

AKTİNİK ŞELİTİS TEDAVİSİNDE 5-FLUOROURASIL (5-FU) KULLANIMI: DERLEME VE İKİ OLGUNUN SUNUMU[#]

TREATMENT OF ACTINIC CHEILITIS WITH 5-FLUOROURASIL: REVIEW AND REPORT OF TWO CASES

Dr.Candan EFEOĞLU*

Doç.Dr.Hüseyin KOCA*

Prof.Dr.Taha ÜNAL**

ÖZET

Aktinik (solar) şelitisi daha çok alt dudakta görülen epitelyal prekanseröz bir oluşumdur. Klinik olarak, skuamoz hücreli karsinomdan ayrılması güç olabilir. Bu nedenle aktinik şelitisi tedavisiz bırakılmamalı ve etkilenen bölge güneş ışığından korunmalıdır.

Alt dudaklarında iyileşmeyen yara ve yanma şikayeti olan 2 olgu, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı kliniğine başvurmuşlardır. Muayenede alt dudak vermillionlarında iyileşmeyen yüzeysel ülserler ve keratotik alanlar içeren lezyonlar saptanmıştır. Her iki olgunun da hikayeleri ve klinik muayeneleri sonucunda aktinik şelitisi ön tanısı konmuştur. Tanılar histopatolojik tetkikle doğrulandıktan sonra topikal 5-FU tedavisi uygulanmış olup, olgulardan birinin kontrolleri halen devam etmektedir.

Aktinik şelitisin klinik görünümü dudak karsinomuna benzeyebileceği gibi, skuamoz hücreli karsinoma dönüşme riski de bulunmaktadır. Bu nedenle klinik tanının doğrulanması için en kısa sürede biyopsi alınmalıdır. Tedavi sonrasında nüks ihtimali olduğundan hastaların düzenli aralıklarla kontrolü önem taşır. Tedavide hasta uyumunu ve memnuniyetini önemsemek gerekir ki, bu nedenle olası tedavi seçenekleri hakkında hasta bilgilendirilmeli ve tedaviye tercih edilen yöntem ile başlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Aktinik şelitisi, şelitisi, 5-fluorourasil

SUMMARY

Actinic (solar) cheilitis is an epithelial precancerous lesion with a predilection of lower lip rather than upper lip. Clinically they may be undistinguishable from squamous cell carcinomas. Therefore actinic cheilitis should not be left untreated and the effected area should be protected from exposure to excess sun light.

Two patients complaining of chronic ulcers and burning sensation on their lower lips were referred to the oral surgery clinic. Clinical examination revealed keratotic areas and superficial ulcers on lower lip vermillion. Patients' history and the clinical findings led us to a clinical diagnosis of actinic cheilitis in both cases. The diagnoses were confirmed histopathologically, treatment was with topical 5-FU and one of the cases is still under our review.

Clinical appearance of actinic cheilitis can be similar to lip carcinomas and there is the risk of transformation to squamous cell carcinoma. For this reason it is imperative that a biopsy is taken promptly to confirm the diagnosis. Recurrence is possible after treatment and this necessitates regular review appointments. Patient compliance is a must, and to improve this, treatment options should be discussed with the patient and their preferences should be considered.

Keywords: Actinic cheilitis, cheilitis, 5-fluorouracil

GİRİŞ

Ozon tabakasındaki incelmeye nedeniyle, özellikle yaz aylarında güneş ışınlarının aktinik etkilerine daha yoğun bir şekilde maruz kalıyoruz. Aktinik (solar) şelitisi nadir olmayan ve daha çok alt dudakta görülen epitelyal prekanseröz oluşumlardandır.¹ Bazı tiplerinin skuamoz hücreli karsinomdan (SHK) klinik olarak ayrılması güç olabilir. Kronik güneş hasarının göstergesi olması klinik açıdan önemlidir. Kanser riski

nedeniyle tedavi edilmesi ve foto yaşlanmanın kontrol altına alınması gereklidir.¹ Tedavi edilmeyen aktinik keratozların on yıl içinde SHK' a dönüşme olasılığının %6-%10 arasında olduğu tahmin edilmektedir.² Aktinik keratozlardan (AK) gelişen SHK'ların çoğunun prognozu iyidir.³

Risk faktörleri; açık deri tipi, yüksek dozda kümülatif UV ışınlarla maruz kalma, ileri yaş, ekvatora yakın bölgelerde bulunma, AK veya melanoma dışı deri kanseri hikayesinin bulunmasıdır.³ Patogenezinde

* Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Hastalıkları Cerrahisi AD, İzmir

**Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Patoloji BD, İzmir

#1. Olguya ait klinik bulgular daha önce Türk Oral ve Maksillofasial Cerrahi Derneğinin 15.Uluslararası Kongresinde (Antalya 2008) sözlü olarak sunulmuştur.

UVB ışınlarının doğrudan DNA yı etkilemesi rol oynar. Buna göre UVB, sitozini timidine değiştirir ve P53 geninde fonksiyon bozukluğu ortaya çıktığında apoptozis olur veya transformasyona uğramış anormal hücreler gelişir.¹

Profilaksi için güneşten koruyucu önlemler alınmalıdır. Bunlar geniş siperlikli şapkalar, cildi ve duyarlı bölgeleri kapatan giysiler ve UV filtreli güneşten koruyucu kremlerden oluşur.

Tedavide medikal ve/veya cerrahi yöntemler kullanılır. Medikal tedavide çeşitli ilaçlar kullanılmakta olup; bunların klinik çalışmalarla desteklenen güvenilirlikleri, başarı oranları ve yan etkileri değişkenlik gösterir. (Tablo I)

Tablo I. Aktinik şelitis olgularında cerrahi tedavi ve FDA onaylı medikal tedavi seçenekleri.

Cerrahi	Medikal
Vermilyonektomi (lip shave)	5-Florourasil (5-FU)
Lazer ile ablasyon	Imiquimod
Kriyoterapi	Kolşisin
	Diklofenak Na
	Aminolevulinik asit ve BLUE-U blue light photodynamic therapy

Medikal tedavi seçeneklerinden topikal 5-Florourasil (5-FU), hücrenin DNA sentezini inhibe ederek etki gösterir.² %5'lik krem ve %2'lik solüsyon formu aktinik keratozun topikal tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Farklı uygulama yöntemleri vardır. En sık uygulanan yöntem günde iki kez 2-4 hafta süreyle uygulamadır. Enflamasyon sonucunda gelişen erozyon nekroz ve ülserasyon görülene kadar tedaviye devam edilmelidir. Tedavi sırasında ağrı kaşıntı ve yanma hissi olmaktadır. Tedavi edilen bölgeler güneş ışığından korunmalıdır, çünkü ağrı şikayetinde artma olabilir. Hastalar tedaviyi erozyon ve ülserasyon görülene kadar sürdürebilirlerse %93 oranında iyileşme elde edilebilir.^{2,4}

Bir diğer seçenek immün stimulan etkili Imiquimod'dir. %5'lik krem olarak, yüz ve saçlı derideki hipertrofik olan veya hiperkeratotik olmayan aktinik keratozun topikal tedavisi için FDA onayı almıştır. Aktinik şelitis tedavisinde 4-6 hafta boyunca haftada 3 defa uygulandığında başarılı olabileceği gösterilmiştir. Hastaların çoğunda artmış eritem, endurasyon, erozyon ve ülserasyon gibi tedavi süresince devam edebilen lokal reaksiyonlar

bildirilmiştir. Aktinik şelitisin tedavisinde rolü olabileceği düşünülmektedir ancak uygulama dozu, süresi ve uzun süreli etkileri araştırılmalıdır.^{5,6}

Topikal % 1 kolşisin jel; güçlü bir non-steroidal antienflamatuvar ilaç olup, az sayıda hasta üzerinde yapılan çalışmada günde iki kez 60 gün süreyle uygulandığında %70 başarılı olduğu, uygulama bölgesinde bir kaç gün yanma ve kaşıntı görüldüğü bildirilmiştir.⁷ Aktinik keratozun topikal tedavisi için FDA onayı bulunmamaktadır.

Acitretin; oral kullanıma uygun kapsül olarak, psoriasisin tedavisi için FDA onayı almış bir ilaçtır. 0.2mg/gün gibi düşük dozlarda uygulandığında, böbrek taransplantasyonundan sonra oluşan aktinik keratoz sayısını azalttığı, 26 hastanın katıldığı randomize bir çalışmada gösterilmiştir.⁸

Topikal %3 Diklofenak Na; aktinik keratozun topikal tedavisi için FDA onayı almıştır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, az sayıda hasta üzerinde yapılan çalışmalarda, her hastada tam iyileşme izlenirse de tedavinin başarılı olabileceği bildirilmiştir. Uygulama bölgesinde kontakt dermatit gelişmesi sık karşılaşılan bir yan etki olup tedavi süresinin 5-FU'e göre daha uzun olduğu bildirilmiştir.^{9,10}

Topikal %20'lik aminolevulinik asit ve beraberinde mavi ışık uygulaması (BLUE-U blue light photodynamic therapy illuminator) yüz ve saçlı derideki non-hiperkeratotik aktinik keratozun topikal tedavisi için FDA onayı almıştır. Alexiades-Armenakas ve arkadaşları¹¹ aktinik keratozu olan 41 hastada yapılan bir çalışmada; topikal aminolevulinik asit ve "long-pulsed dye laser" kullanılarak yapılan fotodinamik tedavi ile %90 oranında başarı elde etmişlerdir. Rossi ve arkadaşları¹² 5, Berking ve arkadaşları¹³ ise 15 aktinik şelitis olgusunda aminolevulinik asit ve bir kırmızı ışık kaynağı ile fotodinamik tedavi uygulamışlar ve sırasıyla %100'lük ve %47'lik klinik başarı oranı bildirmişlerdir. Fotodinamik tedavinin diğer medikal yöntemlere göre daha kısa sürede ve hastaya daha az sıkıntı yaşatarak uygulanabildiği bildirilmiştir.^{11,12,13}

Cerrahi tedavi seçeneklerinden vermilyonektomi (lip shave); deformasyona yol açmayan, dudak kanserinin profilaksisinde ve tedavisinde ayrıca bazı konjenital, neoplastik ve travmatik dudak deformasyonlarının düzeltilmesinde çok kıymetli bir tekniktir. Ancak nedbe dokusu oluşumu, enfeksiyon

riski ve kozmetik yönden kabul edilebilirliğinin az olması gibi dezavantajları bulunmaktadır.^{14,15} Konvansiyonel vermilyonektomiye alternatif olarak cerrahi tedavide kullanılan CO2 ve erbium:ytrium-aluminium-garnet (Er:YAG) lazerlerin aktinik şelitisin ablasyonunda etkili oldukları gösterilmiştir.^{6,13,16}

Cerrahi tedavi yöntemlerinden sonucusu kriyoterapi olup, uygulama sırasında anestezi gerektirmemesi gibi önemli bir avantaja sahiptir. Uygulama yerindeki hücreleri dondurarak, parçalanmalarına yol açar, iyileşme oranı %98.8 olarak bildirilmektedir.^{4,17}

Bu makalenin amacı, aktinik şelitisi tanıyıp, topikal 5-FU ile tedavi ettiğimiz iki olguyu sunmak; tanı ve tedavi süreçlerinde karşılaşılan belirti, bulgu ve komplikasyonları literatür ışığında tartışmaktır.

OLGU SUNUMU

Olgu 1

Alt dudağında 2 yıldır iyileşmeyen yara ve yanma hissi ile kliniğimize başvuran 41 yaşındaki erkek hastanın vermilyon bölgesinde, yüzeysel ülserler ve keratotik alanlar içeren lezyonlar izlenmiştir (Resim1, Tablo II).



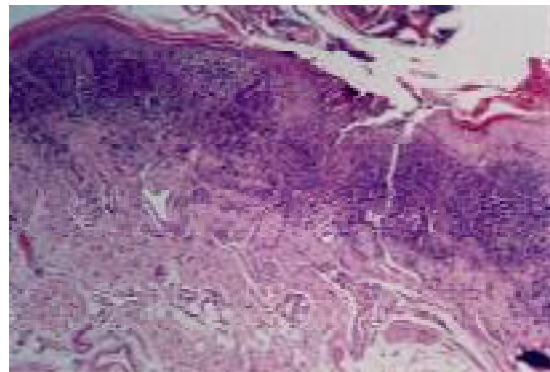
Resim 1. Alt dudağında 2 yıldır iyileşmeyen yara ve yanma hissi ile kliniğimize başvuran hastanın alt dudak vermilyonunda iyileşmeyen yüzeysel ülserler ve keratotik alanlar içeren lezyonlar izlenmekteydi.

Tablo II. Olgulara ait demografik bilgiler ve klinik-patolojik bulgular

Olgu	Yaş	Cinsiyet	Meslek	Lokalizasyon	Klinik bulgular	Histolojik bulgular	5-FU uygulama süresi ve sıklığı	Sonuç	Tedavi sonrası takip süresi
1	41	Erkek	Şoför	Alt dudak	Atrofi, kabuklanma, ülserasyon, pallor, vermilyon-cilt sınırında belirirsizleşme, kuruluk.	<i>İnvide:</i> Hiperkeratoz, atrofi, displazi <i>Bazı dokularda:</i> İltihabi hücre infiltrasyonu, damarsal yapılarda artış.	13 hafta boyunca günde bir kez	klirik iyileşme	46 hafta
2	46	Kadın	Çiğci	Alt dudak	Atrofi, kabuklanma, ülserasyon, pallor, eritem, dudakta şişlik.	<i>İnvide:</i> Hiperkeratoz, atrofi, hafif displazi. <i>Bazı dokularda:</i> İltihabi hücre infiltrasyonu, damarsal yapılarda artış.	17 hafta boyunca günde bir kez	klirik iyileşme	18 hafta

Sistemik bir rahatsızlığı olmayan hastanın sürekli kullandığı bir ilaç veya ilaç allerjisi öyküsü saptanmamıştır. On yılı aşkın bir süre boyunca günde 1 paket sigara içen hasta, bu alışkanlığından 2 hafta önce vazgeçtiğini belirtmiştir. Mesleği şoförlük olan hasta işi nedeniyle güneş ışığına yoğun bir şekilde maruz kaldığını da bildirmiştir.

Muayenede alt dudakta bir kitle veya endurasyon ve boyunda lenfadenopati saptanmamıştır. Hasta hikayesi ve klinik muayene sonucunda aktinik keratoz veya dudak karsinomu ön tanıları konmuştur. Derhal yapılan histopatolojik tetkikle aktinik keratoz tanısı doğrulandıktan sonra (Resim 2); tedavinin gerekliliği, sigaraya tekrar başlamaması ve UV filtreli koruyucular kullanması gerektiği hastaya anlatılmış ve tedavi seçenekleri olarak vermilyonektomi veya topikal 5-FU uygulaması sunulmuştur.



Resim 2. Hiperkeratoz gösteren spesimende, displazik epitel altında yaygın bir iltihabi hücre infiltrasyonu ve kuşak tarzında bazofilik değişiklik izlenmekte. (H.E. X45)

Kararsız kalan hastaya kontrol randevusu verilmiştir. Randevularına gelmeyen hasta, sigarayı bıraktıktan 5 ay sonra dudaktaki yaranın geçmemesi üzerine kliniğimize tekrar başvurmuştur. (Resim 3)



Resim 3. Sigarayı bırakıp tedaviyi reddetmesinden 5 ay sonraki görünümü.

Hastanın isteği doğrultusunda topikal 5-FU (Efudix® cream 5%, Pacific Drugs Inc. Seattle, WA) tedavisine başlanmıştır. Hasta gündüzleri güneş altında çalıştığından ve 5-FU tedavisi sırasında fotosensitivite olasılığı bulunduğundan günde bir defa ve sadece akşamları uygulama önerilmiştir. Tedavi boyunca düzenli aralıklarla kontrol edilen hastada, tedavinin 9. haftasında alt dudak vermilyonunda hafif yanma hissi görülmüş, ancak herhangi bir tedaviye gerek kalmadan semptomlar giderek azalmıştır (Resim 4).



Resim 4. 5-FU'nun etkisinin ortaya çıkmaya başladığı tedavinin 9. haftasındaki görünüm.

Tedavinin 13. haftasında vermilyonda belirgin enflamatuvar yanıt ve erozyonla karakterize tablo ortaya çıktığında tedavi sonlandırılmıştır (Resim 5).



Resim 5. Tedavinin 13. haftasında, vermilyonda belirgin enflamatuvar yanıt ve erozyonla karakterize tablo ve tedavinin sonlandırılması.

Tedavinin sonlandırılmasından 9 hafta sonra erozyonların tamamen iyileştiği ve 46 hafta sonra da (Resim 6) vermilyonun sağlığını koruduğu izlenmiştir. Tedavi boyunca gündüzleri kullanmasını önerdiğimiz UV filtreli ve yüksek faktörlü kremlere ve dudak koruyucuya, tedaviden sonra da devam etmesi önerilmiştir. Hastanın tedavisi ve kontrolleri sona ermiş olup, iyileşmeyen yaralar, kabuklanma, renk değişikliği, kanama gibi belirtiler olursa kliniğimize başvurması gerektiği kendisine bildirilmiştir.



Resim 6. Tedavinin sonlandırılmasından 46 hafta sonra vermilyonun sağlığını koruduğu izlenmiştir.

Olgu 2

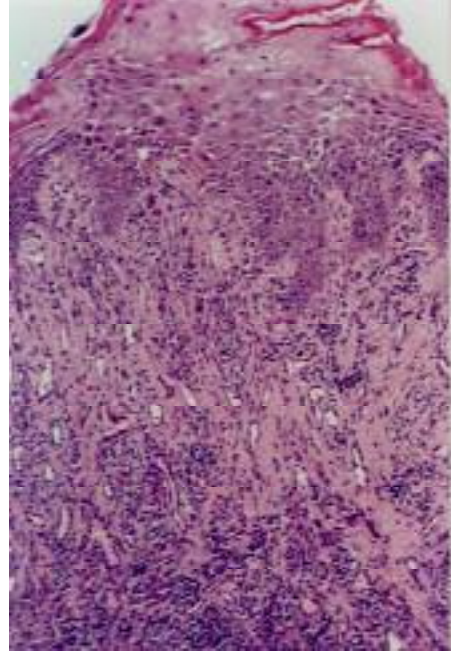
Alt dudağında ağrı ve iyileşmeyen yara şikayetiyle kliniğimize başvuran 46 yaşındaki bayan hastanın vermilyon bölgesinde yaygın sığ ülserler saptanmıştır (Resim 7, Tablo 2).



Resim 7. Alt dudakta 2 yıldır devam eden ağrı ve iyileşmeyen yara şikayetiyle kliniğimize başvuran hastanın vermilyon bölgesinde yaygın, sıg ülserler içeren lezyonların görünümü.

Hastanın şikayeti sorgulandığında 2 senedir devam eden problemin kış aylarında neredeyse geçtiği ve yaz aylarında nüks ettiği öğrenilmiştir. Herhangi bir sistemik bir rahatsızlığı olmayan hastanın sürekli kullandığı bir ilaç ve allerji öyküsü bulunmamaktaydı. Hasta çiftçi olarak çalıştığı için özellikle yaz ayları boyunca güneş ışığına oldukça yoğun bir şekilde maruz kalmaktaydı.

Muayenede alt dudakta bir kitle veya endurasyon ve boyunda lenfadenopati saptanmamıştır. Hasta hikayesi ve klinik muayene sonucunda aktinik keratoz ön tanısı konmuştur. Tanı histopatolojik tetkikle doğrulandıktan sonra, (Resim 8) vermilyonektomi veya topikal 5-FU ile tedavi seçenekleri hastaya sunulmuş ve hastanın isteği doğrultusunda topikal 5-FU tedavisi uygulanmıştır.



Resim 8. Keratin ve parakeratin tabakası belirgin olan hafif displazik epitel dokusu ve altında yoğun bir iltihabi hücre infiltrasyonu bulunan bol damarlı bir bağ dokusu izlenmekte. (H.E. X160)

Fotosensitivite riskinden dolayı günde bir defa ve sadece akşamları uygulama önerilmiştir. Tedavinin ikinci haftasında, herhangi bir erozyon veya ülserasyon olmadığı halde, alt dudakta yaygın ağrı şikayeti olmuş, ancak periodontal abseli alt ön kesici dişlerin çekiminden sonra bu ağrı geçmiştir. Tedavinin 8. haftasında alt dudakta enflamasyon ve bazı bölgelerdeki kabuklanmanın altında erozyonun başladığı saptanmış (Resim 9), ancak lezyonun tamamında erozyon ve ülserasyon görülene kadar tedaviye ve haftalık kontrollere devam edilmesine karar verilmiştir.



Resim 9. 5-FU etkisiyle tedavinin 8.haftasında alt dudakta enflamasyon ve bazı bölgelerdeki kabuklanmanın altında erozyonun başladığı saptanmıştır.

Kontrol randevularına gelmeyerek tamamen kendi kararıyla ilacı kullanmaya devam eden hasta, tedavinin 17. haftasında alt dudağındaki şiddetli yanma şikayeti ile kliniğimize geldiğinde alt dudak vermilyonunda Resim 9'daki gibi ancak daha şiddetli ve yaygın kabuklanma izlenmiştir. Lokal anestezi altında eklentiler nazikçe uzaklaştırıldığında, neredeyse tüm vermilyonun örtücü epitelinin ortadan kalktığı izlenmiştir (Resim 10).



Resim 10. Kontrolümüz dışında tedaviye devam eden hasta, tedavinin 17. haftasında yeniden geldiğinde dudağındaki nekrotik epitel ve eklentiler uzaklaştırıldıktan sonraki görünüm. Neredeyse tüm vermilyonun örtücü epitelinin ortadan kalktığı izlenmiş ve tedavi sonlandırılmıştır.

Bunun üzerine 5-FU tedavisi sonlandırılmış ve devam eden kuvvetli yanma hissi alt dudak vermilyon bölgesine günde iki defa ve 7 gün boyunca uygulanan topikal steroid (Prednol-A® krem, Mustafa Nevzat, İstanbul) ile tedavi edilebilmiştir. Tedavinin bitiminden 2 hafta sonra hastanın şikayetlerinin kaybolduğu ve vermilyonun iyileşmekte olduğu (Resim 11) ve 18 hafta sonra da tamamen iyileşmiş olan vermilyonun sağlığını koruduğu izlenmiştir. (Resim 12)



Resim 11. Tedavinin bitiminden 2 hafta sonra vermilyonun iyileşmekte olduğu ve şikayetlerin kaybolduğu saptanmıştır.



Resim 12. Tedavinin sonlandırılmasından 18 hafta sonra tamamen iyileşmiş olan vermilyonun sağlığını koruduğu izlenmiştir.

Hastanın tedavisi sona ermiş olup kontrolleri devam etmektedir. Gündüzleri tarlada çalışan hastaya, poşusu ile dudaklarını kapaması, UV filtreli ve yüksek faktörlü kremler ve dudak koruyucular kullanması önerilmiştir.

TARTIŞMA

Kliniği dudak karsinomuna benzediği ve skuamöz hücreli karsinoma dönüşme riski olduğu için, klinik tanısı aktinik şelitiz olan her olgunun en kısa sürede histopatolojik tetkiki gerekir.^{1,2} Ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken bir diğer tablo ise, aktinik şelitise benzeyen klinik ve histopatolojik bulguları olan, ve vermilyonda lokalize lezyonlar ile seyredabilen aktinik liken planustur.¹⁸ Bu nedenle hikayelerinde aktinik şelitiz tedavisine rağmen iyileşmeme öyküsü olan hastaların dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Bu makalede sunulan her iki

olguya da, daha önce herhangi bir tedavi uygulanmamış ve en kısa sürede biyopsi alınarak histopatolojik tanı konmuştur.

Nico ve arkadaşları¹⁹ punch biyopsi ile histopatolojik tanıları konmuş olan 20 aktinik şelitis olgusunun, vermilyonektomi ile tedavilerini takiben tüm vermilyonu histopatolojik olarak incelemişlerdir. Aynı araştırmacılar aktinik şelitis olgularında vermilyon homojen bir klinik görünüm sergilese de, tüm vermilyon histolojik olarak incelendiğinde carcinoma in situ, süperfisiyel invaziv skuamoz hücreli karsinom ve invaziv skuamoz hücreli karsinom tanılarından bir veya birkaçının aynı anda bulunabileceğini saptamışlardır. Bu nedenle aktinik şelitis olgularında, vermilyondan alınan tek bir biyopsi ile tüm vermilyon hakkında ayrıntılı bilgi elde etmenin mümkün olmayabileceğini bildirmişlerdir. Olgularımızın her ikisinde de, lezyonun en agresif görüldüğü bölgelerden ensizyonel biyopsi alınmıştır ki, bu yöntemle punch biyopsiye kıyasla daha geniş bir bölgeden ve daha derin dokuları kapsayacak şekilde doku örneği almak mümkündür. Bu nedenle histopatolojik tanının da daha güvenilir olduğunu düşünüyoruz.

Cavalcante ve arkadaşları²⁰ 29 aktinik şelitis hastasını klinik ve histopatolojik olarak inceledikleri çalışmalarının sonucunda; en sık karşılaşılan klinik bulguların kuruluk, atrofi ve kabuklanma olduğunu; en sık görülen histopatolojik bulguların da displazi, enflamatuar infiltrasyon, vazodilatasyon ve elastosis olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmacılar cinsiyet, yaş, ırk ve tütün kullanımı ile displazi arasında bir bağlantı bulamamışlardır. Bizim olgularımızın her ikisinde de ortak klinik bulgu olarak atrofi ve kabuklanma izlenmiştir. Ortak histopatolojik özellikler ise hiperkeratoz gösteren atrofik ve displazik örtücü epitel varlığı, bu skuamoz epitel altındaki submukozada kuşak tarzında bazofilik bir değişimin ve yoğun kapiller damarların varlığıdır.

Aktinik şelitisin patogenezi aydınlatarak yeni tedavi yöntemleri geliştirebilmek için çalışmalar sürmektedir. Aktinik şelitis derinin foto yaşlanmasında ve foto karsinogenizinde görülen epitel ve bağ dokusu değişiklikleri ile karakterizedir. Bu değişiklikler epitelde artmış p53 ekspresyonu, enflamasyon ve solar elastosisdir.²¹ Ayrıca aktinik şelitis lezyonlarında normal dudaktakine oranla mast hücresi sayısının arttığı ve COX-2 overekspresyonu bildirilmiştir.²¹ Chou ve arkadaşları²² aktinik şelitisli olgulardan alınan biyopsi örneklerinde, fibroblast growth factor receptor

3 (FGFR3) geninde saptadıkları mutasyonun, aktinik şelitisin ve skuamoz hücreli karsinomun patogeneziye katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar bu bulgularından yola çıkılarak aktinik şelitisin hedefli tedavisinde yeni seçeneklerin bulunabileceğini bildirmişlerdir.

Histopatolojik tanıyı takiben, hastaya tedavi seçeneklerini sunmaya başlamadan önce, güneşten korunma yöntemleri hakkında bilgi verilmeli ve önerilerde bulunulmalıdır. Özellikle 5-FU ile tedavi sırasında, uygulama bölgesinde fotosensitivite riski bulunduğundan, tedavi süresince uygun koruyucu önlemlerin alınması son derece önemlidir.

Her iki olguya da kurumumuzda uygulayabileceğimiz iki tedavi seçeneği sunulmuştur ki bunlar, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onaylı topikal 5-FU uygulaması veya vermilyonektomidir. Son derece etkili bir tedavi olan vermilyonektomiyi kozmetik riskleri nedeniyle istemeyen hastalarımız, yurt dışından kendi imkânlarıyla aldıkları %5'lik topikal 5-FU ile medikal tedaviyi tercih etmişlerdir.

Tedavi sırasında ve sonrasında oluşabilecek ağrı ve yanma gibi semptomların kısa süreli topikal kortikosteroid kullanımıyla azaltılabileceği daha önce de bildirilmiştir.⁵ İkinci olgu, 5-FU tedavisinin dokudaki etkisi görülmeye başlandıktan sonra kontrol randevularına gelmeyerek kendi kararıyla tedaviye devam etmiştir. Tedavinin 17. haftasının sonunda, alt dudakta şiddetli yanma hissi ile kliniğimize gelen hastanın 5-FU tedavisi sonlandırılmış ve yanma şikayeti için antiviral, antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkili bir topikal steroid reçete edilerek iyileşme takip edilmiştir.

Tedavide seçilebilecek medikal ve/veya cerrahi yöntemlerin tümünün istenmeyen yan etkileri veya yetersiz kaldığı yönleri vardır. Yeterli sayı ve kalitede klinik çalışma ile etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış tedavi seçeneklerini hastalara sunmak hekimlerin görevidir. Hekimin yönetiminde, ancak hasta ile birlikte hareket ederek, hastanın bireysel ve sosyal gereksinimlerine uygun olan tıbbi tedavi seçeneği tercih edilmelidir. Ayrıca aktinik şelitisin tedavisinden sonra nüks ihtimali olduğundan, hastaların düzenli aralıklarla kontrolü önem taşır ki bu da ancak hasta uyumunu ve memnuniyetini önemseyerek mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol.2000; 42: 4-7.

2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin: Springer; 2000. p.1449-53.
3. Leffell DJ. The scientific bases of skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 18-22.
4. Dinehart SM. The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 25-8.
5. Chakrabarty AK, Mraz S, Geisse JK, Anderson NJ. Aphthous ulcers associated with imiquimod and the treatment of actinic cheilitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 35-7.
6. Smith KJ, Germain LCDRM, Yeager CDRJ, Skelton M. Topical 5% imiquimod therapy of actinic cheilitis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 497-501.
7. Grimaitre M, Etienne A, Fathi M, Piletta PA, Saurat JH. Topical cocclicine therapy for actinic keratoses. *Dermatology* 2000; 200: 346-8.
8. Sevaux RGL, Smit JV, De Jong EMG, Van de Kerkhof PCM, Hoitsima AJ. Acitretin treatment of premalignant and malignant skin disorders in renal transplant recipients: Clinical effects of a randomized trial comparing two doses of acitretin. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 407-12.
9. Rivers JK, McLean DI. An open study to assess the efficacy and safety of topical 3% diclofenac in a 2.5%hyaluronic acid gel for the treatment of actinic keratoses. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1239-42.
10. Ulrich C, Forschner T, Ulrich M, Stockfleth E, Sterry W, Termeer C. Management of actinic cheilitis using diclofenac 3% gel: a report of six cases. *Br J Dermatol* 2007; 156: 43-46.
11. Alexiades-Armenakas M. Laser-mediated photodynamic therapy. *Clin Dermatol* 2006; 24: 16-25.
12. Rossi R, Assad GB, Buggiani G, Lotti T. Photodynamic therapy: treatment of choice for actinic cheilitis? *Dermatol Ther* 2008; 21: 412-15.
13. Berking C, Herzinger T, Flaig MJ, Brenner M, Borelli C, Degitz K. The efficacy of photodynamic therapy in actinic cheilitis of the lower lip: A prospective study of 15 patients. *Dermatol Surg* 2007; 33: 825-830.
14. Kurth D.A.B.M.E. "Lip shave" or vermilionectomy: Indications and technique. *Br J Plast Surg* 1957; 10: 156-162.
15. Huang CC. The lips excision and repair. *Dermatologic Clinics* January 1998; 16: 127-143.
16. Hruza CJ. Laser treatment of epidermal and dermal lesions. *Dermatol Clin* 2002; 20: 147-164.
17. Lubritz RR, Smolewski SA. Cryosurgery cure rate of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 631-2.
18. Salman SM, KibbiA-G, Zaynoun S. Actinic lichen planus: A clinicopathologic study of 16 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 226-31.
19. Nico MMS, Rivitti EA, Lourenço SV. Actinic cheilitis: Histologic study of the entire vermilion and comparison with previous biopsy. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 309-314.
20. Cavalcante ASR, Anbinder AL, Carvalho YR. Actinic cheilitis: Clinical and histological features. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 498-503.
21. Rojas IG, Martinez A, Brethauer U, Grez P, Yefi R, Luza S, Marchesani FJ. Actinic cheilitis: Epithelial expression of COX-2 and its association with mast cell tryptase and PAR-2. *Oral Oncol* 2009; 45: 284-90.
22. Chou A, Dekker N, Jordan RCK. Identification of novel fibroblast growth factor receptor 3 gene mutations in actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107: 535-41.

Yazışma Adresi:

Candan Efeoğlu

Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

ADÇH ve Cerrahisi AD

Bornova 35100 İzmir

Tel : 0 232 3881108

Faks : 232 3881105

E-posta : cefeoglu@yahoo.com