

Demet Kartal,
Nazan Şengün*,
Serap Utaş**

Renal Transplantasyon Yapılan Hastalarda Görülen Deri Bulguları

Skin Findings in Renal Transplantation Patients

Özet

Amaç: Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde renal transplantasyon yapılan hastalarda gözlenen deri bulgularının saptanması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji hastanesi renal transplantasyon polikliniğinde takip edilmekte olan hastalar dahil edildi. Rutin kontrolleri sırasında dermatolojik açıdan değerlendirildi. Hastaların yaş, cins, transplantasyon tarihi, transplantasyonun kimden yapıldığı, kullandığı ilaçlar, özgeçmişindeki dermatolojik hastalıklar ve muayene esnasındaki dermatolojik bulguları kaydedildi. Gerekli görülen lezyonlardan biyopsi alındı.

Bulgular: Çalışmaya 25'i bayan (%26.6), 69'u erkek (%73.4) toplam 94 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 36±10 yıl idi. En sık deri bulgusu kullanılan ilaçlara bağlı gelişen akne (n=20) (%21.3) idi. Enfeksiyöz hastalıklardan en sık verrü (n=17) gözlemlendi. Verrü dışındaki viral hastalıklardan zona zoster (n=3), yüzeysel mantar enfeksiyonlarından onikomikoz (n=5), tinea versikolor (n=2), tinea pedis (n=2), bakteriyel deri hastalıklarından follikülit (n=2), paronişi (n=1), premalin lezyonlardan aktinik keilit, bowenoid papülozis mevcuttu. Bunlar dışında stria (n=3), kserozis (n=2), kornu kutaneum, cafe au lait, sebace hiperplazi ve seboreik dermatit, skin tag, hipertrikoz, unguis incarnatus, kalsinozis gözlenen diğer deri bulguları arasında yer almaktaydı. Hastaların hiçbirinde malin deri lezyonu saptanmadı.

Sonuç: Renal transplantasyon yapılan hastalarda uzun süreli kullanılan farklı immünsupresif ilaçlar nedeniyle oldukça çeşitli deri lezyonları gelişmektedir.

Anahtar kelimeler: Renal transplantasyon, deri

Abstract

Objective: It was aimed to identify skin findings those were seen in patients who undergone renal transplantation.

Methods: Patients who have been followed in Erciyes University Nephrology Hospital renal transplantation outpatient clinic were included in the study. They were evaluated for dermatologic findings during routine controls. Age, gender, transplantation date, identity of organ donor, history of medications, dermatological history and dermatological findings during examination were recorded. Biopsy was performed when needed.

Results: In total 94 patients, 25 female (26.6%) and 69 male (73.4%), were recruited to the study. Mean age was 36±10 years. The most frequent skin finding was drug-related acne (n=20). Most common infectious disease was verruca (n=17). There were viral disease other than verruca such as herpes zoster (n=3), superficial mycosis such as onychomycosis (n=5), tinea versicolor, tinea pedis and bacterial skin disease (n=2), and paronychia (n=1) and pre-malign lesions such as actinic cheilitis and bowenoid papulosis. Besides these, stria (n=3), kserosis (n=2), cornu cutaneum, café-au-lait spots, sebaceous hyperplasia and seborrheic dermatitis, skin tag, hypertrichosis, unguis incarnatus and calcinosis were other skin findings those were seen. No malign skin lesion was observed in any of patients.

Conclusion: Miscellaneous skin lesions should develop in patients those undergone renal transplantation due to long-term utilization of various immunosuppressive drugs.

Key words: Renal transplantation, skin

Erciyes Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı,
Kayseri, Türkiye

*Kayseri Eğitim Araştırma
Hastanesi, Deri ve
Zührevi Hastalıklar Bölümü,
Kayseri, Türkiye

**Acıbadem Fulya Hastanesi,
Deri ve
Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Demet Kartal,
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı,
Kayseri, Türkiye
Tel.: +90 344 225 75 75
E-posta: demetkartal@hotmail.com
Geliş Tarihi/Submitted: 16.11.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 02.01.2013

©Telif Hakkı 2013 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2013 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatolojidergisi.com

Giriş

Renal transplantasyon son dönem böbrek yetmezliği tedavisinde en etkili yöntemdir. Cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ve immunsupresif tedavideki gelişmeler, tüm dünyada organ transplantasyonu sayısında ve transplantasyon sonrası yaşam kalitesi ve sağkalım süresinin uzatılmasında belirgin ilerleme sağlanmıştır.

Graft fonksiyonunun yeterliliğinde immunsupresif tedavi oldukça önemlidir. Ancak bazen ömür boyu kullanılması gereken immunsupresif ilaçların immün sistem üzerindeki inhibitör etkileri nedeniyle, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar, çeşitli deri kanserleri ve ilaç reaksiyonları insidansında artış görülmektedir.

Amaç

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde renal transplantasyon yapılan hastalarda gözlenen deri bulgularının saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi nefroloji hastanesi renal transplantasyon polikliniğinde 2007-2009 yılları arasında

takip edilmekte olan hastalar dahil edildi. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan onay alındı. Rutin kontrolleri sırasında dermatolojik açıdan değerlendirildi. Hastaların yaş, cins, transplantasyon tarihi, transplantasyonun kimden yapıldığı, kullandığı ilaçlar, özgeçmişindeki dermatolojik hastalıklar ve muayene esnasındaki dermatolojik bulguları kaydedildi. Gerekli görülen lezyonlardan biyopsi alındı.

Çalışmada hastalar üç ayrı grupta toplandı. Transplantattan sonraki ilk bir yıl 1. grup, bir ile beşinci yıl arası 2. grup, beşinci yıldan sonraki hastalar ise 3. gruba dahil edildi. Sonuçların değerlendirilmesinde Student t testi ve Ki kare testi kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya 25 kadın (%26.6), 69 erkek (%73.4) toplam 94 hasta alındı. Hastaların yaş aralığı 19 ile 67 olup ortalaması 36 ± 10 yıl idi. Kadın ve erkek grubu arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Transplantasyon sürelerine göre hasta dağılımı; 1. grup 25 (%26.6), 2. grup 47 (%50), 3. grup 22 (%23.4) hasta şeklinde idi. Hastalar siklosporin, azatiyoprin, mikofenolat, sirolimus, everolimus, sistemik kortikosteroid gibi immunsupresif ilaçların değişik kombinasyonlarını kullanıyorlardı (Tablo 1). Transplantasyon 55 (%58) hastaya canlı donörden, 39 (%41.5) hastaya ise kadavradan yapılmıştı. Hastaların 16'sında (%17)

Tablo 1. Hastaların immunsupresif tedavi şemalarına göre dağılımı

İmmunsupresif tedavi	Hasta sayısı	%
St, S, Aza, T	1	1.0
St, S, Aza	5	5.3
St, S, MMF	8	8.5
St, S, Si	1	1.0
St, S	4	4.2
St, Aza, Si	1	1.0
St, Aza, T	4	4.2
St, MMF, Si	4	4.2
St, MMF, T	42	44.6
St, MMF	1	1.0
St, Si, T	1	1.0
St, Si	1	1.0
St, T	3	3.1
St	2	2.1
S, Aza	2	2.1
S, MMF	2	2.1
Aza, T	1	1.0
MME, T	7	7.4
MME, E	1	1.0
T, E	1	1.0
T	2	2.1
TOPLAM	94	100

St: steroid, S:siklosporin, Aza: azatiyopürin, T:takrolimus, MMF: mikofenolat mofetil, Si: sirolimus, E: everolimus

Tablo 2. Hastalarda görülen deri lezyonları

Deri lezyonu	Sayı (%)
Akne	21 (22.3)
Verrü	17 (18.1)
Onikomikoz	5 (5.3)
Herpes zoster	3 (3.2)
Stria	3 (3.2)
Seboreik dermatit	2 (2.1)
Kserozis	2 (2.1)
Folikülit	2 (2.1)
Tinea pedis	2 (2.1)
Pitriazis versikolor	2 (2.1)
Hipertrikoz	2 (2.1)
Paronişi	1(1.1)
Unguis incarninatus	1(1.1)
Bowenoid papülozis	1(1.1)
Aktinik keilit	1(1.1)
Sebase hiperplazi	1(1.1)
Kalsinozis kutis	1(1.1)
Epidermoid kist	1(1.1)
Kornu kutaneum	1(1.1)
Cafe au lait	1(1.1)
Egzama	1(1.1)
Toplam	71

birden fazla farklı tipte deri lezyonu, 38'inde (%40.4) tek tip deri lezyonu varken, 40 (%42.5) hastada herhangi bir deri lezyonu yoktu. Hastalarımızda en sık görülen deri lezyonları Tablo 2'de belirtilmiştir. Toplam 71 adet deri lezyonu değerlendirmeye alındı. En sık deri lezyonu 21 (%22.3) hastada görülen akneiform döküntü idi. Bundan sonra 17 (%18.1) hastada gözlenen verrüler geliyordu. Donörün canlı ya da kadavra olmasına göre değişen deri lezyonu dağılımı Tablo 3'de verilmiştir.

Enfeksiyöz nedenli deri lezyonları Tablo 4'de belirtilmiştir. On yedi (%18.1) hastada verrü, üç (%3.2) hastada herpes zoster enfeksiyonu olmak üzere toplam 20 hastada viral enfeksiyon vardı. Tüm hastalar içerisinde en sık enfeksiyöz hastalık verrü idi. Beş (%5.3) hastada onikomikoz, iki (%2.1) hastada tinea pedis, iki (%2.1) hastada pitriyazis versikolor vardı. İki (%2.1) hastada follikülit, bir (%1.1) hastada paronişi, bir (%1.1) hastada unguis incarnatus mevcuttu.

Hastalarımızda görülen immünsupresif tedavi ile ilişkili deri bulguları Tablo 5'te verilmiştir. İmmünsupresif tedavi ile ilişkili olarak saptanan toplam deri bulgusu sayısı 33 idi. Bunlardan en sık akne (n=21) (%22.3) görüldü. Ayrıca, 3 (%3.2) stria, 2 (%2.1) hipertrikoz, 2 (%2.1) kserozis, 2 (%2.1) seboreik dermatit, 1 (%1.1) sebase hiperplazi gözlemlendi. Flushing, ay yüzü, ilaç erupsiyonu, jinjival hiperplazi ise gözlenmedi.

Hastalarımızda premalin deri lezyonlarından bir (%1.1) bowenoid papülozis, bir (%1.1) aktinik keilit olmak üzere iki

adet deri lezyonu mevcuttu. Bunlardan Bowenoid papülozis 1. grupta, aktinik keilit ise 3. grupta yer almaktaydı. Malin herhangi bir deri lezyonuna rastlanmadı.

Bunlar dışında birer adet (%1.1) kalsinozis kutis, epidermoid kist, a kutaneum, cafe au lait makülü, egzama mevcuttu. Lezyonlardan, cafe au lait makülü 1. grupta, egzama, epidermoid kist ve kalsinozis kutis 2. grupta, kornu kutaneum ise 3. grupta idi.

Tartışma

Hastalar transplantasyon dönemine göre değerlendirilirken erken ve geç transplant dönemi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. İlk bir yıllık dönem erken, sonrası için geç transplant dönemi terimi kullanılmaktadır (1). Bu çalışmada hastaların transplant süreleri geniş aralıkta yer aldığı için üç ayrı grupta incelendi. Transplanttan sonraki ilk bir yıl 1. grup, bir ile beşinci yıl arası 2. grup, beşinci yıldan sonraki hastalar ise 3. Grup olarak değerlendirildi.

Renal transplantasyon yapılan hastalarda uzun süreli kullanılan farklı immünsupresif ilaçlar nedeniyle çeşitli deri lezyonları gelişmektedir. Bunlar arasında en sık görülenler kullanılan ilaçlara bağlı gelişen deri lezyonları, enfeksiyöz lezyonlar, premalin ve malin deri lezyonlarıdır (2-5).

Deri enfeksiyonları, dermatofitlere bağlı mantar enfeksiyonları, pitriyazis versikolor, kandidiyazis, viral enfeksiyonlar (verruka, molluskum kontagiyozum) ve dirençli bakteriyel enfeksiyonlar şeklinde sıklıkla izlenmektedir (4). Çalışmamızda en sık saptanan enfeksiyöz hastalık verrü olarak tespit edildi. Literatürde bir çalışmada renal transplantlı hastalarda verrü insidansı %40 olarak bulunmuştur (2). George ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise renal transplant yapılmış hastalarda görülen viral hastalıklar içerisinde verrü insidansı %62.4 olarak bildirilmiştir (6). Çalışmamızda verrü görülme oranı %18.1 idi. George ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastaların takibini renal transplantasyon sonrası 6 aylık döneme kadar yapmışlardır. Transplant sonrası ilk aylarda olası rejeksiyon ihtimali yüksekliği nedeniyle yüksek doz immünsupresif kullanılmaktadır. Bu çalışmanın yüksek doz immünsupresif kullanımı döneminde yapılmış olması bizim çalışmamızdan daha yüksek oranlarda verrü görülmesini açıklayacağını düşünüyoruz. Güleç ve ark tarafından yapılan bir çalışmada 102 renal transplantlı hastanın 65'inde (%63.7), kontrol grubunda ise 27 (%30.7) mantar enfeksiyonu

Tablo 3. Hastaların deri lezyonlarının verici türüne göre dağılımı

Deri lezyonu	Canlı donör	Kadavra
Akne	12	9
Verrü	12	5
Onikomikoz	3	2
Zona zoster	1	2
Stria	1	2
Folikülit	2	0
Pitriyazis versikolor	1	1
Hipertrikoz	1	1
Tinea pedis	0	2
Kserozis	0	2
Seboreik dermatit	2	0
Epidermal kist	0	1
Kalsinozis kutis	0	1
Unguis incarnatus	1	0
Androjenetik alopesi	1	0
Kornu kutaneum	1	0
Cafe au lait	0	1
Bowenoid papülozis	1	0
Sebase hiperplazi	1	0
Aktinik keilit	1	0
Egzama	0	1
TOPLAM	41	30

Tablo 4. Enfeksiyöz deri bulguları

Deri lezyonu	Sayı (%)	1. grup	2. grup	3. grup
Verrü	17 (18.1)	3	5	9
Onikomikoz	5 (5.3)	0	2	3
Herpes zoster	3 (3.2)	1	1	1
Folikülit	2 (2.1)	1	0	1
Tinea pedis	2 (2.1)	0	2	0
Pitriyazis versikolor	2 (2.1)	1	1	0
Paronişi	1 (1.1)	0	0	1
Unguis incarnatus	1 (1.1)	1	0	0
Toplam	33	7	11	15

saptanmış. Pitriyazis versikolor ve oral kandidiyazis kontrol grubu ile kıyaslandığında renal transplantlı hastalarda daha fazla sayıda iken, dermatofit enfeksiyonların kontrol grubu ile benzer sıklıkta görülmüş (7). Çalışmamızda oral kandidiyazisli hastaya rastlanmazken iki hastada pitriyazis versikolor, yedi hastada dermatofit enfeksiyonu mevcuttu. Güleç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada renal transplantasyon yapılan hastalarda yüzeysel mantar enfeksiyonunun tayini için deri, saç ve oral mukozalarda sürüntü materyalleri alınarak direkt mikroskopik olarak incelenmiş ve yine materyaller besi yerlerine ekim yapılarak kültür sonuçları ile değerlendirilmiştir. Literatürdeki bu çalışmanın sonuçlarının mevcut çalışma sonuçlarımıza göre daha yüksek oranlarla sonuçlanması; yüzeysel mantar enfeksiyonu tayini için gerek kültür yöntemi gereksede direkt mikroskopik incelemenin, muayene bulguları ile değerlendirmeye göre daha sensitif olmasına bağlı olarak düşünüldü.

Çalışmamızda bakteriyel enfeksiyon insidansı oldukça düşük idi. İki hastada follikülit, 1 hastada paronişi, 1 hastada unguis incarnatus gözlemlendi. Ada ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada renal transplant yapılan hastalarda bakteriyel enfeksiyon oranı %42.4 olarak bulunurken (8) çalışmamızda ise bu oran %4.2 olarak bulundu. Ada ve ark. bakteriyel enfeksiyon varlığını kültür yöntemi ile tayin etmiş biz ise çalışmamızda sadece semptomatik olan hastaları değerlendirmeye aldık. Literatürde yer alan bu çalışmanın elde ettiği renal transplantasyon hastalarında bakteriyel deri enfeksiyon oranının yüksekliğini, bakteriyel hastalıklarının tayininde sensitivitesi yüksek olan kültür yönteminin kullanılmasına bağlı olarak düşünüldü.

İmmünespresif tedavi ile ilişkili en sık deri bulgusu akneiform erupsiyon 21 (%22.3) idi. Akneiform erupsiyon özellikle sistemik steroid ve sirolimusa bağlı olarak gelişebilmektedir. Sirolimusa bağlı akneiform erupsiyon sıklığı literatürde % 15-45 oranında bildirilmiştir (9). Çalışmamızda sirolimus kullanan 8 hastanın ikisinde (%25) akneiform erupsiyon gözlemlendi. Çalışmamızdaki sirolimus kullanan hastalardaki akne görülme oranı literatür ile uyumlu bulundu. Akneiform erupsiyonu bulunan 21 hastanın 19'u (%90.4) ise sistemik steroid kullanmakta idi.

Yapılan bazı çalışmalarda (2,10,11) en sık saptanan deri lezyonları immünespresif tedavi ile ilişkili deri bulguları iken; çalışmamızda enfeksiyöz deri enfeksiyonlarına bağlı deri bulguları, immünespresif tedaviye bağlı deri bulguları ile eşit olarak bulundu (n=33). Bunun farklı kliniklerde uygulanan tedavi rejimleri arasındaki değişiklikten kaynaklanabileceği düşünüldü. Hipertrikoz iki hastada görüldü, hastaların ikisi de siklosporin kullanıyorlardı. İmmünespresif tedavi ile ilişkili deri lezyonları 1. grupta daha sık iken enfeksiyöz deri bulguları 3. gruptaki hastalarda daha fazla idi. Bu sonuç uzun dönem immünespresif maruziyetinin enfeksiyöz deri bulgularını artırabilmesi yönünde yorumlandı.

Transplant alıcılarında deri maliniteleri sıklığı normal popülasyondan daha fazladır. Renal transplantasyon yapılan hastalarda nonmelanoma deri kanseri sıklığı %22 olarak bildirilmiştir ve deri kanseri riski immünespresif tedavi doz

ve süresi ile ilişkilidir. Risk faktörleri normal popülasyonla benzer olmakla birlikte, daha erken yaşta başlamaları, daha agresif özellik göstermeleri ve multipl olma eğilimleri vardır (1,3). Solar keratoz, skuamoz hücreli karsinom (SHK), bazal hücreli karsinom (BHK), Bowen hastalığı, Kaposi sarkomu, non Hodgkin lenfoma gibi deri kanserleri görülebilmektedir. Malin melanomanın görülme sıklığı diğer deri kanserlerine göre azdır. Çalışmamızda bowenoid papülozis ve aktinik keilit gibi prekanseröz iki lezyon dışında maliniteye rastlanmadı. Bowenoid papülozis gözlenen hasta mikofenolat mofetil ve everolimus, aktinik keilit gözlenen hasta ise mikofenolat mofetil, takrolimus ve sistemik steroid kombinasyonu kullanıyorlardı. Her iki hastaya da transplantasyon canlı donörden yapılmıştı. Çalışmamıza katılan hastalarda malin deri lezyonuna rastlanmadı. Literatürde yer alan renal transplant sonrası yüksek malignite gelişme oranları bildirilen yayınlarda onaltı (12) ve yirmi yıl (13) gibi uzun dönem takip sonuçları yer almaktadır. Çalışmamızda malignite tespit edilmemesi hastaların çoğunluğunda immünespresif ilaç kullanım süresinin on yılın altında olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Renal transplantasyon yapılan hastalar çeşitli immünespresif ajan kullanım zorunluluğu nedeniyle enfeksiyöz ve malin deri hastalıklarına her zaman yatkın olacaklardır. Bu grup hastaların uzun dönem takiplerinde kullandıkları immünespresif ajanlar da göz önünde bulundurularak daha dikkatli olunmalıdır.

Kaynaklar

1. Alshaebi F, Adamu B, Alghareeb W. Concurrent Kaposi's sarcoma, tuberculosis, and allograft dysfunction in a renal transplant patient. Saudi J Kidney Dis Transpl 2009;20:270-3.
2. Ghaninejad H, Ehsani AH, Ghiasi M, et al. Benign and malignant skin lesions in renal transplant recipients. Indian J Dermatol 2009;54:247-50.
3. Demirgüneş EF, Evans SE, Yılmaz R, ve ark. Renal Transplantasyon Hastalarında Gözlenen Deri Bulguları. Turk Dermatoloji Dergisi. 2008;42:18-21.
4. Ünal İ, Ertam İ. Böbrek hastalıklarında deri bulguları. Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, ve ark. Dermatoloji 3. Baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.p.1142-43.
5. Salim A, Reece SM, Smith AG, et al. Sebaceous hyperplasia and skin cancer in patients undergoing renal transplant. J Am Acad Dermatol 2006;55:878-81.
6. George L, John GT, Jacob CK, et al. Skin lesions in renal transplant recipients: a single center analysis. Indian J Dermatol Venerol Leprol 2009;75: 255-61.
7. Güleç AT, Demirbilek M, Seçkin D , et al. Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: a case-control study. J Am Acad Dermatol 2003;49:187-92.
8. Ada S, Seçkin D, Azap O, et al. Prevalence of cutaneous bacterial infections and nasal carriage of Staphylococcus aureus in recipients of renal transplants. Clin Exp Dermatol 2008;34:156-60.
9. Mahé E, Morelon E, Lechaton S, et al. Acne in recipients of renal transplantation treated with sirolimus: clinical, microbiologic, histologic, therapeutic, and pathogenic aspects. J Am Acad Dermatol 2005;55:139-42.
10. Mir S, Özkayın N, Akalın T. Renal Transplantasyon Sonrası Human Papillom Virüs Olgusu. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 2003;12:236-8.
11. Avermaete A, Altmeyer P, Bacharach-Buhles M. Non-malignant skin changes in transplant patients. Nephrol Dial Transplant 2002;17:1380-3.
12. Blagojević-Lazić R, Radivojević D, Andrejević V , et al. Malignant disease in renal transplant recipients--our experience. Acta Chir Iugosl 2012;59:49-51.
13. Lentine KL, Vijayan A, Xiao H, et al. Cancer diagnoses after living kidney donation: linking U.S. Registry data and administrative claims. Transplantation 2012;94:139-44.