

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Dermatoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Mehmet DERİCİ

**PSORİASİSLİ HASTALARDA ASİTRETİNİN
ETKİNLİĞİ VE TOLERABİLİTESİ**

T 58623

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ
Yard. Doç. Dr. Mehmet HARMAN

Dr. Sedat AKDENİZ

DİYARBAKIR - 1997

ÖNSÖZ

Dermatolojinin önemli hastalıklarından biri olan psoriasis, etyolojisi tam olarak bilinmeyen derinin enflamasyon ve aşırı proliferasyonu ile karakterize kronik, tekrarlayıcı bir hastalıdır. Günümüze kadar çeşitli tedavi metotları uygulanmış, ancak istenilen yanıtın alınamaması ve nükslerin engellenememesi yeni tedavi yöntemlerinin araştırılmasına yol açmıştır. Son zamanlarda hastalığın tedavisinde retinoid metaboliti olan asitretinin etkili olduğu bildirilmiştir. Bununla ilişkili olarak psoriasisin tedavisinde asitretinin etkinliğini ve güvenilirliğini saptamak amacıyla çalışmamı hazırladım.

Bu çalışmamda ve asistanlık eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen değerli hocalarıma şükranlarımı arz ederim.

Çalışmalarımnda yardımcı olan değerli klinik arkadaşlarıma ve personeline teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel analizinin bilgisayar ortamında yapılmasında yardımcı olan Uzman Ersin UYSAL' a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca her türlü koşulda yardım ve desteğini esirgemeyen sevgili eşime şükranlarımı sunarım.

Dr. Sedat AKDENİZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA.....	28
SONUÇ.....	34
ÖZET.....	35
SUMMARY.....	36
KAYNAKLAR.....	37

GİRİŞ

Psoriasis etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, derinin enflamasyon ve proliferasyonu ile karakterize, kronik, tekrarlayıcı, eritemli, skuamlı bir hastalıdır. Günümüze kadar çeşitli tedavi yöntemleri uygulanmış, ancak halen bu hastalıkta kolay uygulanabilen, yan etkileri olmayan, uzun süren remisyonlar sağlayan ucuz ve etkili bir tedavi bulunamamıştır.

Bu doğrultuda yeni tedavi yöntemleri araştırılmaya başlanmıştır. Oral retinoidlerin dermatolojide kullanımları 1980'li yıllardan sonra başlamıştır (16,17). Etretinatın psoriasis ve çeşitli keratinizasyon bozukluklarının tedavisinde faydalı etkilerinin gözlenmesinden sonra yan etkileri daha az olan yeni sentetik retinoidleri geliştirmek amacı ile çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu yeni sentetik retinoidlerden biri olan asitretin, etretinatın karboksilik asit metabolitidir. Klinik etkinlik ve yan etkilerinin etretinata benzemesine karşın; dokularda birikme özelliği daha az, yarılanma süresi 2 gün gibi oldukça kısa ve vücuttan eliminasyonu oldukça hızlıdır (18-20).

Oral retinoidlerin psoriasisteki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Olasılıkla keratinositlerin proliferasyon aktivitesini normalleştirmekte ve lenfositler üzerine modulatuar etki ile polimorf nüveli lökosit göçünü azaltmak sureti ile anti-inflamatuar etki göstermektedir (1,2,4,21).

Bu çalışmada asitretinin psoriasisli hastalardaki etkinliği ve tolerabilitesi değerlendirildi.

GENEL BİLGİLER

Tanım:

Psoriasis etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, derinin inflamasyon ve aşırı proliferasyonu ile karakterize, kronik, tekrarlayıcı, eritemli, skuamlı bir hastalıktır (1,2,3,4). Skuamların renginden dolayı halk arasında "sedef hastalığı" adı ile anılmaktadır (4).

Hipokrat zamanında uzun süre psoriasise benzer deri lezyonları için psora ve lepra terimleri kullanılmıştır (1).

İnsidans - yaş:

Psoriasisin toplumdaki gerçek sıklığı tam olarak saptanabilmiş değildir. Bununla birlikte ırksal, çevresel ve coğrafik faktörlerin etkisi ile dünyanın değişik bölgelerinde insidans farklılık göstermektedir (1,2,4). Örneğin; hastalık insidansı Batı Avrupa ve İskandinavya'da % 1,5-3, Güney Amerika'da % 0,97 iken Japonlarda ve Eskimolarda daha düşüktür. Hastalık Kuzey Amerika'da Kızılderililerde hemen hemen yok gibidir. Hastalık erkeklerde ve bayanlarda eşit sıklıkta görülür (1,2). Ülkemizde yapılan çalışmalarda insidans % 1-2 civarında bulunmuştur (4).

Psoriasis doğumdan itibaren herhangi bir dönemde ortaya çıkabilmektedir (1). Hastalık bayanlarda, erkeklerden daha erken dönemde ortaya çıkma eğilimindedir. Hastalığın ortaya çıkma zamanı yaşamın iki döneminde pik yapar. Birinci pik 16-22 yaşlarında, ikinci pik ise 57-60 yaşlarında ortaya çıkar (2). Ailede psoriasis anamnezi olan hastalarda psoriasis erken dönemde ortaya çıkma eğilimindedir (1,2).

Etyoloji ve tetikleyici faktörler:

Psoriasis etyolojisi üzerinde çok çalışma yapılmasına rağmen nedeni tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlık, enfeksiyonlar, travma, endokrin faktörler, güneş ışınları, metabolik faktörler, ilaçlar, psikojenik faktörler etyolojide sorumlu tutulan faktörlerdir (1,2,4).

Psoriasisste genetik geçişin olduğunu düşündüren gözlemler mevcuttur. Bunlar psoriasisli hastaların akrabalarında hastalık insidansının yüksek bulunması, biri veya ikisi de psoriasisli olan eşlerin çocuklarında psoriasis insidansında nispi artış, biri psoriasisli olan monozigotik ikizler arasında hastalığın yüksek oranda ortaya çıkması, major histokompatibilite antijenleri (MHC) ile hastalığın ilişkisidir (1,2).

Çeşitli çalışmalarda psoriasisli ailelerde hastalığın normal populasyon insidansından yüksek olduğu görülmüştür. Örneğin; Watson ve arkadaşları bu oranı % 4.6, Hellgren bu oranı % 6.4 bulmuştur. Bu oranlar normal populasyon insidansının 2-3 katıdır (1).

62 ikiz çiftin takip edildiği bir çalışmada biri psoriasisli monozigotik ikizlerden diğerinde hastalık % 73 oluşurken, biri psoriasisli dizigot ikizlerden diğerinde hastalık % 20 oranında gözlenmiştir. Monozigotik ikizlerde hastalığın yüzde yüz ortaya çıkmaması psoriasis hastalığının etyolojisinde çevresel faktörlerin etkili olduğunu düşündürmektedir (2).

Psoriasislilerin human lökosit antijen (HLA) B13, B17, BW17, BW16, A30, BW6, CW6, BW37, klas II'den de HLA DR7'yi sık olarak taşıdığı gösterilmiştir (4). HLA CW6 taşıyan sağlıklı kişilerin, psoriasis yakalanma riskinin diğerlerine göre 9-15 kat fazla olduğu bildirilmiştir (1,2). Son

zamanlarda yapılan çalışmalarda, hastalığın başlangıç yaşı ile doku antijenleri arasında saptanan bazı ilişkilere dayanılarak psoriasisin, klinik bulguları tamamen aynı, fakat başlangıç yaşları, patogenetik mekanizmaları ve genetik özellikleri farklı iki tip olduğu ileri sürülmüştür. Erken başlangıç yaşı 15-20 olan grupta HLA CW6, B13 ve DR7'nin sık olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada hastalığın erken ortaya çıktığı grupta HLA CW6 ve DR7'nin birlikteliği % 80 bulunmuştur. Geç yaş grubunda özel bir yığılma saptanamamıştır (4). Erken yaşta başlayan psoriasisin daha şiddetli ve ağır seyrettiği bildirilmiştir. Hastalığın farklı morfolojik tipleri ile HLA antijenleri arasında spesifik ilişki bildirilmiştir. Guttat psoriasislilerin HLA CW6 ve B17'yi, jeneralize püstüler psoriaisli ve periferel artrit ile birlikte olan psoriasislilerin HLA B17'yi sık olarak taşıdığı gösterilmiştir (1).

Akut guttat psoriasisin ortaya çıkmasında tetikleyici olarak özellikle streptokokal st solunum yolu enfeksiyonlarının rolü uzun süredir tanımlanmıştır (1,2,4). Subklinik streptokokal enfeksiyonların kronik plak tip psoriasisine neden olabildiği çeşitli çalışmalarda ileri sürülmüştür (2). Genellikle streptokokal st solunum yolu enfeksiyonlarından 1-2 hafta sonra daha çok çocuklarda guttat psoriasis gözlenmiştir (1,2). Penisilin ve eritromisin tedavisine yanıt vermeyen kronik streptokok taşıyıcısı psoriasisli hastalarda ek olarak rifampisin kullanılarak belirgin iyileşme gözlenmiştir (2).

Human immunodeficiency virus (HIV) tip I enfeksiyonunun hastalığın ortaya çıkmasında önemli bir faktör olabileceği bildirilmişse de yapılan çalışmalarda düşük oranda (% 1.3-2) sıklık tespit edilmiştir (1).

Travma psoriasis için önemli bir tetikleyicidir. Genel kanı hastalığın ilk ortaya çıkışının mekanik bir travma sonucu olduğu yönündedir (4). Psoriasisli olan hastaların normal görünümde olan derilerine travma (fiziksel, kimyasal, cerrahi, elektriksel, enfeksiyon) uygulandıktan 10-20 gün sonra psoriasis lezyonları ortaya çıkabilir. Bu olaya Koebner fenomeni veya izomorfik yanıt adı verilir. Hastalar arasındaki sıklığı değişik çalışmalarda % 24-75 olarak bulunmuştur. Koebner fenomeni gelişme olasılığının hastalığın aktif döneminde artmış olduğu gözlenmiştir (1,2,4).

Hastalığın puberte ve post menapozal dönemde iki pik yaptığı gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda hastalık gebelikte daha çok iyileşme gösterirken, doğum sonrası dönemde daha çok şiddetlenmektedir. Generalize püstüler psoriasis gebelikte ve premenstrual dönemde ortaya çıkabilir ve yüksek doz östrojen tedavisi ile şiddetlenebilir (2).

Güneş ışınları genellikle hastalığı olumlu etkilemektedir. Hastaların çok az bir kısmında güçlü güneş ışınları ile aktivasyon gözlenmiştir (1,2).

Stres psoriasis patogenezinde yer alan bir endojen faktördür. Farber endojen Koebner fenomenini ortaya atarak, streptokok enfeksiyonlarının ve lityum gibi çeşitli ilaçların gerçekte aynı etkiyi yapan endojen uyaranlar olarak kabul edilmesi gerektiğini ileri sürmüştür (5). Yapılan çalışmalarda psoriasisli hastaların % 30-40'ında stresin hastalıkta olumsuz etkisi bildirilmiştir. Çocuklarda bu oranın % 90'a varabileceği belirtilmektedir (1). Psoriasisli hastalarda kesin bir hastalık tipi saptanamamakla birlikte, genellikle sosyal ve çevre ilişkilerinde kendine güvensiz ve başarısız, içine kapanık tipler oldukları söylenmiştir (4).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda özellikle anne-baba ilişkisi bozuk olan sevgi eksikliği belirtileri gösteren hastaların çoğunlukta olduğu gösterilmiştir (4).

Belirli anatomik bölgeler psoriasis gelişimine eğilimlidir ve tetikleyici faktörler içinde düşünülmektedir. Kronik inatçı plak psoriasisde en sık tutulan bölge saçlı deri olup, bunu diz ve dirsekler takip eder. Dirseklerde epidermin proliferasyon oranı, sağlam komşu deri ile karşılaştırıldığında artmıştır. Benzer şekilde saçlı deride interfolliküler epidermin proliferasyon oranı kontrol grubuna göre üç kat artmıştır. Akut guttat psoriasis lezyonları daha çok gövde ve üst ekstremitelere yerleşme gösterir (1).

Bazı ilaçların kullanımına bağlı olarak psoriasis meydana geldiği veya mevcut hastalığın şiddetlendiği bildirilmiştir. Lityum, beta adrenerjik blokerler, anti-malaryal ilaçlar, östrojen, progesteron, salisilatlar, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçların çoğu, uygulanmakta olan sistemik kortikosteroid tedavisinin aniden kesilmesi ile psoriasisin alevlendiği bildirilmiştir (1,2,4).

PATOGENEZ

Epidermal hücre turnoverinin bilinmeyen nedenle artması hastalığın patogenezini oluşturur. Hızlanan mitotik aktivite sonucunda epidermin yenilenme süresi 7-8 kat kısalır (1,6).

Proliferatif hücre popülasyonundaki artış ile birlikte, epidermal germinatif hücrelerin tümünün büyüme fonksiyonuna geçtiği görülür (1). Yapılan çalışmalarda psoriasisli hastaların normal görünümlü derilerinde de epidermal proliferasyonunun arttığı gözlenmiştir (1,2).

Psoriasis etyoloji ve patogenezinde immun sistemin etkili olduğunu gösteren veriler mevcuttur. Bunlardan en önemlileri;

- 1- Psoriasis hastalığı ile HLA genleri arasındaki ilişki.
- 2- Psoriasis deri lezyonlarında çok sayıda T hücrelerinin varlığı.
- 3- Deri lezyonlarında langerhans hücreleri ve fagositik makrofajların sayı ve dağılımındaki değişiklikler.
- 4- Psoriatik keratinositlerde immun adezyon molekülleri.
- 5- Deri immun sistemini etkileyen anti psoriatik tedavi şekilleri (1).

İnsanda major doku uyuşum genleri altıncı kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiştir. Bu genler HLA olarak anılan doku uyuşum antijenlerini kodlar. HLA'lar hücreden hücreye bağışıklık reaksiyonlarında öz varlığın tanınması için kritik olan, oldukça polimorf bir membran ile ilişkili glikoprotein seti olan MHC ürünleridir. Sınıf I antijenler özellikle tüm hücrelerin yüzeyinde bulunur ve sitotoksik T hücreleri tarafından tanınır. O halde CD8+ T hücrelerinin eylemlerinin sınıf I MHC antijenleri tarafından kısıtlandığı söylenebilir (7).

Lezyonlarda T hücrelerinde zengin infiltrasyon bulunması ve hücrel immunitenin mediatörleri olan sitokinlerin varlığı patogeneizde immunolojik mekanizmalara dikkati çekmiştir (1,8). Henüz bilinmeyen bir antijenin HLA sınıf I allelleri ile birleşerek bu bileşiğin CD8+ T hücreleri tarafından tanınmasında rol aldığı düşünülmektedir. Bu T hücreleri de sitotoksik etkili olup B hücreleri tarafından immunoglobulin sentezini inhibe edebilir. Hasta serumlarında çözünmüş CD8 seviyesinin artmış olarak tespit edilmesi bu durumlarla uygunluk gösterir ve CD8+ hücrelerin aktivasyonu lehinedir (1).

Psoriatik deride özellikle üst dermal pleksus damarları çevresinde çok sayıda T hücreleri vardır. Bu T hücrelerinin çoğu CD4+ T hücreleridir. T hücrelerinin psoriatik deriye göçü dermal endotelial hücreler üzerindeki reseptörler aracılığı ile olmaktadır. T hücrelerinin deriye migrasyonunu 12 (R)-hydroxyeicosatetraenoic asit gibi lipid mediatörler, interlökin (IL)-8 ve henüz tanımlanmayan peptidler stimüle eder (1).

Langerhans hücreleri psoriasisli hastaların normal derilerinde etkilenmezken, psoriasis lezyonlarının erken dönemlerinde papiller dermise göç ediyor gibi görünmektedirler (1).

PUVA (Psoralen + Ultraviyole A) ve siklosporin gibi immun sistemi baskılayan ilaçlar psoriasis tedavisinde etkilidir. PUVA tedavisi langerhans hücre fonksiyonlarını güçlü bir şekilde inhibe eder (1).

Munro mikroapselerinin granülositlerle dolu olması psoriasis için karakteristiktir. Bu hücrelerin lezyonlardaki varlıkları değişken olup hastalığın aktif dönemlerinde (akut guttaf psoriasis, püstüler psoriasis) belirgin olarak artar (1). Bu nedenle lökosit kemotaksisini artıran lökotrien (LT) B₄, platelet aktive edici faktör (PAF), 5-lipooksijenaz, IL-8 gibi faktörlerin üzerinde çok durulmaktadır (4).

Psoriasisde dermal kapiller endotel hücrelerinin hastalıkta primer defekt yeri olduğu belirtilmiştir (1).

Son yıllarda yapılan çalışmalar psoriasis patogenezinde mast hücrelerinin de rol oynadığını düşündürmektedir. Deri lezyonlarında mast hücreleri normale göre yüksek bulunmuştur. Koebner fenomeni ile psoriasis lezyonları oluşmadan önce mast hücrelerinde artış gözlenmiştir (1).

Araşidonik asit metabolik yolu bileşiklerinin psoriatik lezyonlarda epidermal hiperplazi ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu gibi tipik anormalitelere neden olması oldukça dikkat çekicidir. LT B+ lökositler için kemotaktik olup, deri lezyonlarında yüksektir. LT C4 enjekte edildiği yerlerde eritem ve endurasyona neden olur. Lökotrieni oluşturan 5-lipoksijenaz enzimi psoriatik deri lezyonlarında 2-6 kat yüksek bulunmuştur. Buna ek olarak 5-lipoksijenaz enzimini selektif inhibe eden benoxaprofen ile psoriasisli hastaların %75'inde iyileşme gözlenmiştir (1).

Vasküler permeabilite artışı ve inflamatuvar hücrelerin kemotaksisine neden olabilen PAF psoriasis skuamlarından elde edilmiştir (1).

Poliaminler psoriasisli hastaların lezyonlu ve lezyonsuz derilerinde yüksek bulunmuştur.

Hücre proliferasyonunda ve farklılaşmasında önemli mediatörler olduğu düşünülen siklik nukleotid (cAMP-cGMP) patolojileri, proteaz / antiproteaz enzim sistemi psoriasis patogenezinde sorumlu tutulan diğer mekanizmalardır (1).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Psoriasis deri lezyonları çok karakteristik olup dört önemli özellik gösterir.

- 1- Kenarları düzgün ve keskin sınırlıdır.
- 2- Lezyonun yüzeyi yapışık olmayan gümüşü beyaz skuamalar içerir.
- 3- Skuamalar altındaki deri parlak ve eritemlidir.
- 4- Auspitz bulgusu (signe de Auspitz = noktavi kanama belirtisi) pozitifdir (1).

Psoriasis deri lezyonlarının morfolojisi oldukça değiştir. Aşağıdaki terimler hastalığın morfolojisini tanımlamak için kullanılmıştır (1,2,4).

- Anuler psoriasis
- Sirsine psoriasis
- Folliküler psoriasis
- Geografik psoriasis
- Guttat psoriasis
- Gyrate psoriasis
- İnverse psoriasis
- Numuler psoriasis
- Püstüler psoriasis
- Serpinginöz psoriasis
- Ostriacea psoriasis

Psoriasis deri lezyonlarının boyutları toplu iğne başı ile tüm vücut yüzeyini kaplayan plaklara kadar değişkendir (1). Skuamlar kuru ve gevşek olup, kolayca dökülürler. Künt bir cisim ile kazınırsa kuru, beyaz lameller halinde dökülürler. Bu dökülme düz bir yüzey üzerine damlayıp kurumuş mum damlasının kazınması sırasındaki beyazlaşma ve tabaka tabaka kalkmasına benzetilerek “ mum lekesi fenomeni ” (signe de la tache bougies) adını alır (4). Skuamlar mekanik olarak kazındıklarında bir kağ dakika içinde eritematöz zeminde küçük kanama adacıklarının görünmesine “ Auspitz bulgusu ” adı verilir (1,4).

Auspitz bulgusu psoriasis tanısında değerli bir bulgu olup, inverse ve püstüler psoriasisde görülmez. Morfolojik olarak psoriasis benzeyen diğer deri hastalıklarının ayırımında yardımcı olabilir (1,4).

Psoriasisli hastalarda tırnakların tutulum sıklığı % 10-50 arasındadır. Seyrek olarak deride lezyon bulunmaksızın yalnızca tırnaklarda psoriasis bulguları olabilir. Artropatik psoriasisli hastalarda tırnaklar daha sık tutulur. Psoriatik tırnak lezyonları sıklık sırasına göre yüksük tırnak, tırnak yatağı diskolorasyonu, onikolizis, subungual keratoz, tırnak yatağı anomalileri, splinter hemorajiler şeklinde görülür (1,4,9).

Pratik olarak psoriasis mukoza lezyonları yok kabul edilir. Dil, ağız mukozası, göz ve vulvada lezyon bildirilmiştir. Yarı mukoza olan glans peniste sıkça yerleşir (4).

KLİNİK FORMLAR

Psoriasis Vulgaris: En sık görülen klinik formdur. Eritemli-skuamli aylarca, yıllarca sebat eden lezyonlarda aşırı skuam oluşumu ile birlikte plakların şekil ve dağılımında az değişiklik vardır. Dirsekler, dizler, saçlı deri (özellikle retroaurikular bölge), lomber bölge ve umblikus sık tutulan yerleşim bölgeleridir (1,2,3,4).

Tek tek lezyonlar, kenarları haritayı andıran birleşmiş plaklar oluşturabilirler (geografik psoriasis). Lezyonlar yanlara doğru yayılarak ve bazı plakların birleşmesi ile sirsine bir hal alabilirler (gyrate psoriasis). Bazen lezyonlarda merkezi iyileşme ile anuler yapı oluşur (anuler psoriasis). Hastalık aksilla, genito-krural bölge, boyun gibi deri kıvrımlarına lokalize olabilir (inverse psoriasis). Bu bölgelerdeki lezyonlarda skuam yoktur, lezyonlar

parlak, keskin sınırlı eritem şeklindedir (1). Eskimiş lezyonlarda sert infiltrate plak üzerine kalın koni biçiminde birikmiş skuam olanlar istiridye kabuğuna benzer görünüşlerinden dolayı psoriasis ostriacea veya rupioid psoriasis adını alır (4).

Eruptive (guttate) psoriasis: Tipik olarak bu klinik form gövdenin üst kısmı ve ekstremitelerin proksimalinde 0.5-1.5 cm çapında küçük lezyonlar şeklinde görülür. Genç erişkinler ve çocuklardaki psoriasis atakları için karakteristik bir formdur. Streptokokal üst solunum yolu enfeksiyonları hastalığın başlamasında ve alevlenmesinde etkilidir. Bazen yaygın maküler ilaç erüpsiyonu psoriasisin bu formunu başlatabilir (1,2,4).

Psoriatik eritroderma: Yüz, eller, ayaklar, tırnaklar, gövde ve ekstremiteleri içeren tüm vücut bölgelerini tutan psoriatik formdur. Psoriasisin tüm semptomları bulunduğu halde, eritem daha belirgindir. Psoriasis vulgaris ile karşılaştırıldığında skuamaların şiddeti azalmıştır (1).

Jeneralize püstüler psoriasis (von Zumbusch tipi): Birkaç günlük ateşli dönemi takiben 2-3 mm çapında ani püstüler erüpsiyonun çıkması ile karakterizedir. Püstüller tüm vücutta gövde, tırnak yatağı, avuç içi ve ayak tabanı dahil yayılır. Püstüler lezyonlar genellikle eritemli zeminden çıkar, birleşerek daha şiddetli bir hal alabilirler. Ateşli dönemi takiben püstül çıkışı artabilir (1).

Lokalize püstüler psoriasis (Barber tipi): Özellikle avuç içi, ayak tabanı ve topuk kenarlarında yaklaşık 3 mm'lik püstüllerle seyreden, eritemli, kronik inatçı bir formdur. Sistemik semptomlar yoktur (4).

Psoriatik artrit: Psoriasisin eşlik ettiği çevresel ve/veya merkezi iskeletin inflamatuvar, kronik seyirli bir artrit olarak tanımlanabilir. Hastalık psoriasisli hastaların yaklaşık % 5'de ortaya çıkar. Psoriatik artritli hastaların yarısına yakını HLA B27'ye sahiptir (1,4).

HİSTOPATOLOJİ

Psoriasis lezyonlarında mikroskobik değişiklikler hem epidermis hem de dermistedir. Püstüler ve guttat psoriasisde inflamatuvar özellikler plak tip psoriasisden daha belirgindir (1).

Kronik plak tip psoriasisde başlıca histopatolojik özellikler;

- 1- Epidermis normalden 3-4 kat fazla kalınlaşmıştır. Dermal papillalar üzerinde granüler tabaka yoktur ve parakeratoz mevcuttur. Rete ridgeleri arasında kalın bir granüler tabaka görülebilir ve bu bölgenin üzerinde keratinizasyon normal olabilir. Psoriatik epidermiste bazal tabakanın üzerinde normal deriye göre mitoz artmıştır.
- 2- Papillalar üzerindeki dermiste incelme belirgindir. Bu papillalar ödematoz stroma içinde dilate ve torsiyone kapillerler içerir.
- 3- Kan damarları çevresinde orta şiddetteki inflamatuvar infiltrat lenfositler, makrofajlar, nötrofiller ve artmış miktarda mast hücrelerini içerir. Bu infiltrat papiller dermis ile sınırlıdır.
- 4- Polimorfonükleer lökosit kümeleri bazen fokal spongiosis ve nadiren hücre nekrozu ile birlikte dermal papillaların uçlarından epidermise yayılır. Bu değişiklikler Munro mikroapselerini oluşturur (1).

Psoriasis histopatolojik olarak sifiliz ikinci devir papüloskuamöz lezyonları, liken plan, parapsoriasis, seboreik dermatit, kronik dermatit tablolarından ayırt edilmelidir (4).

LABORATUAR BULGULARI

Hastalığın özel bir laboratuvar bulgusu yoktur. Psoriasis hastalarında anormal laboratuvar bulguları; serumda artan ürik asit, hafif anemi, sedimantasyon yüksekliği, alfa 2 makroglobulin artışı ve immunglobulin A ve immun komplekslerin artışı şeklindedir (1).

Serum ürik asit seviyesi % 30-50 hastada yüksektir. Hızlanmış epitel proliferasyonu sonucu, nükleik asit parçalanmasının artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (1,2).

Psoriasisli hastalarda hafif derecede anemi nadir değildir. Kronik hastalık anemisi şeklinde olduğu düşünülmektedir. Bu hastaların serum folat seviyeleri düşük olmasına rağmen makrositer anemi görülmesi nadirdir. Normalde tüm vücut yüzeyinden stratum korneum yolu ile demir kaybı yaklaşık 1 mg/gün dür. Psoriatik hastalarda deskuamasyon arttıkça demir kaybı artabilir (1).

Psoriatik hastalarda C-reaktif protein ve alfa 2 makroglobulin yükselmiş ve sedimantasyon hızı artmıştır. Son zamanlarda psoriasisli hastaların serumlarında immunglobulin (Ig) A ve Ig kompleks seviyelerinin arttığı gözlenmiştir (1).

AYIRICI TANI

Psoriasisin tipik özelliklerini gösteren olgularda tanı koymak oldukça kolaydır. Ancak hastalığın atipik şekilleri ve bazı özel lokalizasyonları tanıda

karışıklık yaratabilir (4). Psoriasis ayırıcı tanısında morfolojik görünüm ve dağılım önemli rol oynar. Aşağıdaki tabloda morfolojiye göre ayırıcı tanıda düşünülecek hastalıklar gösterilmiştir (1).

Kronik plak tip

- Numuler ekzema
- Mikozis fungoides
- Tinea korporis

Guttat psoriasis

- Pitiriyazis rozea
- Pitiriyazis likenoides varioliformis
- Sifiliz (psoriasiform tip)

Eritrodermik tip

- Tinea korporis
- Atopik dermatit
- Sezary sendromu
- İlaç erüpsiyonu
- Jeneralize kontakt dermatit

İnverse (İntertriginöz) tip

- Kandidiazis
- Kontakt dermatit
- Glukagonoma

Tırnak psorasisi

- Tinea unguium
- Travma

Saçlı deri, yüz

- Seboreik dermatit

Genital

- İn situ squamoz hücreli kanser

TEDAVİ

Psoriasisin tam iyileşme şansının olmaması ve sık sık nüks etmesi, tetikleyici faktörlerin önlenmesini gerekli kılmakta ve koruyucu önlemlerin önemini artırmaktadır. Tetikleyici faktörlerden psikosomatik faktörler oldukça önemlidir. Hastanın hastalığını tanıması, bulaşıcı ve ölümcül olmadığını anlaması ve hastalığa alışarak, sabit fikir haline getirmeden onunla birlikte yaşamayı öğrenmesi gerekmektedir (4).

Psoriasisite tedavi hastanın yaşı, cinsi, mesleği ve sosyal durumu, hastalığın tipi, şiddeti, yaygınlığı ve kronikliğine göre seçilmelidir (1,2,4). Tedavinin temelini lokal tedaviler oluşturmaktadır, bunun yanı sıra sistemik tedaviler, fizik tedavi yalnız veya bir arada kullanılabilir (4).

Psoriasis tedavisinde kullanılan yöntemler

1- Kortikosteroidler

a) Topikal kortikosteroidler

b) Sistemik kortikosteroidler

c) İntralezyonel kortikosteroidler

1- Katran tedavisi

2- Anthralin tedavisi

3- Fototerapi, Fotokemoterapi

4- İmmunosüpresif ajanlar

Sistemik uygulama

- Methotrexate
- Hydroxurea
- Cyclosporin-A

Topikal uygulama

- Methotrexate pomat
- Mechlorethamin solusyon
- Thiotepa pomat
- % 5 Florourasil pomat
- Lomustin pomat
- Bleomisin
- Cyclosporin-A

5- Retinoidler

6- Calmodolin inhibitörleri

7- Somatostatin

8- Vitamin D3

9- Gama interferon

10- Karbondioksit ve argon lazeri

11- Diğerleri

- Anti-enflamatuar ilaçlar
- Doymamış yağ asitleri
- Galvanoterapi (10)

Anthralin (Dithranol): Anthralin hızla okside olan bir ajan olup, yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında irritasyon dermatitine neden olur. Deri ve elbiseleri boyama özelliğine sahiptir. Pratik olarak anthralinin sistemik toksisitesi yoktur. İlaç petrolatum jeli ve çinko patı içinde kullanılabilir. Oksidasyonunu engellemek için % 0.5-1 salisilik asit eklenmelidir (1).

Klasik anthralin tedavisi: Düşük konsantrasyonla (% 0.05-0.1) tedaviye başlanır, takip eden haftalarda lezyonlar kayboluncaya kadar konsantrasyon % 2'ye kadar yükseltilir (1).

Kısa kontakt tedavi: Anthralin petrolatum jeli içinde % 1-2 gibi yüksek konsantrasyonlarda psoriasis lezyonlarına uygulanır. İlaç uygulandıktan 20-30 dakika sonra zeytin yağı veya sabun ile temizlenir. Lezyonlar iyileşinceye kadar her gün bu uygulama tekrarlanır (1).

Ingram metodu: Hastalar kömür katranı ile banyo yaptıktan sonra, düşük dozla başlayarak suberitem dozunda UVB uygulanır. Daha sonra lezyonların üzerine anthralin (% 0.2-0.8) sürülür (1).

Katranlar: Psoriasis tedavisinde eskiden beri kullanılan ve etkinliğine inanılan ilaçlardır. En sık olarak kullanılanlar maden kömürü katranı (goudron de houille lane) ve ardıç ağacı (huil de cade) katranıdır. Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir (1,4).

Topikal kortikosteroidler: Yerel tedavide en çok kullanılan ve en etkin ilaçlardandır. Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Anthralin ve katranların düşük konsantrasyonlarda bile uygulandıklarında tolere edilemediği yüz, boyun, genital bölge, kıvrım bölgelerinde kullanılabilme üstünlüğüne sahiptirler (2). Kolay uygulanır, boyama ve koku yapmazlar. Deri atrofisi, stria oluşumu ve tedavi sonrası hastalığın alevlenmesi görülebilen komplikasyonlardır. Kortikosteroidlerin kapalı oklüzyon şeklinde uygulanmaları etkinliklerini artırır. Ayrıca ilacın etkinliğini artırmak için üre ve salisilik asit ile kombinasyonları da vardır (1,2,4).

Fototerapi: Şiddetli ve tedaviye dirençli hastalık formlarında kullanılır.

Bu amaçla UVA (320-400 nm), UVB (290-313 nm), PUVA (290-400), RePUVA (retinoid, psoralen ve UVA) ve bunun gibi tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (10).

PUVA (Psoralen + UVA) hastanın duyarlılığı temelinde potent foto duyarlandırıcı 8-methoxypsoralen veya trimethoxypsoralen'nin oral alınımı ve UVA uygulamasıdır (1).

Goeckerman tekniği topikal katran ve UVB tedavisinin birlikte uygulandığı bir tedavi metodudur (1,2,4).

Sistemik Tedavi:

Sistemik kortikosteroid kullanımı teorik olarak inatçı psoriasis vakalarında faydalı olabilir. Özellikle yaygın ve akut psoriasis formlarında iyileşme sağlar. Sistemik kortikosteroid kullanımından sonra psoriasisin daha şiddetli bir şekilde ortaya çıkmasından dolayı çok dikkatli olunmalıdır (1).

Metotreksat: DNA sentezini inhibe ederek anti-mitotik etki gösterir. Hiperaktif nötrofil fonksiyonlarını inhibe eder. Von Zumbusch'un püstülsel psoriasisinde kullanıldığında püstül oluşumu, ateş ve hastalık aktivitesini güçlü bir şekilde kontrol eder. Özellikle böbrek, karaciğer, kemik iliği üzerine olan yan etkileri nedeni ile hasta seçimi ve kullanımında dikkatli olunmalıdır. Metotreksat özellikle psoriatik artropati tedavisinde etkilidir. Anormal karaciğer fonksiyonu olanlarda kullanılamaz. Yan etkilerinin izlenebilmesi için düzenli hematolojik ve biyokimyasal testlere özellikle karaciğer testlerine ihtiyaç vardır. Metotreksat teratojeniktir ve spermatogenezi etkiler (1,2,4).

Siklosporin: Psoriasis tedavisinde son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Ciddi yan etkilerinin olduğu unutulmamalıdır (11). Siklosporin kullanımı ile dönüşümsüz böbrek yetmezliği, lenfoma ve deri kanseri gelişimi olasılıkları arasında bağlantı bulunmaktadır. Siklosporin tedavisi gören hastaların yaklaşık % 10'unda tedavinin ilk üç ayı içerisinde önemli kan basıncı artışları yada nefrotoksisite görülür. IL 2' nin etkisi ile aktive olan T hücrelerinin aktivasyon ve proliferasyonunu inhibe eder. Buna ek olarak derideki keratinosit proliferasyonunu inhibe eder. Topikal kullanımı etkili olmadığı halde intralezyonel kullanımının etkili olduğu bildirilmiştir (1,2).

Vitamin D3: D vitamini analogu olan kalsipotriol topikal uygulanımı psoriasis vulgarise karşı etkilidir. Deri üzerine uygulanımının, kısa süreler için uygulanan anthralin tedavisine göre üstün olduğu gösterilmiştir (12). Kalsipotriol hem epidermal proliferasyonunun normalizasyonunu ve diferansiyonunu hızlandırır hem de immunosüpresif etkilerde bulunur (13).

Retinoidler:

A vitaminin metabolik ürünleri olan etretinat, isotretinoin ve etretinatın karboksilik asit metaboliti olan asitretinin psoriasis tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir (1,2,3,4). İsoetretinoin primer olarak akne vulgaris tedavisinde kullanılmaktadır. Etretinat psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır (1,2,3,4). Günlük kullanım dozu 30-35 mg/gün'dür. Püstüler psoriasis tedavisinde çok iyi yanıtlar elde edilmiştir (1).

Psoriatik artritli hastalarda uzun süren ilaç kullanımı ile eklem ağrılarının azaldığı bildirilmiştir (1).

Etretinat lipofilik olup dokularda birikme eğilimindedir. İlaç kullanımının kesilmesinden iki yıl sonra hasta serumlarında ilaç tespit edilmiştir. Yarılanma süresi 80-120 gün arasında değişir. Hayvan deneylerinde teratojen etkilerinin tespit edilmesi üreme yaşındaki bayanlarda kullanımını engellemiştir (1).

Yan etkiler ilacın dozuna bağlıdır. İlaç kesildiğinde veya kullanılan doz azaltıldığında yan etkiler kaybolur veya azalır. En sık gözlenen yan etkiler keilitis, pruritus, derinin kuruması, eritem, el içi ve ayak tabanında stratum korneum tabakasında soyulmadır. Daha önce diabet, karaciğer hastalığı, obesite veya fazla miktarda alkol kullanımı olan hastalarda hipertrigliseridemi görülür. Uzun süre retinoid kullanan hastalarda kas ağrısı, tendon ve ligament kalsifikasyonu bildirilmiştir (1,14).

Retinoid kullanan hastalarda klinik değerlendirme ilk yarı yıl her ay, ondan sonraki dönemde ise üç ayda bir yapılmalıdır. Bu değerlendirmelerde açlık lipid seviyeleri (trigliserit, kollersterol) ve gebelik testleri mutlaka yapılmalıdır (1).

Etretinatın etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Polimorf nüveli lökositlerin kemotaksisini inhibe ettiği, T lenfositler üzerinde stimülasyon ve immünomodulatuvar etkili olduğu ileri sürülmüştür (1,2,3,4).

Asitretin, etretinatın karboksilik asit metabolitidir. Klinik etkinlik ve yan etkilerinin etretinatına benzemesine karşın; dokularda birikme özelliği daha az, yarılanma süresi iki gün gibi oldukça kısa olup, vücuttan eliminasyonu hızlıdır (1,2).

Çalışmamızda asitretinin psoriasisli hastalardaki etkinliği ve tolerabilitesi değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

1995-1997 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 16 kronik plak tip, 2 eritrodermik ve 2 püstüler psoriasisli hasta çalışmaya alındı. Yaşları 20-64 yıl arasında değişen olgularımızın 16'sı erkek, 4'ü kadın idi. Hastalık süreleri 1-20 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların psoriasis vücut tutulum alanı % 10'un üzerindeydi. Hastaların özellikleri tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Çalışma kapsamına alınan hastaların özellikleri

Hasta sayısı	20
Erkek	16
Bayan	4
Yaş	31.75±11.47
Hastalık süresi	1-20 yıl
Ağırlık (kg)	66.45±13.57
Hastalık tipi	
Kronik plak tip psoriasis	16
Eritrodermik psoriasis	2
Generalize püstüler psoriasis	2

Ağır renal yetmezlik, hepatik disfonksiyon, kardiyovasküler hastalık, diyabet, obezite, yüksek oranda alkol alma hikayesi veya nörolojik hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Bayan hastalara ilacın teratojen yan etkileri hakkında ayrıntılı bilgi verildikten sonra tedaviyi kabul eden hastalar çalışmaya

alındı. Tedavi süresince ve tedavi sonrası 2 yıl süreyle etkili ve güvenilir kontrasepsiyon önerildi. Asitretin tedavisine başlamadan en az 4 hafta önce hastaların daha önce kullandıkları ilaçlar kesildi. Tüm hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sırasında ilk 3 ay 2 haftalık aralıklarla, sonraki 3 ay ise birer aylık aralıklarla 6 ay süreyle klinik ve laboratuvar değerlendirme yapıldı. Laboratuvar değerlendirmede tam kan analizi, karaciğer fonksiyon testleri (SGOT, SGPT), üre, kreatinin, kan şekeri, kolesterol, trigliserit ve tam idrar analizleri yapıldı.

Klinik değerlendirme PASI skoru (Psoriasis Area and Severity Index) ile yapıldı. Hastaların PASI skoru eritem, infiltrasyon, desquamasyon ve vücut tutulum alanına göre tablo-2 ve tablo-3 'te gösterilen değerlerle hesaplandı. İyileşme yüzdesi tedavi öncesi PASI skoru değeri ile 6. ayın sonunda elde edilen PASI skoru değeri kullanılarak hesaplandı (15). (Tedavi öncesi PASI skoru - 6. ayın sonunda elde edilen PASI skoru) / Tedavi öncesi PASI skoru = Hastalık yüzde (%) iyileşme oranı

Tablo- 2: PASI skorunda kullanılan parametreler

Skor	0	1	2	3	4	5	6
Eritem (E)							
İnfiltrasyon (I)	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok Şiddetli	-	-
Desquamasyon (D)							
Psoriasis vücut tutulum alanı % (A)	0	<10	10<30	30<50	50<70	70<90	90-100

Tablo- 3: PASI skorunun hesaplanması

PASI Skoru			
Baş	$A \times (E+I+D) \times 0.1$	=	
Gövde	$A \times (E+I+D) \times 0.3$	=	
Üst Extremité	$A \times (E+I+D) \times 0.4$	=	
Alt Extremité	$A \times (E+I+D) \times 0.2$	=	
Toplam		=	

Asitretin tedavisine kronik plak tip psoriasis olgularında günde 30 mg, eritrodermik ve püstüler psoriasisli olgularda ise günde 50 mg ile başlandı. Tedavinin 4. haftasından sonra klinik yanıt ve yan etkilerin şiddetine bağlı olarak bazı olgularda doz ayarlamaları yapıldı. Hastalara yağdan fakir diyet ile beslenmeleri önerildi. Lokal olarak nemlendirici (excipial lipo emülsiyon) dışında ilaç kullanılmadı. Hastaları olası deri enfeksiyonlarından korumak için burun deliklerine mupirosin pomad kullanıldı.

Hastalar objektif ve subjektif yan etkiler açısından ilk üç ay 2 haftalık, daha sonraki üç ay birer aylık aralıklarla sorgulandı.

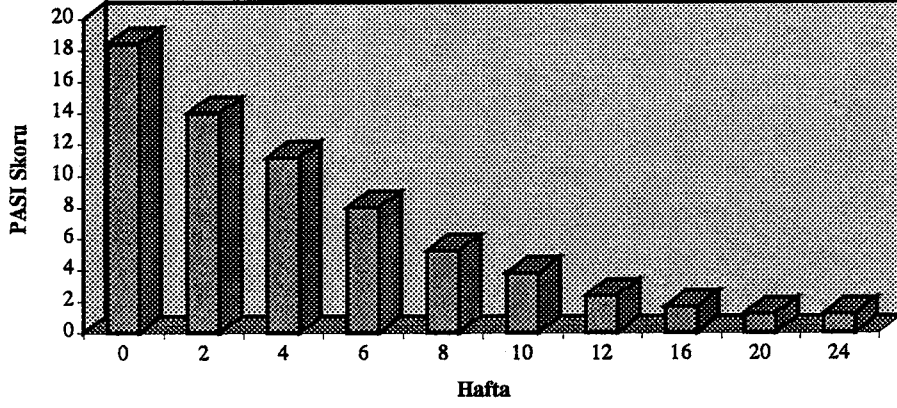
Klinik iyileşme, elde edilen PASI skoru sonuçlarına göre 6 gruba ayrılarak değerlendirildi.

1. Grup: % 70'in üzerinde iyileşme
2. Grup: % 50-70 iyileşme
3. Grup: % 30-50 iyileşme
4. Grup: % 30'dan az iyileşme
5. Grup: Yanıt yok
6. Grup: Hastalıkta aktivasyon

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan hastalarda tedavi öncesi ortalama PASI skoru 18.40 ± 12.92 olarak hesaplandı. 6 aylık tedavi sonunda PASI skoru 1.65 ± 1.50 olarak hesaplandı. Tablo-4'te 6 ay süreyle PASI skoru değerlerindeki değişiklikler görülmektedir.

Tablo 4: Haftalara göre hastaların ortalama PASI skoru değerleri



Tablo 5: Haftalara göre hastaların ortalama PASI skoru değerlerinin karşılaştırılması

Haftalar	2Hf	4Hf	6Hf	8Hf	10Hf	12Hf	16Hf	20Hf	24Hf
0.Hafta PASI	t=6.32	t=6.02	t=4.86	t=4.99	t=5.20	t=5.56	t=5.74	t=5.87	t=5.95
18.40±12.92	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
Mean	13.99	11.15	7.98	5.21	3.78	2.33	1.65	1.21	1.21
Sd	11.73	9.06	5.59	3.13	2.14	1.69	1.50	1.11	1.11

PASI skoru değerleri bilgisayar ortamında SYSTAT version 5.01 istatistik programı ile değerlendirildi.

Tedavi öncesi PASI skorları ile hastaların takip edilen haftalarda ortalama PASI skoru değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Bu sonuçlara göre değerlendirmeye alınan 20 hastada altı aylık tedavi sonunda ortalama % 91.03'ük klinik iyileşme gözlemlendi. Olgular tek tek incelendiğinde 2 eritrodermik, 2 generalize püstüler ve 8 kronik plak tip psoriasisli olguda % 70'in üzerinde, 4 kronik plak tip psoriasisli olguda % 50-

70, 3 kronik plak tip psoriasisli olguda % 30-50 arasında klinik iyileşme gözlemlendi. Kronik plak tip psoriasisli 1 olguda ise % 14 klinik iyileşme gözlemlendi (Tablo-6). İki eritrodermik ve iki püstüler psoriasisli olguda ilk 4 hafta 50 mg/gün, daha sonraki beş ay ise 30 mg/gün asitretin kullanıldı. Kronik plak tip psoriasisli bir olguda 4. haftadan sonra asitretin 50 mg/gün dozunda 4 hafta süre ile kullanıldıktan sonra, dört ay 30 mg/gün asitretin kullanıldı. Bir kronik plak tip psoriasisli olguda ise 8. haftada tama yakın iyileşme gözlemlendiğinden, sonraki dört ay asitretin 10 mg/gün dozunda kullanıldı.

Tablo- 6 : 6 ay sonunda hastalarda gözlenen iyileşme oranları

Klinik iyileşmeye göre gruplar	Kronik plak tipi psoriasis	Eritrodermik psoriasis	Generalize püstüler psoriasis
Grup 1 (% 70-95)	8	2	2
Grup 2 (% 50-70)	4	-	-
Grup 3 (% 30-50)	3	-	-
Grup 4 (% 0 -30)	1	-	-
Grup 5 Tedaviye yanıtız	-	-	-
Grup 6 Hastalıkta aktivasyon	-	-	-

Tedavi sırasında tüm hastalarda çeşitli mukokutanöz yan etkiler gözlemlendi. Yan etkiler tablo-7'de gösterilmiştir. En sık gözlenen yan etkiler sıklık sırasına göre dudaklarda kuruma, fasial eritem, kaşıntı, ağızda kuruma ve burunda kuruma şeklinde idi.

Tablo 7: Asitretin kullanan olgularda gözlenen klinik yan etkiler

Yan Etki	Hasta sayısı (20)
<u>Mukoz membranlar</u>	
Dudaklarda kuruma	20
Ağız kuruluğu	15
Burun kuruluğu	15
Epistaksis	-
Rinore	-
Konjonktivit	7
<u>Deri</u>	
Atrofi	1
Kuruma	8
Palmo-planter soyulma	5
Kaşıntı	15
Fasial eritem	19
Folikülit	2
Gecikmiş yara iyileşmesi	2
<u>Saç ve tırnak</u>	
Saç dökülmesi	5
Tırnakta frajilite	3
<u>Kas iskelet sistemi</u>	
Kas ağrısı	3
Boyun tutulumu	3
Eklem ağrısı	3
<u>Merkezi Sinir sistemi</u>	
Baş ağrısı	1
Bulantı	2
Kusma	-
Görme bozukluğu	-
Uyku düzensizliği	3
<u>Diğerleri</u>	
Soğuğa duyarlılık	5
Terlemede artış	2
Ateş	-
Kabızlık	-
Karın ağrısı	-
Öksürük	-
Aşırı tükürük salgısı	-

Hastaların laboratuvar değerlerinde anlamlı değişiklikler saptanmadı. Sadece 2 olgunun birinde 2. haftada, diğerinde ise 4. haftada SGOT ve SGPT değerleri normalin üst sınırında idi. Takip eden kontrollerde bu değerler normal sınırlarda tespit edildi.

TARTIŞMA

Psoriasis etyopatogenezi tam olarak açıklanamamış dermatolojinin önemli hastalıklarından biridir. Günümüze kadar tedavisinde çeşitli ilaçlar kullanılmıştır (1,2).

Son yıllarda psoriasis tedavisinde oral retinoidler (etretinat, asitretin) kullanılmaya başlanmıştır (1,2,3,4).

Etretinatın psoriasis ve çeşitli keratinizasyon bozukluklarının semptomatik tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir (16,17,18,19). Etretinatın en büyük dezavantajı vücuttan yavaş atılmasına bağlı olarak oluşan teratojen etkidir (16,19,20,21). İlacı kullanan doğurganlık çağındaki bayanların ilacı kullanım süresince ve ilaç kesildikten sonra en az 2 yıl süreyle etkili kontrasepsiyon uygulamaları gerekmektedir (18,20). Son yıllarda yan etkileri daha az olan retinoidlerin geliştirilmesi amacıyla çalışmalar yoğunlaşmıştır. Asitretin (Ro-1670) bu yeni sentetik retinoidlerden biri olup, etretinatın hidrolizi sonucu oluşan karboksilik asit metabolitidir (18,19,20). Asitretinin klinik etkinlik ve yan etkilerinin etretinata benzemesine rağmen; dokularda birikme özelliğinin olmaması, yarılanma ömrünün 2 gün gibi kısa olması ve vücuttan eliminasyonunun oldukça hızlı olması nedeni ile teratojenik potansiyelinin tedavi kesildikten sonra daha kısa bir süreyle kısıtlı olduğu düşünülmüştür (18,19,22). Yapılan son çalışmalarda asitretin kullanan

hastaların kan örneklerinde etretinat tespit edilmesi asitretinin bayanlarda kullanım avantajını ortadan kaldırmıştır (20,23). İsoetretinoin vücuttan eliminasyon süresi kısa olan diğer bir retinoid olup, püstüler psoriasis tedavisinde etkili olduğu, ancak kronik plak tip psoriasisde etretinat kadar etkili olmadığı bildirilmiştir (18,24).

Oral retinoidlerin psoriasis tedavisinde etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Hücre DNA'sında her keratin için bir gen kodlanmıştır. A vitamini ve retinoidler direkt olarak spesifik keratinlerin mRNA üretimine etki eder. Normal epidermis için gerekli olan K5 ve K15'in sentezini artırırken, hiperproliferatif durumlarda baskın hale geçen K6 ve K16 sentezini azaltır (25). Retinoidler polimorf nüveli lökosit göçünde inhibisyon ve lenfositlerde mitojenik yanıt süpresyonu oluşturarak psoriatik derideki enflamatuar aktiviteyi azaltır (26,27,28). Ornitin dekarboksilazı inhibe ederek psoriasisde artmış epidermal poliamin sentezini azaltır (27,28).

Etretinatın hidrolizi sonucu oluşan asitretinin de psoriasisin semptomatik tedavisinde etkili olduğu çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (17,19,21,24,29-35). Geiger ve arkadaşları tarafından 11 merkezde yapılan çok merkezli bir çalışmada, asitretinin kullanıldığı 292 hastada; asitretinin etkinliğinin vücut ağırlığına bağlı olmadan, günlük kullanılan doza bağlı olduğu ve 25-35 mg/gün asitretin kullanımı ile 8-12 haftada hastaların çoğunda tam veya belirgin iyileşme bildirilmiş ve bu doz aralığında ilaç kullanımı önerilmiştir (30). Çalışmayı tamamlayan hastaların SGOT, SGPT, kolesterol, trigliserit düzeylerinde geçici yükselmeler bildirilmiştir (30). Berbis ve arkadaşları 66 psoriasisli hastada 12 hafta süreyle ortalama 30 mg/gün asitretin kullanımı ile

% 70'ten fazla iyileşme tespit etmişlerdir (31). Ledo ve arkadaşları 12 hafta süre ile 30 mg/gün dozunda asitretin ile tedavi ettikleri 8 hastada % 70'ten fazla iyileşme tespit etmişlerdir (19). Yapılan diğer çalışmalarda asitretin monoterapisine yanıt % 60-70 arasında tespit edilmiştir. Asitretinin bırakılmasından altı ay sonraki nüks oranları % 41 olarak bildirilmiştir (36). Kullavanijaya ve arkadaşları psoriasisli 20 hastayı başlangıçta 30 mg/gün, daha sonra klinik yan etkilere göre doz ayarlamaları yaparak 1 yıl süreyle tedavi etmişler ve % 60'tan fazla iyileşme bildirmişlerdir. Bir yıllık tedavi süresince hastaların karaciğer fonksiyon testleri, kolesterol ve trigliserit düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlememişlerdir (33). Daha önce diabet, karaciğer hastalığı, obezite veya fazla miktarda alkol kullanımı olan hastalarda hipertriglisedemi görülebilir (2,16).

Bizim olgularımızda elde ettiğimiz iyileşme oranları ile bu çalışmaların sonuçları paralellik göstermektedir. Daha yüksek dozlarda (50 mg/gün ve daha yüksek dozlarda asitretin kullanımı) asitretin kullanılan çalışmalardaki hastalarda gözlenen iyileşme oranları ile asitretinin 30mg/gün dozunda kullanıldığı hasta gruplarındaki iyileşme oranları yaklaşık olarak aynı düzeylerde tespit edilmiş; ancak daha şiddetli klinik ve laboratuvar yan etkiler bildirilmiştir (13,16,18,19). Tüm bu çalışmalarda klinik olarak en sık gözlenen yan etkiler dudaklarda kuruma, ağızda kuruma, burunda kuruma, deride kuruma , kaşıntı, el ve ayaklarda soyulma şeklinde bildirilmiştir.

Çalışmamızda ortalama asitretin dozu 30 mg/gün (0.30-0.62 mg/kg) olarak uygulandı. 50 mg/gün asitretin kullanan eritrodermik ve püstüler psoriasisli hastalarda ilk 4 haftada mukokutanöz yan etkiler daha şiddetli idi

ve hastalar belirgin eklem-kas ağrıları tarif ediyorlardı. Asitretin dozu 30 mg/gün'e düşürüldükten sonra bu yan etkilerin şiddetinde belirgin azalma gözlemlendi. Hastaların tümünde belirgin fasial eritem mevcuttu. Bu durum, retinoidlerin güneş ışınlarına karşı duyarlılığı artırmasına bağlandı. Retinoid ile tedavi edilen hastalara balık yağı verilmesi ile hastaların trigliserit düzeylerinde belirgin düşme, kolesterol seviyelerinde ise değişiklik olmadığı bildirilmiştir (40). Olgularımızın kolesterol ve trigliserit düzeylerinde anlamlı değişiklikler tespit edilmedi. Bu durum hastalarımızın tedavi esnasında yağdan fakir diyet ile beslenmelerine ve diyabet, karaciğer hastalığı, obezite, alkol kullanım anemnezinin olmamasına bağlandı.

Retinoidler hepatotoksik olabilir (37). Bu toksisitenin psödoallerjik (idiosinkratik) veya farmakolojik hepatotoksisite şeklinde olabileceği sanılmaktadır. Psödoallerjik reaksiyon yalnız etretinat ve asitretin gibi aromatik retinoidlerin kullanımında gözlenmiştir. Bu tip hepatotoksisite tespit edilip tedavi edilmez ise kronik agresif hepatite dönüşerek ölüme neden olabilir. İkinci tip hepatotoksisite daha çok alkole bağlı gelişen hepatittir. Tüm retinoidlerin çok yüksek dozlarda kullanımı sonucu gelişebilir. Uzun süre retinoidler ile tedavi edilen hastalara karaciğer biopsileri yapılmış ve metotrexate ile karşılaştırıldığında hepatotoksisitenin çok az olduğu belirtilmiştir. Daha önce karaciğer hastalığı olan hastalarda retinoid kullanımı kontrendikedir. Retinoidler karaciğerde metabolize edilip primer olarak safra yoluyla atıldıklarından, karaciğer hastalığı olan hastalarda ilaca duyarlılığın artmış olabileceği tahmin edilmektedir (38). Karaciğerde belirgin steatozis ve

obesite varlığında karaciğerde retinoid birikiminin artması hepatotoksisite riskini artırmaktadır (38).

Retinoidler belirgin hiperlipidemiye neden olabilmelerinden dolayı kardiyovasküler yan etkilere neden olabilirler. Hipertrigliseridemi ve hiperkolesterollemi arterioskleroz gelişiminde risk faktörleridir. Retinoidlerin hiperlipidemiye nasıl neden oldukları tam olarak bilinmemektedir. Lipoprotein lipaz enziminin inhibisyonu in vivo gösterilmişse de, hipertrigliseridemiği açıklamak için tek başına yeterli değildir. Retinoidlerin karaciğerde lipid ve apolipoproteinlerin sentezini artırdığı ve bunun hiperlipidemiye neden olduğu ileri sürülmüştür. Retinoidlere bağlı hiperlipidemi her zaman tedavinin ilk iki ayı içinde ortaya çıkar, kullanılan ilaç dozu azaltılıp ayarlanmaz ise devam eder. Serum lipid seviyeleri ilk iki ay normal sınırlarda ise daha sonraki dönemde yılda iki veya üçten fazla lipid analizi gereksizdir (38).

Son zamanlarda retinoidlerin iskelet sistemi üzerinde olumsuz etkilerine dair endişeler oluşmaya başlamıştır. Retinoidler kas ve eklem ağrılarına neden olabilirler. Kortikal hiperostozis, periostal kalsifikasyon, diffüz idiopatik skeletal hiperostozis, prematur epifiz kapanması, ekstraskkeletal ossifikasyon gibi yan etkiler bildirilmiştir. Tüm bu bulgular 3-10 yıl süre ile retinoid kullanan hastalarda tespit edilmiştir (38). Mork ve arkadaşları 4.5 yıl süreyle asitretin kullanan 51 hastayı iskelet sistemi üzerindeki yan etkileri değerlendirmek amacı ile takip etti. Başlangıçta ve bir yıl aralıklarla servikal, göğüs ve bel omurları, pelvis, ön kol, diz radyolojik olarak değerlendirildi. Yalnızca üç hastada yeni kalsifikasyon gözlemlendi ve bunlardan sadece birinde kalsifikasyonlar asitretin ile ilişkili bulundu (39).

Bu nedenle retinoid kullanan hastaların yılda bir iskelet grafileri (servikal, göğüs, bel omurları, pelvis, ön kol, ayak grafileri) çekilerek takip edilmeleri önerilmiştir (41,42). Olgularımızın tedavi öncesi kemik grafileri çekildi; tedavi sırasında eklem-kas yakınmaları olan 3 hastada hemen grafiler çekildi ve patolojik değişiklikler saptanmadı.

Asitretinin teratojen etkilerinden dolayı ilacı kullanan doğurganlık çağındaki bayanlarda kontrasepsiyon süresi 2 yıla uzatılmıştır (16,20,43). Asitretin tedavisine yeterli yanıtın alınamadığı olgularda; lokal kortikosteroid ve PUVA ile kombinasyon tedavileri kullanılarak 30-35 mg/gün retinoid dozları ile daha yüksek tedavi etkinliği bildirilmiştir (44). Asitretin ile tedavi edilen hastalar uygun hasta grubunda olmalı, hastalar başta teratojen yan etkiler olmak üzere bahsedilen diğer yan etkiler açısından uyarılmalı ve belirli aralıklarla kontrole çağrılarak klinik ve laboratuvar yan etkiler açısından izlenmelidir.

SONUÇ

Retinoidler dermatolojik tedavide yeni bir dönem başlatmış ve psoriasis tedavisini değiştirmişlerdir. Retinoidlerin önemli yan etkilere sahip olması, tedaviye başlamadan önce hastaların klinik ve laboratuvar olarak çok iyi değerlendirilmesini gerektirmektedir..

Bir sentetik retinoid olan, asitretinin kullanıldığı 20 hastada tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik ve laboratuvar değerlendirme yapıldı. Hastalar klinik olarak PASI (Psoriasis Area and Severity Index) skoru kullanılarak takip edildi. Hastaların karaciğer fonksiyonları, böbrek fonksiyonları, kan lipid düzeyleri tedavi öncesi ve tedavi süresince belirli aralıklarla değerlendirildi.

Altı ay süreyle asitretini ortalama 30-35 mg/gün kullanan 20 hastada da istatistiksel olarak klinik iyileşme anlamlıydı ($p < 0.001$). Diabet, kronik karaciğer hastalığı, hiperlipidemisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Asitretinin teratojen etkilerinden dolayı, ilacı kullanan bayanlara etkili kontrasepsiyon önerildi. Asitretin ile tedavi edilen hastalar uygun hasta grubunda olmalı, hastalar başta teratojen yan etkiler olmak üzere bahsedilen diğer yan etkiler açısından uyarılmalı ve belirli aralıklarla kontrole çağrılarak klinik ve laboratuvar yan etkiler açısından izlenmelidir.

ÖZET

İkinci kuşak bir retinoid olan etretinatın psoriasis ve çeşitli keratinizasyon bozukluklarının tedavisinde etkili olduğu çeşitli yayınlarda bildirilmiştir. Çalışmamızda etretinatın bir metaboliti olan asitretin ile tedavi edilen 2 eritrodermik , 2 püstüler ve 16 kronik plak tip psoriasisli hastada gözlenen klinik yanıt değerlendirilmiştir. Asitretin tedavisine eritrodermik ve püstüler psoriasis olgularında 50 mg/gün, diğer olgularda ise 30 mg/gün dozunda başlandı. Hastalar ilk üç ay iki ve daha sonra dört haftalık aralıklarla kontrole çağrıldı. Tedaviye başlamadan ve kontrollerde "Psoriasis Area and Severity Index " (PASI Skoru) ile klinik değerlendirme yapıldı. Tedavinin 24. haftasında PASI skoru ile yapılan klinik değerlendirmede; değerlendirmeye alınan 20 hastanın birinde %14, diğerlerinde %70±25 klinik iyileşme gözlendi (p<0.001). Tüm hastalar yan etkiler açısından değerlendirildi. Sıklıkla dudaklarda kuruma, kaşıntı, deride kuruma ve fasial eritem olmak üzere çeşitli yan etkiler gözlendi.

SUMMARY

Both etretinate and its principal metabolite acitretin, are efficacious in the treatment of psoriasis and various keratinization disorders. In this study, clinical improvement of 20 patients with psoriasis who were treated with acitretin evaluated. Systemic treatment with acitretin was started with an oral daily dose of 50 mg in two patients with erythrodermic psoriasis and two patient with pustular psoriasis and 30 mg in 16 patients with chronic plaque psoriasis. The patients were examined and questioned at 2-week intervals during first three month and at 4-week intervals during three second month. The efficacy of the treatment was evaluated at the beginning and follow-up examinations by PASI score (Psoriasis Area and Severity Index). Clinical improvement calculated by the PASI score at weeks 12 of the treatment, was % 14 in one patient, % 70 ± 25 in other patients. All patients experienced adverse reactions; dry lips, pruritus, dryness and peeling of the skin and facial erythema were the most frequent.

KAYNAKLAR

- 1- Christophers E, Sterry W. Epidermis: Disorders of Cell Kinetics and Differentiation. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg MI, Austen KF, eds. Dermatology in General Medicine, 4th ed. New York: Mc-Graw-Hill Book Company, 1993;489-514.
- 2- Camp RDR. Psoriasis. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, eds. Textbook of Dermatology, 5th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publ, 1992;1391-1458.
- 3- Arnold HL, Odom RB, James WB. Andrew's Diseases of the Skin. 8th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990;198-212.
- 4- Aydemir EH. Psoriasis ve Benzeri Dermatozlar. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O, ed. Dermatoloji'de 2. baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994;315-332.
- 5- Farber EM. Psoriasis Patogenezinde Psikonöroimmünolojinin Yeri. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Aydemir EH, ed. Dermatolojide Gelişmeler-2'de, İstanbul: Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği, 1993;202-205.
- 6- Lewer WF. Psoriasis in Histopatology of the Skin, 7th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Comp. 1990;156-164.
- 7- Tomaszewski JE. Immunopatoloji. In: Livolsi AV, Merino MJ, Brooks JSJ, Saul SH, eds. Patoloji, 2. Baskı, İzmir: Saray Tıp Kitabevleri, 1992;70-82.
- 8- Baker BS, Fry L. The immunology of psoriasis. Br. Journal Dermatol. 1992;126;1-9.
- 9- Tüzün Y, Kotoğyan A. Psoriasis. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Onsun N, ed. Tımk Hastalıkları'nda, İstanbul: Teknografik Matbaacılık, 1993;64-73.
- 10- Memişoğlu HR. Psoriasis tedavisinde yenilikler. Taşpınar A, ed. IX. Prof. Dr. A Lütfü TAT simpozyumu 1989, Ankara: Yargıcıoğlu Matbaası, 1990;1-13.

- 11- Mihatsch MJ, Wolff K. Consensus conference on cyclosporin A for psoriasis, Br J Dermatol 1992;126:621-623.
- 12- Berth-Jones J, Clu AC, Dodd WAH, et al. A multi-centre, parallel-group comparison of calcipotriol ointment and short-contact dithranol therapy in chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol 1992;127:266-271.
- 13- Bagot M, Charue D, Lescs MC, et al. Immunosuppressive effects of 1.25 dihydroxyvitamin D3 and its analogue calcipotriol on epidermal cells. Br J Dermatol 1994;230:424-431.
- 14- Vahlquist A. Long-term safety of retinoid therapy. J Am Acad Dermatol 1992;27:S29-S33.
- 15- Madhok R, Muller SA, Dicken CH. Treatment of Psoriasis with Etretin : A preliminary Report. Mayo Clinic Proceedings 1987;62:1084-1089.
- 16- Fritsch PO. Retinoids in psoriasis and disorders of keratinization. J Am Acad Dermatol 1992;8-40.
- 17- Stern RS, Fitzgerald E, Ellis CN, et al. The safety of etretinate as long-term therapy for psoriasis. J Am Acad Dermatol 1995;33:44-51.
- 18- Peck GL, DiGiovanna JJ. Retinoids. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF eds. Dermatology in General Medicine, 4th ed. New York: Mc-Graw-Hill Book Company, 1993;2883-2908.
- 19- Ledo A, Martin M, Geiger JM, Marron M. Acitretin (Ro-1670) in the treatment of severe psoriasis. Int J Dermatol 1988;27:656-659.
- 20- Mat MC. Retinoidler. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O, ed. Dermatoloji'de 2. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 1994;785-790.
- 21- Murray HE, Anhalt AW, Lessard R, Schacter RK, et al. A 12 months treatment with acitretin: Result of a Canadian open multicenter study. J Am Acad Dermatol 1991;24:598-602.

- 22- Lassus A, Geiger JM, Nyblom M, et al. Treatment of severe psoriasis with etretin. Br J Dermatol 1987;117:333-334.
- 23- Lambert WE, Meyer E, Leenheer AP, et al. Pharmacokinetics of acitretin. Acta Derm Venereol Suppl, 1994;186:122-123
- 24- Madhok R, Muller SA, Dicken CH. Treatment of Psoriasis with Etretin : A preliminary Report. Mayo Clinic Proceedings 1987;62:1084-1089.
- 25- Alp A, Anadolu R. Retinoidler ve Karsinogeneziste etkileri. Türkiye Klinikleri. Dermatoloji, 1996;(6)1:50-56.
- 26- Savaşkan H, Oral Retinoidler. Tüzün Y, Savaşkan H, Kotoğyan A, Aydemir EH, ed. Dermatolojide Gelişmeler'de, İstanbul: Teknografi Matbaacılık, 1991;67-72.
- 27- Brogden RC, Heel TM. et al. Etretinate , A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Psoriasis and other Skin Disorders. ADIS Drug Information Services , Auckland, Drugs 26;9.43.1983.
- 28- Eken A, Pınar Can S, Soyer Ü. Dermatoloji'de klinik ve laboratuvar takip gerektiren sistemik ilaçlar. Erciyes Üniversitesi Yayınları No:56'da, Kayseri: 1993;5-24.
- 29- Kingston TP, Matt LM, Lowe NJ. Etretin therapy for severe psoriasis. Arch Dermatol 1987;123:55-58.
- 30- Geiger JM, Czarnetzki BM. Acitretin (Ro-1670,Etretin): Overall Evaluation of Clinical Studies. Dermatologica 1988;176:182-190.
- 31- Berbis P, Geiger JM, Vaisse C, et al. Benefit of Progressively Increasing Doses During The Initial Treatment with Acitretin in Psoriasis. Dermatologica 1989;178:88-92.
- 32- Vahlquist C, Selinus I, Vessby B. Serum Lipid Changes during Acitretin (Etretin) Treatment of Psoriasis and Palmo-planter pustulosis. Acta Derm Venereol (Stockh),1988;68:300-305.

- 33-** Kullavanijaya P, Kulthanan K. Clinical efficacy and side effects of acitretin on the disorders of keratinization; one year study. *Retinoids Today and Tomorrow*, Issue 38, Jan(10) 1995.
- 34-** Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN, et al. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *Retinoids Today and Tomorrow*-18 Jan 1990;24-25.
- 35-** Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK, et al. Acitretin Improves Psoriasis in a dose-dependent fashion. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:655-62.
- 36-** Gollnick H. Acitretin in Psoriasis: Un Aupdate. In: *Retinoids 10 Years On*. (Saurat J-H, ed). Basel, Karger 1991;204-213.
- 37-** Weiss V, West D, Ackerman R, et al. Hepatotoxic reactions in a patient treated with etretinate. *Arch Dermatol* 1984;120:104-106.
- 38-** Vahlquist A. Long-term safety of retinoid therapy. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:S29-S33.
- 39-** Mork NJ, Kolbenstvedt A, Austad J. Efficacy and skeletal side effects of long term acitretin treatment. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992;422-426.
- 40-** Ashley JM, Lowe NJ, Borok ME, et al. Fish oil supplementataion results in decreased hypertriglyceridemia in patients with psoriasis undergoing etretinate or acitretin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:76-82.
- 41-** Koulo L. Psöriasis'de Terapötik Seçenekler. Psoriasis Tedavisinde Retinoidler : Güncel Yaklaşımlar. 11. Bölgesel Dermatoloji Konferansından izlenimler. 21-24 Mayıs 1994.
- 42-** Mork NJ. Neotigason'un Güvenilirlik Profili. Psoriasis Tedavisinde Retinoidler : Güncel Yaklaşımlar. 11. Bölgesel Dermatoloji Kongresinden izlenimler. 21-24 Mayıs 1994.
- 43-** Lambert WE, Meyer E, Leenheer AP, et al. Pharmacokinetics of Acitretin. *Acte Derm Venereol (Stockh)* 1994;186:122-123.

44- Kerkof P. Psoriasis'de Fototerapi. Psoriasis Tedavisinde Retinoidler : Güncel Yaklaşımlar. 11. Bölgesel Dermatoloji Konferansından izlenimler 21-24 Mayıs 1994.

