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Kuzey Amerika kontakt dermatit grubunun belirlediği en sık AKD gelişimine yol açan allerjenler

Nikel sülfat
Neomisin sülfat

Peru balsamı
Parfüm miks
Thimerosal
Sodyum tiyosülfat
Formaldehit
Kuarterneryum 15
Kobalt klorid
Basitrasin

### 2.1.2. Atopik El Ekzeması

Tüm el ekzemalarının %11-36'sından sorumludur(5). İrritan kontakt ekzemaların %20-30'unun atopik bireylerde geliştiği tahmin edilmektedir(1). Atopik dermatitli hastaların %70'inde hayatlarının bir döneminde el dermatiti gelişir, özellikle erişkin yaşta atopik dermatitli hastalarda en sık karşılaşılan problemdir.

Atopik dermatitli genç kadın hastalarda el ekzeması sıklıkla ilk çocuklarının doğumundan sonra, sık el yıkama ve sabun kullanımı sonucu ortaya çıkar(17).

### 2.1.3. Diğer El Ekzemaları

#### a. Dishidrotik Ekzema (Pomfoliks)

Tüm el ekzemalarının %5'ni oluşturur(5). Genellikle 20-40 yaş arasında ortaya çıkan hastalık, kadınlarda 2 kat daha sık görülmektedir. Patogenezinde ektrin ter bezlerinin rolü olduğu düşünülerek dishidrotik ekzema ismi verilmiştir. Öte yandan, yapılan histolojik incelemelerde veziküllerin ter bezi oklüzyonuna bağlı gelişmediği tespit edilmiştir. Yine de etkilenen hastaların bazılarında hiperhidrozun kliniğe eşlik etmesi dikkat çekici bir durumdur. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamayan bu hastalığın stres ve emosyonel durumla yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir. Nikel ve sıcak hava gibi ekzojen faktörler, atopi ve stres gibi endojen faktörlerle aktive olabilir. Nikelden fakir diyetle klinik tabloda düzelme bildirilmiştir(18). Pomfoliks ismi sıklıkla dishidrotik ekzema ile aynı anlamı olarak kullanılmakla birlikte, bazı araştırmacılar ikisinin farklı antiteler olduğunu öne sürmektedirler (2).

#### b. Friksiyonel El Dermatiti

Kronik travma, sürtünme, basıncı veya vibrasyon deride kronik ekzematöz dermatit gelişimine neden olabilir(19). Travmanın engellenmesi ile 2-3 haftada spontan geriler.

#### c. Hiperkeratotik Palmar El Dermatiti

Tüm el ekzemalarının %2'sinden sorumludur(5). Palmar bölgede simetrik yerleşmiş hiperkeratotik plaklar ile karakterizedir. Ağrılı fissürler gelişebilir. En sık 40-60 yaş arasında ve erkeklerde görülür. Yama testi genellikle negatiftir. Kronik ve stabil seyirlidir . Yapılan bir çalışmada, hiperkeratotik el dermatiti olan 32 hasta 10 yıl boyunca takip edilmiş, topikal tedavilere yanıt alınamadığı, yıllar içinde dermatitin morfolojik Őekil ve lokalizasyonunun belirgin olarak değişmediği tespit edilmiştir. Takipler sırasında bir hastada psöriazis gelişmiştir(20). Literatürde lkemizden bildirilmiş ilgi çekici bir olgu raporunda, nargile sapının kronik travması sonucu ellerinde hiperkeratotik palmar el ekzeması gelişmiş bir hasta sunulmaktadır(21) .

#### d. Kronik veziküler el dermatiti

Sıklıkla palmar bölgeye yerleşmiş kaşıntılı veziküler lezyonlarla karakterizedir. Pomfolikse göre daha kronik seyirli olması ve veziküllerin eritemli zemin üzerinde gelişmesi ile ayırt edilir. Yapılan bir çalışmada bu tip el dermatiti olan hastaların % 55'inde yama testi pozitif bulunmuştur(22) .

### 2.2. Klinik Bulgu ve Semptomlar

El ekzemalarında tipik olarak en sık rastlanılan semptomlar başta kaşıntı olmak üzere yanma, batma ve hassasiyettir.

Akut, subakut veya kronik deri reaksiyonu olarak ortaya çıkabilen kontakt dermatitlerde, akut formda klinik olarak eritem, ödem, papül ve vezikül/büller izlenirken, kronik formunda likenifiye eritemli ekzematöz plaklar üzerine yerleşmiş fissürler ve hafif düzeyde hiperpigmentasyon dikkat çekicidir. Klinik bulgulara dayanarak İKD ile AKD ayırımının yapılabilmesi çok zordur. Vücudun diğer bölgelerindeki dermatitler için geçerli olan bu yaklaşım, ellerde gelişen kontakt dermatitlerde yardımcı değildir (2). Bu nedenle, anamnez ile Şüphelenilen olgulara, AKD'in ekarte edilmesi için mutlaka yama testi yapılması önerilir.

Atopik el ekzemasının ayırt edici bir klinik özelliği yoktur. Sıklıkla ellerin dorsoline yerleşir. Keskin sınırlı olmayan, eritemli, kserotik ve likenifiye plaklarla karakterizedir. Lezyonların bileğin volar kısmına doğru yayılması tipiktir(1,2) .

Dishidrotik ekzemanın kliniği, parmakların lateral kısımlarında, eritemsiz bir zeminde gelişen veziküller şeklinde olmakla birlikte, palmar bölge tutulumu da sıklıkla görülür. Pomfoliks terimi veziküllerin birleşerek geniş çaplı büller oluşturduğu form için tercih edilmelidir. Veziküller tipik olarak simetriktir ve deskuamasyonla iyileşir. Pruritus ve yanma gibi semptomlar eşlik edebilir ve hatta bu semptomlar klinik lezyonlar ortaya çıkmadan saatlerce önce başlayabilir (2). Veziküler lezyonların kontakt dermatitin ya da atopik ekzemanın bir bulgusu olabileceği gibi, tinea pedise sekonder (id reaksiyonu) olarak da gelişebileceği unutulmamalıdır(8) .

### 2.3. Tedavi

El ekzemalarının tedavisinde ilk seçenek topikal kortikosteroid içeren krem ve merhemlerdir. Topikal kortikosteroidler hızlı bir şekilde klinik düzelme sağlamaktadır, ancak tedavi bırakıldıktan sonra hastalık sıklıkla tekrar etmektedir. Sık sık yeniden kullanılmaları gereken bu kremlere karşı uzun süreli kullanım sonucunda taşıflaksi gelişmekte ve tedavi başarısı azalmaktadır. Taşıflaksi, ilaca tolerans gelişimi anlamına gelir. Bu etki steroidlerin vazokonstriktör etkisine karşı gelişmektedir(23). Ayrıca kronik kullanım deride atrofi, telenjektazi, pigmentasyon bozuklukları gibi lokal yan etkilere de yol açabilmektedir(2).

Sistemik steroid tedavisi topikal steroidlerle sonuç alınamayan dirençli olgularda kullanılabilir. Ancak hiperlipidemi, hiperglisemi, adrenal aks supresyonu, hipertansiyon, glokom, ödem, gastrointestinal kanama, osteoporoz, immünosupresyon, steroid aknesi ve kserozis gibi pek çok ciddi yan etkileri nedeniyle sık tercih edilmezler(2).

Topikal ya da sistemik retinoid tedavisi özellikle hiperkeratotik tip el ekzemasının tedavisi için kullanılabilir. Sistemik retinoidler başağrısı, keilitis, kserozis, miyalji, flushing ve hiperlipidemi gibi ciddi yan etkilere neden olabilir(24).

Fototerapi (lokal PUVA), iyonizan radyasyon ve Grenz ışınları gibi tedaviler etkili olmakla beraber karsinogenez riski ve maliyet yüksekliği nedeniyle sadece tedaviye yanıt vermeyen hastalarda kullanılmaktadır.

Tazarotene ve kalsipotriene kullanımı standart tedavi yaklaşımı içinde yer almamakla birlikte epidermal hücre maturasyonunu regüle edici etkileri nedeniyle bu



merhemler özellikle hiperkeratotik el ekzemalarında etkili olabilir. Bu konuyla ilgili olarak az sayıda olgu raporu mevcuttur(25).

Literatürde birkaç olguda, iyontoforez veya intradermal botulinum toksini enjeksiyonu özellikle hiperhidrozun eşlik ettiği dishidrotik ekzemalı olgularda denenmiş ve başarılı bulunmuştur(26,27).

Bütün bu tedavi çeşitliliğine rağmen, kronik el ekzemaları tedaviye oldukça dirençli olabilen hastalıklardır. Tablo 2.5'te el ekzemalarında farklı dermatit tiplerine göre önerilen tedavi yöntemleri özetlenmiştir.

Tablo 2.5. El ekzemalarında önerilen tedavi yöntemleri

Tedavi	El Ekzemasının Tipi					
	İrritan kontakt dermatit	Alerjik kontakt dermatit	Hiperkeratotik tip	Pomfoliks	Friksiyon el tip	Veziküler tip
Topikal kortikosteroid	✓	✓		✓	✓	✓
Sistemik kortikosteroid		✓		✓		✓
Siklosporin		✓		✓		✓
Metotreksat		✓	✓	✓		✓
Mikofenolat mofetil		✓		✓		✓
Topikal tacrolimus ve pimekrolimus	✓	✓		✓		✓
Fototerapi (UVB, PUVA, Grenz)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Retinoidler (topikal ve oral)			✓		✓	✓
Kalsipotriol			✓		✓	✓

### 2.3.1. Pimekrolimus ve Flutikazon Propiyonat

Pimekrolimus, T lenfositlerden ve mast hücrelerinden inflamatuvar sitokinlerin salınımını engelleyen, non-steroid antiinflamatuvar bir kalsinörin inhibitörüdür. Kronik ekzematöz deri hastalıklarının tedavisi için geliştirilen bu ajanın, topikal steroid kullanımında görülen lokal yan etkilere sahip olmadığı ve sistemik olarak emilmediği

atopik dermatitli hastalarda yapılan çok sayıda klinik çalışma ile gösterilmiştir(28-33). Pimekrolimus, bu özellikleri nedeniyle atopik dermatit tedavisinde kullanımı için Amerikan ilaç dairesi (FDA) onayı almıştır.

Topikal pimekrolimusun en sık görülen yan etkisi, krem sürülen bölgede tedavinin sadece ilk günlerinde görülebilen geçici yanma hissi ve ısı artışıdır.

Literatürde kronik el dermatitli hastalarda tedavide pimekrolimus krem kullanılarak yapılmış 2 klinik çalışma vardır. 2004 yılında, 294 hasta üzerinde Belsito ve ark. tarafından yapılan çalışmada, pimekrolimus kremin etkinliği plasebo ile karşılaştırılmış ve kronik el ekzemalarının tedavisinde pimekrolimus plasebodan daha başarılı bulunmuştur(34). Thaçi ve ark.nın yaptıkları çalışmada, 18 yaş üzeri 13 kronik el dermatitli hastada pimekrolimus kremin etkinliği, güvenilirliği ve sistemik emilim açısından serum konsantrasyonlarını değerlendirmiştir. Krem günde iki kez olmak üzere ellerin tamamına (lezyonlu ve lezyonsuz bölgeler) sürülerek uygulanmıştır. Gece uygulamasının ardından en az 6 saat süreyle oklüzyon da yapılmıştır. Tedavinin 1, 8 ve 22. günlerinde, kremin serum konsantrasyonları ölçülmüştür. Hastaların klinik değerlendirmeleri başlangıçta, 8. günde ve 22. günde doktor değerlendirmesi ile yapılmıştır. Tedavi sonunda 13 hastanın 11'inde (%85) hastalık şiddetinde azalma izlenmiş ve pimekrolimusun sistemik emiliminin ihmal edilebilir düzeyde olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, pimekrolimus krem kronik el ekzemalarında etkili bulunmuş, yan etkilerinin minimal ve sistemik emilimin ise ihmal edilebilir düzeyde olduğu tespit edilmiştir(35). Kremin oklüzyonla uygulanma nedeni; insan derisiyle yapılan in vitro çalışmalarda pimekrolimusun deriye topikal steroidlere benzer şekilde penetre olduğu, ancak deriden geçişinin topikal steroidlere oranla daha yavaş olduğunun belirlenmesidir. Bu nedenle hiperkeratozun baskın olduğu dermatitlerde başarısının düşük olacağı bildirilmektedir(35).

Flutikazon propiyonat sistemik emilimi çok düşük olan, oklüzyon yöntemi ile geniş alanlarda dahi kullanıldığında hipotalamo-hipofizer aks supresyonuna neden olmayan bir topikal steroiddir. Yapılan bir çalışmada, 8 hafta boyunca, günde 1 kez uygulandığında topikal steroidlerle sık görülen deri atrofisine yol açmadığı gösterilmiştir(36). Ekzema tedavisinde oldukça başarılı bulunan flutikazon propiyonat, yüksek güvenilirlik profiline sahip orta potent topikal steroiddir.

Çalışmamızda pimekrolimus kremin etkinliğini karşılaştırmak üzere flutikazon propiyonat kremin seçilmesinin nedeni, çok sık görülen bu dermatitlerde standart tedavi seçeneğinin topikal steroidler olması, bunun yanında flutikazon propiyonatın bizim klinik deneyimimize göre de ekzema tedavisinde oldukça etkili ve emniyetli olmasıdır.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Şubat-Haziran 2005 tarihleri arasında, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve kronik el dermatiti tanısı alan 18 yaş üstü 16 hasta alındı. Psöriazis öyküsü olan ya da fizik muayenede psöriazis lehine bulguları olan hastalar çalışmaya kabul edilmedi. Sistemik steroid kullanma öyküsü olan hastaların en az 4 haftadır, sistemik retinoid kullanımı öyküsü olanların ise en az 12 haftadır ilacı bırakmış olmaları şartı arandı. Hastaların en az iki haftadır ellerine nemlendirici krem dışında topikal ilaç kullanmamış olmaları gerekiyordu.

Hastaların ekzemalarının başlangıç yılı, atak sıklığı ve son ataklarının başlangıç tarihi kaydedildi. El dermatitinin kliniğine bakılarak şüphelenilen dermatit tipi belirlendi. Tüm hastaların lezyonlarından öncelikle kazıntı alınarak, %10'luk potasyum hidroksit ile direk mikroskopik inceleme yapıldı ve fungal enfeksiyon varlığı ekarte edildi. Tüm hastalara yama testi yapılarak allerjen madde varlığı araştırıldı ve tedaviye ek olarak, etiyolojide rol oynayan allerjen varlığı durumunda bu allerjenle temasın da önlenmesi sağlandı. Yama testi 25 allerjen içeren Avrupa standart serisi ile yapıldı. Test alanı olarak hastanın sırt derisi kullanıldı ve derinin sağlıklı görünümde olması şartı arandı. Uygulamadan 48 saat sonra test maddeleri çıkarıldı ve 30 dakika beklendikten sonra ilk değerlendirme "Uluslararası Kontakt Dermatit Grubu" önerilerine göre yapıldı;

- negatif : hiçbir değişiklik yok
- şüpheli + : sadece eritem var
- + : eritem ve infiltrasyon
- ++ : eritem, infiltrasyon ve papül
- +++ : eritem, infiltrasyon papül ve vezikül

Test sonuçları, 96. saatte tekrar değerlendirildi ve sonuçlar kayıt edildi.

Çalışmaya alınan hastaların yarısına pimekrolimus krem, diğer yarısına ise flutikazon propiyonat içeren krem tedavisi randomize olarak verildi. Randomizasyon sağlanması için, reçeteyi yazan doktor her iki tedavi çeşidinin yazılı olduğu kağıtlardan eşit sayıda içeren bir kutudan rastgele kağıt çekerek hangi tedaviyi seçeceğini belirledi. Araştırmacı hastayı değerlendirdikten sonra reçete bir diğer doktor tarafından yazıldı ve böylece araştırmacının kör olması sağlandı. Her iki grup 8 hafta boyunca günde iki kez olmak üzere kendisine reçete edilen kremi, lezyonlu bölgeye uyguladı. Etkilenen deri bölgelerine sürülecek krem miktarı parmak ucu birimi ile belirlendi ve hastalara öğretildi. Parmak ucu birimi, hastanın işaret parmağının distal falanksı boyunca sürülen krem

miktardır ve bir elin tamamı için yeterlidir. Katı beyaz vazelin dışında nemlendirici krem kullanımına izin verilmedi.

Hastaların semptomlarını hem başlangıçta değerlendirmek hem de tedavi boyunca takip edebilmek için semptom şiddetini belirlemek üzere bir skala kullanıldı (yok, hafif, orta, şiddetli, çok şiddetli). Yanma semptomunu hastalar net bir şekilde tarif edemedikleri ve bu semptomun sadece zaman zaman olduğunu ifade ettikleri için değerlendirme sadece kaşıntı düzeyi için yapıldı.

Tedavi öncesi klinik değerlendirme; fotoğraflama yöntemi ve HECSI (hand eczema area and severity index) skoru hesaplanarak yapıldı. Fotoğraflama yöntemi el ekzemalarının şiddetini objektif değerlendirebilmek amacıyla geliştirilmiş bir yöntemdir. Hastalık şiddeti 5 seviyeye ayrılarak, her seviyeyi en iyi gösterdiği düşünülen 4'er fotoğraftan oluşturulmuş toplam 20 fotoğraflık bir rehberdir. Hastanın lezyonlarının fotoğraflardan hangisine en çok uyduğu tespit edilerek hastalık şiddeti belirlenmeye çalışılır. El ekzemalarının klinik değerlendirmesi için kullanılan bir başka skorlama sistemi olan HECSI skoru hesaplanırken parmak ucu, parmaklar, palmar bölge, el dorsumu ve el bileği için ayrı ayrı olmak üzere tutulan alan katsayıları belirlendi. Eritem, papül/endürasyon, vezikül, fissür, skuam ve ödem bulgularının her biri için her alana ayrı ayrı puan verilerek toplamı hesaplandı. Her alanın tutulan alan katsayısı o alan için verilen puanların toplamı ile çarpıldı ve elde edilen tüm değerler toplanarak HECSI skoru hesaplandı. Bu skor tedavi öncesi ve sonrasında klinik yanıtın değerlendirilmesi için kullanıldı. HECSI skoru hesaplanması Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Hastalar iki haftada bir kontrolde görülerek fotoğrafları çekildi, tedaviye yanıtları hem fotoğraflama yöntemi ile hem de HECSİ skoru hesaplanarak değerlendirildi, varsa yan etkiler kayıt edildi. Başlangıç skorunda en az %50 azalma "klinik olarak anlamlı" ve %90 azalma ise "tam düzelme" olarak kabul edildi. Kontroller sırasında herhangi bir aşamada tam düzelme tespit edildiğinde tedavi kesildi ve hasta 4 haftalık ilaçsız izleme dönemine alındı.

Her iki grupta her hasta için tedavi maliyeti belirlendi.

Elde edilen sonuçların istatistik değerlendirmesi; Friedman iki yönlü varyans analizi, Wilcoxon-Mann-Whitney testi ve ki kare testi kullanılarak yapıldı.

Tablo 3.1. HECSI skoru hesaplanma yöntemi

		Lokalizasyon			
Klinik bulgular	Parmak ucu	Parmaklar	Avuç içi	El dorsumu	El bileği
Eritem					
İnfiltrasyon/papul					
Vezikül					
Fissür					
Skuam					
Ödem					
TOPLAM					
Tutulan alan katsayısı					
TOPLAM (HECSI)	Toplam x katsayı	Toplam x katsayı	Toplam x katsayı	Toplam x katsayı	Toplam x katsayı

Toplam HECSI skoru (minimum 0; maksimum 360)

Her bölge için iki elin tamamı değerlendirilerek tutulan alan yüzdesine göre 0-4 arası katsayı verilir. (% 0: 0, %1-25: 1, %26-50: 2, %51-75: 3, %76-100:4). Her klinik bulgu için (eritem, papül/endürasyon, vezikül, fissür, skuam ve ödem) ayrı ayrı puan verilerek (0: Yok 1: Hafif 2: Orta 3: Şiddetli) toplamı hesaplanır. Klinik bulguların puanlarının toplamı tutulan alan katsayısı ile çarpılır. Her bölge için elde edilen çarpım değerleri toplanarak total HECSI skoru belirlenir.

Tedavi sonunda hastalar doktor tarafından klinik olarak değerlendirildi; sonuç ne olursa olsun hastalar 4 hafta süreyle sadece vazelin kullanmalarına izin verilerek takip edildi ve lezyonlarda alevlenme ya da spontan gerileme olup olmadığı araştırıldı.

Doktorun klinik değerlendirmesi;

1. Tedavi öncesine göre daha kötü,
2. Değişiklik yok
3. Çok hafif düzelme var
4. Orta derecede düzelme var
5. Belirgin düzelme var

6. Tama yakın ya da tam düzelme var, şeklinde yapıldı.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmaya alınan 16 kronik el dermatitli hastanın 7'si (%43) erkek, 9'u (%56) kadındı. Hastalarının yaşları 25-78 arasında değişmekteydi (ort.  $44,6 \pm 18,1$ ). Pimekrolimus kullanan grup ile flutikazon propiyonat kullanan grubunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Her iki tedaviyi alan hastaların cinsiyetleri arasında da istatistiksel fark yoktu. Hastaların el dermatitinin süresi 1-30 yıl arasında değişmekteydi (ort.  $5,6 \pm 7,12$ ). Son ataklarının başlangıcı süresi ise 1 ay ile 12 ay arasında değişmekteydi (ort. 2,8 ay). Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir. Mesleklerine ait bilgiler ise Tablo 4.2'de yer almaktadır.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Pimekrolimus (n=8)	Flutikazon propiyonat (n=8)
Yaş (yıl, ort. $\pm$ SS)	42,2 $\pm$ 18,1	46,9 $\pm$ 18,9
Kadın	3 (%37,5)	6 (% 75)
Erkek	5 (% 62,5)	2 (% 25)
Ortalama el dermatiti süresi (yıl, ort. $\pm$ SS)	6,25 $\pm$ 9,7	5,0 $\pm$ 3,6
Son atak başlangıcı	3,13 $\pm$ 3,6	2,63 $\pm$ 1,4

SS: standart sapma

Tablo 4.2. Hastaların meslekleri

Meslek	Hasta Sayısı (n=16)
Ev hanımı	5
Temizlik görevlisi	3
Doktor	2
Emekli memur	2
Emekli laboratuvar teknisyeni	1
Ziraat mühendisi	1
Bahçıvan	1
İşsiz	1

Tedavi öncesi değerlendirmede klinik olarak belirlenen el dermatiti ön tanıları 16 hastanın 11'inde İKD, 3'ünde AKD ve 2'sinde atopik ekzema şeklindeydi. Hastaların el dermatiti klinik ön tanıları ve tedavi gruplarına dağılımı Tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3. El dermatitlerinin klinik öntanıları

El dermatiti tipi	Pimekrolimus (n= 8)	Flutikazon (n= 8)
İKD	5 (%37,5)	6 (%75)
AKD	3 (%62,5)	-
Atopik ekzema	-	2 (%25)

El dermatitinin tipi ile meslekler arası ilişki değerlendirildiğinde 5 ev hanımının 4'ünde (%80) İKD, birinde AKD mevcuttu. Temizlik personeli olarak çalışan 1 hastada AKD, birinde İKD ve diğerinde ise atopik ekzema mevcuttu. Doktor hastalardan birinde



atopik ekzema, diğesinde İKD saptandı. AKD'li diğeri hasta emekli laboratuvar teknisyeniydi.

Toplam 16 hastanın 10'u (%62,5) el ekzemalarının sürekli devam ettiğini söylerken, 4 hasta (%25) lezyonların her ay, kalan 2 hasta (%12,5) ise yılda en az 3 kez alevlendiğini ifade ediyordu. Atak sıklığı açısından iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Hastalarda görülen ekzema atak sıklıklarının tedavi gruplarında dağılımı Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Kronik el dermatiti ataklarının tekrarlama sıklığının tedavi gruplarına göre dağılımı

El dermatiti ataklarının	Pimekrolimus (n= 8)	Flutikazon (n= 8)	P değeri
Hiç tam düzelmiyor	5 (%62,5)	5 (%62,5)	> 0,05
Her ay tekrarlıyor	2 (%25,0)	2 (%25,0)	> 0,05
Yılda 3'ten fazla tekrarlıyor	1 (%12,5)	1 (%12,5)	> 0,05
TOPLAM	8 (%100)	8 (%100)	> 0,05

Tüm hastalara yama testi yapıldı. Toplam 16 hastanın 4'ünde (%25) pozitiflik tespit edildi. Yama testi pozitif olan hastaların 3'ü randomize olarak pimekrolimus, 1'i flutikazon propiyonat tedavisi aldı. Yama testi pozitif 4 hastanın 2'sinde nikel karşı (++) duyarlılık tespit edilirken, 1 hasta merkaptobenzotiyazol ve tiuram mix'e karşı (++) duyarlılık, diğeri hasta ise peru balsamına karşı (+++) ve parfüm miks'e karşı ise (++) duyarlılık saptandı. Nikel duyarlı tespit edilen hastalardan biri ev hanımı, diğeri doktordu ve her iki hasta da nikel allerjisini düşündürecek öykü veriyordu. Ev hanımı olan hastada şüphelenilen el dermatiti tipi zaten AKD'di. Doktor olan diğeri hastanın el dermatiti atopik ekzema idi ancak hasta vücudun diğeri bölgeleri için nikel allerjisini düşündürür öykü veriyordu. Merkaptobenzotiyazol ve tiuram mix'e duyarlı tespit edilen hasta temizlik personeli olarak çalışıyordu ve el dermatiti işe başladıktan bir yıl sonra ortaya çıkmıştı. Bu hastada başlangıçta şüphelenilen dermatit tipi AKD'di ve eldivenlere karşı hassasiyeti düşündürecek klinik görünümdeydi. Yama testinde peru balsamına (+++) ve parfüm miks'e karşı (++) duyarlı tespit edilen hasta Maden Tetkik

Arama Enstitüsünde laboratuvar teknisyeni olarak çalışmış ve emekli olmuş bir hastaydı ve el dermatiti çalıştığı yıllarda başlamıştı (30 yıl önce). Yama testi pozitif ve negatif tespit edilen hastaların tedavilere göre dağılımı Tablo 4.5’de görülmektedir.

Tablo 4.5. Yama testi pozitif olan hastaların tedavi gruplarına göre dağılımı

YAMA TESTİ	Pimekrolimus	Flutikazon
Pozitif	3 (%37,5)	1(%12,5)
Negatif	5 (%62,5)	7 (%87,5)
Toplam	8 (%100)	8 (%100)

Tedavi öncesi semptomlar sorgulandığında 16 hastanın 8’i yanma, batma veya kaşıntı tarif ediyordu. Diğer 8 hastanın lezyonları asemptomatikti. Bir hastada hem yanma, hem de kaşıntı semptomu mevcuttu. Başlangıç semptomları açısından iki tedavi grubu arasında fark tespit edilmedi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tedavi öncesi semptomların her iki tedavi grubuna dağılımı

Semptom	Pimekrolimus	Flutikazon propiyonat	P
Kaşıntı	3 (% 50)	3(% 50)	> 0,05
Yanma	2 (% 66,7)	1 (% 33,3)	> 0,05

Hastaların kaşıntı düzeyinin tedavi gruplarına dağılımı ve oranları Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Tedavi öncesi belirlenen kaşıntı şiddetinin tedavi gruplarına göre dağılımı

Kaşıntı (başlangıç)	Pimekrolimus (n= 8)	Flutikazon (n= 8)
Yok	5 (%62,5)	5 (%62,5)
Hafif	1 (%12,5)	1 (%12,5)
Orta	0	0
Şiddetli	1 (%12,5)	1 (%12,5)
Çok	1 (%12,5)	1 (%12,5)
Toplam	8 (%100)	8 (%100)

\*p > 0,05

Tedavi öncesi hastaların fotoğraflama yöntemi kullanılarak belirlenen el dermatitin klinik düzeyi 16 hastanın 2'sinde (%12,5) hafif, 10'unda (%62,5) orta, 4'ünde (%25,0) ise şiddetli olarak belirlendi. İki tedavi grubu arasında fotoğraflama yöntemi ile belirlenen dermatit şiddeti açısından fark tespit edilmedi (p>0,05) ( Tablo 4.8 ).

Tablo 4.8. Tedavi öncesi fotoğraflama yöntemi ile belirlenen el dermatiti şiddetinin tedavi gruplarına göre dağılımı

		Pimekrolimus (n= 8)	Flutikazon (n= 8)	Toplam (n=16)
Fotoğraflama yöntemi	Yok	-	-	-
	Hafif	1 (%12,5)	1 (%12,5)	2(%12,5)
	Orta	5 (%62,5)	5 (%62,5)	10(%62,5)
	Şiddetli	2 (%25,0)	2 (%25,0)	4(%25,0)
	Çok şiddetli	-	-	-

Tedavi başlangıcında hesaplanan HECSI skoru pimekrolimus kullanan grup için ortalama  $23,6 \pm 13,4$ , flutikazon grubunda ise  $24 \pm 15,5$  olarak belirlendi. Her iki grup arasında başlangıç HECSI skorları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ) ( Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Tedavi öncesi klinik değerlendirmede HECSI skoru ile belirlenen el dermatit şiddetinin tedavi gruplarına göre dağılımı

	Pimekrolimus	Flutikazon	p
HECSI başlangıç (ort. + SS )	$23,6 \pm 13,4$	$24,0 \pm 15,5$	$>0,05$

Tedavi süresince hastaların fotoğraflama yöntemi kullanılarak takip edilen tedavi yanıtları başlangıçtan itibaren ilk iki hafta içinde en fazla olmak üzere düzelme göstermiştir. Friedman tekrarlı ölçüm varyans analizi ile her iki grupta tedaviye belirgin yanıt olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Tedavi öncesi klinik değerlendirmede fotoğraflama yöntemi ile belirlenen el dermatiti şiddetinin tedavi süresince değişimi

Tedavi	Tedavi	2. hafta	4. hafta	6. hafta	8. hafta
Pimekrolimus	3	2	1,5	1,	1,
Flutikazon (ortanca)	3	2	2	1,	1,
TOPLA	3	2	2	1,	1,
M (ortanca)				5	0

Tedavi süresince HECSI skoru ile takip edilen tedavi yanıtları başlangıçtan itibaren ilk iki haftada en fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı düzelme göstermiştir. Tedaviye yanıt açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ortalamalardaki değişim Tablo 4.11’de gösterilmiştir

Tablo 4.11. Her iki tedavi grubu için tedavi öncesi HECSI skoru ile belirlenen el dermatiti şiddet skorunun tedavi süresince değişimi

TEDAVİ		ECSI Tedavi öncesi	ECSI .hafta	ECSI .hafta	ECSI .hafta	ECSI .hafta
Pi mekrolim	Ortalama Standart deviasyon	3,6	,8	,6	,6	,5
Fl utikazon	Ortalama Standart deviasyon	4,0	,7	,0	,4	,8
T oplam	Ortalama Standart deviasyon	3,8	,3	,8	,0	,69

\*Her iki grupta da  $p < 0,0001$

Tedavi başlangıcında sorgulanan kaşıntı düzeyi yanıtları başlangıçtan itibaren giderek azalmıştır. En hızlı düzelme ilk 2 haftada gelişmiştir. Tüm hastalar kaşıntı şiddetini her kontrolde bir öncekine göre daha az olarak yorumlarken sadece el dermatiti tipi atopik ekzema olan ve flutikazon propiyonat tedavisi alan bir hastanın kaşıntısı azalıp artarak devam etmiştir (tedaviye belirgin yanıtı olmasına rağmen). Kaşıntının tedaviye yanıtı açısından iki tedavi grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Her iki grup için tedavi öncesi belirlenen kaşıntı şiddetinin tedavi süresince değişimi

TEDAVİ		tedavi	.hafta	.hafta	.hafta	.hafta
Pi mekrolim	Ortanca					
Fl utikazon	Ortanc					
T oplam	Ortanc					

Tedaviye bağılı yan etkiler 3 hastada görülmüştür. Bu hastaların üçü de pimekrolimus tedavisi alan grupta yer alıyordu. Hastaların 2'sinde ilk birkaç gün içinde gelişen ve kısa sürede kendiliğinden düzelen yanma hissi olmuştur. Diğer hasta ise derisinde incelme hissettiğini belirtmiştir ama bu durum doktor gözlemiyle desteklenmemiştir. Hiçbir hasta yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmamıştır.

Tedavi sonunda doktor tarafından değerlendirilen toplam 16 hastanın 10'unda (%62,5) tama yakın ya da tam düzelme tespit edildi. Bir hastada belirgin düzelme, 2 hastada orta düzeyde ve 3 hastada da hafif düzelme saptandı. Tedaviye tamamen yanıtız kalan hastamız olmadı. Pimekrolimus grubu ve flutikazon propiyonat grubu arasında tedaviye yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Tedavi sonunda hastaların doktor tarafından değerlendirilen tedavi yanıtları Tablo 4.13'de gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Tedavi sonunda hastaların doktor tarafından değerlendirilen tedavi yanıtları

		Pimekrolimus (n= 8)	Flutikazon (n=8)
Tedavi sonu doktor değerlendirmesi	Düzelme yok	-	-
	Hafif düzelme	2	1
	Orta dereceli düzelme	-	2
	Belirgin düzelme	1	-
	Tama yakın ya da tam düzelme	5	5
TOPLAM		8	8



## 5.TARTIŞMA

Kronik el ekzeması tanısı alan hastaların dermatit tipleri 16 hastanın 11'inde (%68,8) İKD, 3'ünde (%18,8) AKD ve 2 hastada (%12,5) atopik ekzema olarak değerlendirildi. Literatürde İKD genel populasyonda tüm el ekzemalarının % 35'ini oluştururken, AKD %19-33'ünden ve atopik ekzema ise %11-36'sından sorumlu olarak bildirilmiştir. Bu açıdan değerlendirildiğinde bizim olgularımızda İKD oranı yüksek bulundu. Ancak el dermatitlerinin mesleki dağılımına bakıldığında; evhanımlarında, temizlik işinde çalışanlarda ve sağlık personelinde İKD görülme sıklığının genel populasyona göre çok daha yüksek olduğu bilinmektedir(2-4,8,37). Hastalarımızın meslekleri göz önüne alındığında, toplam 16 hastanın 10'unun mesleki açıdan yüksek riskli grupta olduğu tespit edilmiştir (5 ev hanımı, 3 temizlik işçisi ve 2 sağlık personeli). Bu nedenle, çalışmamızdaki yüksek İKD yüzdesinin çalışılan hasta popülasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Yama testi sonuçlarına bakıldığında hastaların 25'de saptanan pozitiflik literatürle uyumlu bulunmuştur. El dermatitlerinde yama testi pozitifliği pek çok klinik çalışmayla değerlendirilmiştir. Erdi ve ark., 96 el dermatitli hastada yama testi yaparak hastaların %30.5'inde kontakt duyarlılık saptamışlardır(7). Akgün ve ark., 70 kontakt dermatitli hastaya ve 20 kişilik kontrol grubuna yama testi yaparak hasta grubunda %37,2, sağlıklı grupta ise %5 oranında yama testi pozitifliği tespit etmişlerdir(6) .

Yama testlerinde en sık pozitif reaksiyona neden olan madde nikel sülfat olarak bildirilmektedir(6,8,38-40). Bizim yama testi pozitif 4 olgumuzda toplam 6 allerjene karşı pozitif reaksiyon tespit edilmiştir (2 nikel, 1 merkaptobenzotiyazol, 1 tiuram mix, 1 peru balsamı, 1 parfüm mikse karşı). Hasta sayısının azlığı oran vermek için uygun olmasa da bizim hastalarımızda da literatürle uyumlu olarak en sık yama testi pozitifliği nikel sülfata karşı görülmüştür. Yama testi pozitif olguların dermatitlerinin tipi, hastanın öyküsü ve mesleklerine bakıldığında yama testi sonuçları anlamlı olarak yorumlandı. Thiuram miks ve merkaptobenzotiyazol lateks eldivenlerde mevcut olan akseleratör maddelerdir. Bu iki maddeye birden pozitif reaksiyon veren hasta temizlik personeli olarak çalışıyordu, sürekli eldiven kullanmak zorundaydı ve lezyonları eldiven teması olan bölgelere lokalizeydi. Peru balsamı ve parfüm mikse karşı duyarlı bulunan hasta Maden Tetkik Arama Enstitüsünün laboratuvarında yıllarca laboratuvar teknisyeni olarak çalışmış ve emekli olmuş bir hastaydı ve duyarlılığının mesleki olarak gelişmiş olabileceği düşünüldü.



Klinik çalışmalarda el dermatitlerinin şiddetini belirleyebilmek için standart yöntemler gereklidir. Henüz tamamen kabul edilmiş, standart bir yöntem mevcut değildir. Çalışmamızda daha objektif değerlendirme yapabilmek için literatür taraması yapılarak el dermatitlerinin şiddetini belirlemek için kullanılan yöntemler araştırılmış ve bu amaçla kullanılan toplam 4 yöntem bulunmuştur.

#### 1. Fotoğraflama yöntemi

Kronik el dermatitlerinin şiddetini klinik olarak belirlemek için kullanılan yöntemlerden ilki fotoğraflama yöntemi ile değerlendirmedir. Dermatolojik hastalıklarda fotoğraflama yöntemleri kullanarak hastalık şiddetini değerlendirme, akne vulgaris ve fotohasar için yıllardır kullanılmaktadır(41,42). Kronik el dermatitlerinde standart bir fotoğraflama yöntemi geliştirmek için Coenraads ve arkadaşları bir çalışma yapmışlar. El dermatitlerinde oldukça deneyimli 5 uzman tarafından fotoğraf havuzundan seçilen fotoğrafları değerlendirerek, aralarından her şiddet düzeyini en iyi yansıttığını dūřündükleri 4 tanesini seçmişler ve 5 şiddet düzeyi belirleyerek toplam 20 fotoğraftan oluşan bir indeks hazırlamışlar. Yöntemin geçerliliğini test etmek için 11 dermatoloğun her biri 28 hastayı (hastaların yüzlerini görmeden ve konuşmadan) değerlendirmiş. Ertesi gün yine aynı hastaları aynı yöntemle değerlendirmişler ve böylece hem intraobserver hem de interobserver güvenilirlik değerlendirilmiştir. Sonuçta 28 hastanın 21'inde uzmanlar tamamen aynı skoru belirlemişlerdir. İnaobserver değerlendirme sonucunda da skalanın güvenilir olduğu bulunmuştur(43) . Henüz klinik çalışmalarda denenmemiş olan bu değerlendirme yöntemi, objektif değerlendirmeye olanak sağlayabileceği dūřnlerek bizim çalışmamızda da kullanılmıştır.

Tedavi süresince fotoğraflama yöntemi kullanılarak takip edilen tedavi yanıtları başlangıçtan itibaren ilk iki haftada en fazla olmak üzere, tedavi boyunca düzelmeye devam etmiştir. İki tedavi grubu arasında fotoğraflama yöntemi ile yapılan değerlendirmede tedaviye yanıt açısından fark izlenmemiştir. Bu güne kadar kronik el dermatitlerinin tedavisinde pimekrolimus verilen çalışmalarda klinik şiddetti değerlendirmede fotoğraflama yöntemi kullanılmamıştır(34,35).

## 2. HECSI (Hand eczema severity index)

Diğer bir klinik değerlendirme yöntemi olan HECSI, psöriazis ve atopik dermatit için kullanılan skorlama sistemleri örnek alınarak hazırlanmış bir yöntemdir. Hem hastalık yaygınlığını hem de şiddetini değerlendirmeye dahil eder. Held ve ark., tarafından hazırlanan bu yöntemde toplam skor 0-360 arasında değişir. Yazarlar bu yöntemin intraobserver ve interobserver güvenilirliğini değerlendirmişler ve interobserver güvenilirliği oldukça yüksek bulmuşlardır. Ancak aynı hasta aynı gözlemci tarafından iki kez değerlendirildiğinde iki skor arasında 13.3 puandan fazla fark olma riskini de %50 olarak bulmuşlar ve intraobserver güvenilirliği kabul edilebilir düzeyde olarak yorumlanmıştır(44) . Skorda en yüksek değer 360 olmasına rağmen yazarlar hastalarının neredeyse tamamının skorunun 100'ün altında olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak başlangıç skorları 100'ün altında tespit edildi. (Pimekrolimus kullanan grup için ortalama  $23,6 \pm 13,4$ , flutikazon grubunda ise  $24 \pm 15,5$ ). Atopik dermatitli hastalarda kullanılan skorlama sistemlerinde de benzer durum mevcuttur ve şiddetli hastalığın skorunun bile en yüksek skorunun çok altında olmasının yöntemin güvenilirliğini arttırdığı öne sürülmektedir(45). Daha önce topikal pimecrolimus kullanılarak tedavi edilmeye çalışılan kronik el dermatiti çalışmalarında HECSI skorlama yöntemi kullanılmamıştır.

## 3. HEASI (Hand eczema area and severity index)

Atopik dermatit için kullanılan EASI skorunun el ekzamaları için modifiye edilerek hazırlanmış şeklidir. HECSI ile oldukça benzer olan bu yöntemde tutulan alan katsayıları değişiktir. Klinik bulgular açısından HECSI'den farkı ise infiltrasyon/papülyasyon yerine likenifikasyon maddesinin mevcut olmasıdır(46) .

## 4. HEAS (Hand eczema area and severity score)

HEASI ve HECSI ile oldukça benzer olan bu yöntemde de hem hastalık yaygınlığı hem de şiddeti değerlendirmeye dahil edilmiştir(47,48) .

Bu skorlama yöntemlerinin hiç biri herkes tarafından kabul görerek standart kullanıma henüz geçmemiştir. Güvenilirliklerinin yapılacak çok sayıdaki klinik çalışmada test edilmesi gereklidir. Ancak herhangi bir skorlama sistemi kullanılmadan yapılmış çalışmalarda klinik

değerlendirme sadece var veya yok diye yorumlanarak yapılmıştır. Böyle bir değerlendirme ne takip edilebilir, ne de kıyaslanabilir. Skorlama sistemlerinin mevcut eksikliklerine rağmen sadece doktorun subjektif değerlendirmesine oranla çok daha objektif oldukları düşüncesiyle çalışmamızda mevcut yöntemler arasından seçilen iki yöntem kullanılmıştır. Çalışmamızda hastaların tedaviye yanıtlarını değerlendirebilmek için hem hastalık şiddetini hem de yaygınlığını değerlendirmeye alan HECSI yöntemini tercih etme nedenimiz diğer iki skorlama sisteminde tutulan alan katsayılarının belirlenmesinin daha karışık ve uygulanmasının zor olmasıdır. Herbiri tek bir klinik çalışmada kullanılmış olan bu skorlama yöntemlerinin birbirlerine üstünlükleri zaten bilinmediğinden kullanım kolaylığı olan seçilmiştir. Çalışmamızın sonucunda iki tedavi grubu arasında HECSI yöntemi kullanılarak yapılan klinik değerlendirmede tedaviye yanıt açısından fark izlenmemiştir.

Tedavi başlangıcında sorgulanan kaşıntı düzeyi giderek azalmıştır. En hızlı düzelme ilk 2 haftada gelişmiştir. Her iki tedavi kaşıntı semptomuna etki açısından benzer bulunmuştur.

Tedaviye bağlı yan etkiler bizim çalışmamızda sadece pimekrolimus kullanan hasta grubunda gelişmiştir. Bu yan etkiler; iki hastada tedavinin ilk birkaç gününde görülen ve tedaviyi kesmeyi gerektirmeyen yanma hissi ve bir hastada tedavinin ikinci haftasından tedavi sonuna kadar devam eden deride incelleme hissiydi ancak klinik değerlendirmede deride atrofi tespit edilmedi. Yan etki nedeniyle hiçbir hasta tedaviyi bırakmadı. Dolayısıyla hem pimekrolimus hem de flutikazon propiyonat tedavi açısından güvenilir bulundu. Topikal steroid kullanımı sonucunda geliştiği pek çok çalışmayla belirlenmiş olan deride atrofi, telenjektazi, pigmentasyon bozuklukları gibi lokal yan etkilerin flutikazon propiyonat ile gelişmemesi bu kremün uzun süreli kullanımında dahi oldukça güvenilir ve etkili olduğunu bildiren çalışmalarla uyumluydu(36,49-51) . Çalışmamızda pimekrolimus krem ile kıyaslamak için flutikazon propiyonatın seçilmesinin nedeni bu steroidin etkinlik ve güvenilirlik profilinin iyi olmasıydı. Bu çalışma ile elde edilen sonuçlar yorumlanırken unutulmaması gereken faktörlerden biri tüm topikal steroidlerin aynı güvenilirlik profiline sahip olmadığıdır. Flutikazon propiyonattan daha potent topikal steroidler ile yan etki gelişme riskinin daha yüksek olduğu bilindiğinden pimekrolimusun etkinliğinin ve güvenilirliğinin yapılacak başka çalışmalarda daha potent topikal steroidlerle de karşılaştırılarak değerlendirilmesi uygun olabilir.

Pimekrolimus krem çalışmamızda kronik el dermatitlerinin tedavisinde orta potent topikal steroidler kadar etkili ve güvenilir bulunmuştur. Ancak çalışma için seçilen hasta grubunun el dermatitleri kronik seyirli olmalarına rağmen tedaviye dirençli olgulardan oluşmamaktaydı. Ayrıca hasta sayının az olması, hiperkeratotik ekzema ve dishidrotik ekzema gibi tedaviye daha dirençli el ekzeması olan hastamızın hiç olmaması nedeniyle, pimecrolimus krem tedavisinin etkisini dirençli el ekzeması tiplerinde, önceden alınan farklı tedavilere

dirençli olan hastalarda ve daha çok hastayla yapılacak bir klinik çalışma ile değerlendirmek gereklidir.

Kronik el ekzemalarının tedavisinde tedaviyi seçerken tedavi maliyeti de mutlaka dikkate almak gereklidir. Pimekrolimus krem tedavide başarılı bulunmuştur ancak tedavi maliyeti standart tedavi seçenekleri arasında yer alan flutikazon propiyonata göre yaklaşık 6 kat fazladır. Yan etki profili açısından flutikazon tedavisi oldukça güvenilir bulunduğundan dolayı özellikle tedaviye refrakter olmayan hastalarda ve klinik tiplerde bu sonuç dikkate alınmalıdır.

## 6.SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Kronik el ekzemalarının tedavisinde pimekrolimus krem, yüksek güvenilirlik profili olduğu bilinen orta potent bir topikal steroid olan flutikazon propiyonat kadar etkili ve güvenilir bulunmuştur.
2. Pimekrolimus krem ile flutikazon propiyonatin tedavi maliyeti karşılaştırıldığında pimekrolimusun maliyeti 6 kat fazla tespit edilmiştir.

3. Sonuç olarak, pimekrolimus krem kronik el ekzemalarının tedavisinde flutikazon propiyonat kadar etkili ve güvenilir bulunmakla birlikte daha yüksek tedavi maliyetine sahip olduğu için kronik el ekzemalarında tedavi seçilirken bu durumun göz önüne alınması gerektiği düşünülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Braun-Falco O: Dermatitis. Dermatology. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 2000.
2. Warshaw EM: Therapeutic options for chronic hand dermatitis. Dermatol Ther 17(3):240-50, 2004.
3. Smit HA, Burdorf A, Coenraads PJ: Prevalence of hand dermatitis in different occupations. Int J Epidemiol 22(2):288-93, 1993.
4. Meding B, Swanbeck G: Occupational hand eczema in an industrial city. Contact Dermatitis 22(1):13-23, 1990.
5. Landow K: Hand dermatitis. The perennial scourge. Postgrad Med 103(1):141-2, 145-8, 151-2, 1998.
6. Akgün N: El kontakt dermatitlerinde yama testi, Tıpta uzmanlık tezi, İstanbul, Haydarpaşa Numune Hastanesi, 1994.
7. Erdi H: El dermatitlerinde kontakt duyarlılık araştırılması, Tıpta uzmanlık tezi, Ankara, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1992.
8. Gebhard M: Handbook of contact dermatitis. London, Martin Dunitz, 2000.

9. Duarte I, Terumi Nakano J, Lazzarini R: Hand eczema: evaluation of 250 patients. *Am J Contact Dermat* 9(4):216-23, 1998.
10. Shum KW, English JS: Allergic contact dermatitis in food handlers, with patch tests positive to Compositae mix but negative to sesquiterpene lactone mix. *Contact Dermatitis* 39(4):207-8, 1998.
11. Selvaag E, Holm JO, Thune P: Allergic contact dermatitis in an aroma therapist with multiple sensitizations to essential oils. *Contact Dermatitis* 33(5):354-5, 1995.
12. Soni BP, Sherertz EF: Allergic contact dermatitis from azathioprine. *Am J Contact Dermat* 7(2):116-7, 1996.
13. Farm G: Contact allergy to colophony and hand eczema. A follow-up study of patients with previously diagnosed contact allergy to colophony. *Contact Dermatitis* 34(2):93-100, 1996.
14. Greig JE, Thoo SL, Carson CF, et al: Allergic contact dermatitis following use of a tea tree oil hand-wash not due to tea tree oil. *Contact Dermatitis* 41(6):354-5, 1999.
15. Isaksson M, Bruze M: Occupational allergic contact dermatitis from olive oil in a masseur. *J Am Acad Dermatol* 41(2 Pt 2):312-5, 1999.
16. Jolanki R, Kanerva L, Estlander T: Occupational allergic contact dermatitis caused by epoxy diacrylate in ultraviolet-light-cured paint, and bisphenol A in dental composite resin. *Contact Dermatitis* 33(2):94-9, 1995.
17. Odom RB: *Andrews' Diseases of the skin*, ninth ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000.
18. Kaaber K, Veien NK, Tjell JC: Low nickel diet in the treatment of patients with chronic nickel dermatitis. *Br J Dermatol* 98(2):197-201, 1978.
19. Menne T, Hjorth N: Frictional contact dermatitis. *Am J Ind Med* 8(4-5):401-2, 1985.
20. Hersle K, Mobacken H: Hyperkeratotic dermatitis of the palms. *Br J Dermatol* 107(2):195-201, 1982.
21. Onder M, Oztas M, Arnavut O: Nargile (Hubble-Bubble) smoking-induced hand eczema. *Int J Dermatol* 41(11):771-2, 2002.
22. Li LF, Wang J: Contact hypersensitivity in hand dermatitis. *Contact Dermatitis* 47(4):206-9, 2002.
23. Du Vivier A: *Atlas of clinical dermatology*, third ed, Elsevier Science Limited, 2002.
24. Thestrup-Pedersen K, Andersen KE, Menne T, et al: Treatment of hyperkeratotic dermatitis of the palms (eczema keratoticum) with oral acitretin. A single-blind placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol* 81(5):353-5, 2001.
25. Wolverton S: *Comprehensive dermatologic drug therapy*. Philadelphia, W.B.Saunders, 2001.
26. Odia S, Vocks E, Rakoski J, et al: Successful treatment of dyshidrotic hand eczema using tap water iontophoresis with pulsed direct current. *Acta Derm Venereol* 76(6):472-4, 1996.
27. Swartling C, Naver H, Lindberg M, et al: Treatment of dyshidrotic hand dermatitis with intradermal botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol* 47(5):667-71, 2002.
28. Darsow U, Lubbe J, Taieb A, et al: Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 19(3):286-95, 2005.
29. Breuer K, Werfel T, Kapp A: Safety and efficacy of topical calcineurin inhibitors in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 6(2):65-77, 2005.

30. Lipozencic J: Pimecrolimus--a safe and effective local immunomodulator in the treatment of inflammatory skin diseases. *Acta Dermatovenerol Croat* 13(1):63-9, 2005.
31. Papp KA, Werfel T, Folster-Holst R, et al: Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a two-year study. *J Am Acad Dermatol* 52(2):240-6, 2005.
32. Eichenfield LF, Lucky AW, Langley RG, et al: Use of pimecrolimus cream 1% (Elidel) in the treatment of atopic dermatitis in infants and children: the effects of ethnic origin and baseline disease severity on treatment outcome. *Int J Dermatol* 44(1):70-5, 2005.
33. Kaufmann R, Folster-Holst R, Hoger P, et al: Onset of action of pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic eczema in infants. *J Allergy Clin Immunol* 114(5):1183-8, 2004.
34. Belsito DV, Fowler JF, Jr., Marks JG, Jr., et al: Pimecrolimus cream 1%: a potential new treatment for chronic hand dermatitis. *Cutis* 73(1):31-8, 2004.
35. Thaci D, Steinmeyer K, Ebelin ME, et al: Occlusive treatment of chronic hand dermatitis with pimecrolimus cream 1% results in low systemic exposure, is well tolerated, safe, and effective. An open study. *Dermatology* 207(1):37-42, 2003.
36. Chu AC, Munn S: Fluticasone propionate in the treatment of inflammatory dermatoses. *Br J Clin Pract* 49(3):131-3, 1995.
37. Stingeni L, Lapomarda V, Lisi P: Occupational hand dermatitis in hospital environments. *Contact Dermatitis* 33(3):172-6, 1995.
38. Banfield CC, Basketter DA, Powell SM: Cutaneous reactivity of the hands in nickel-sensitive patients with hand eczema. *Contact Dermatitis* 38(6):316-8, 1998.
39. el Samahy MH, el-Kerdani T: Value of patch testing in atopic dermatitis. *Am J Contact Dermat* 8(3):154-7, 1997.
40. Kanerva L, Kiilunen M, Jolanki R, et al: Hand dermatitis and allergic patch test reactions caused by nickel in electroplaters. *Contact Dermatitis* 36(3):137-40, 1997.
41. Griffiths CE, Wang TS, Hamilton TA, et al: A photonumeric scale for the assessment of cutaneous photodamage. *Arch Dermatol* 128(3):347-51, 1992.
42. Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ: Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol* 22(5):439-44, 2004.
43. Coenraads PJ, Van Der Walle H, Thestrup-Pedersen K, et al: Construction and validation of a photographic guide for assessing severity of chronic hand dermatitis. *Br J Dermatol* 152(2):296-301, 2005.
44. Held E, Skoet R, Johansen JD, et al: The hand eczema severity index (HECSI): a scoring system for clinical assessment of hand eczema. A study of inter- and intraobserver reliability. *Br J Dermatol* 152(2):302-7, 2005.
45. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al: The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol* 10(1):11-8, 2001.
46. Hanifin JM, Stevens V, Sheth P, et al: Novel treatment of chronic severe hand dermatitis with bexarotene gel. *Br J Dermatol* 150(3):545-53, 2004.
47. Kucharekova M, Van De Kerkhof PC, Van Der Valk PG: A randomized comparison of an emollient containing skin-related lipids with a petrolatum-based emollient as adjunct in the treatment of chronic hand dermatitis. *Contact Dermatitis* 48(6):293-9, 2003.

48. Simons JR, Bohnen IJ, van der Valk PG: A left-right comparison of UVB phototherapy and topical photochemotherapy in bilateral chronic hand dermatitis after 6 weeks' treatment. *Clin Exp Dermatol* 22(1):7-10, 1997.
49. Lebwohl M: Efficacy and safety of fluticasone propionate ointment, 0.005%, in the treatment of eczema. *Cutis* 57(2 Suppl):62-8, 1996.
50. Juhlin L: Comparison of fluticasone propionate cream, 0.05%, and hydrocortisone-17-butyrate cream, 0.1%, in the treatment of eczema. *Cutis* 57(2 Suppl):51-6, 1996.
51. Delescluse J, van der Endt JD: A comparison of the safety, tolerability, and efficacy of fluticasone propionate ointment, 0.005%, and betamethasone-17,21-dipropionate ointment, 0.05%, in the treatment of eczema. *Cutis* 57(2 Suppl):32-8, 1996.