



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK PLAK TİPİ PSORİASİSTE TOPIKAL % 0.1
TAKROLİMUS MERHEMİN ETKİNLİĞİ**

Dr. Seval Doğruk KAÇAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Şükran TUNALI

Bursa-2006

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii - iv
SUMMARY.....	v - vi
GİRİŞ.....	1 - 14
GEREÇ VE YÖNTEM.....	15 - 17
BULGULAR.....	18 - 30
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	31 - 37
EKLER.....	38 - 39
KAYNAKLAR.....	40 - 43
TEŞEKKÜR.....	44
ÖZGEÇMİŞ.....	45

ÖZET

Takrolimus (FK 506) ilk olarak organ transplantlarında doku rejeksiyonunu önlemede kullanılan bir immünsupresif ajandır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda topikal ve sistemik uygulanan takrolimus çeşitli inflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde etkili bulunmuştur. Randomize, çift-kör olarak yapılan bu çalışmada topikal takrolimusun kronik plak tipi psoriasisteki etkinliği mevcut diğer topikal tedaviler ve plasebo ile karşılaştırılmıştır.

Kronik plak tipi psoriasis olan 24 hasta çalışmaya alındı. Çalışmayı tamamlayan 22 hastada (16'sı kadın, 6'sı erkek) seçilen 27 plakta 19 gün boyunca günaşırı olarak % 0.1 takrolimus merhemi, % 0.1 mometasone furate merhemi, % 0.005 kalsipotriol merhemi ve plasebo lökotestlerle oklüzyon şeklinde uygulandı. Tedavinin etkinliği başlangıçta, tedavi ortası ve sonunda, eritem, kalınlık ve deskuamasyonun toplandığı toplam klinik skor hesaplanarak; tedavi başlangıcı ve sonunda yüzeyel Doppler Ultrasonografi ile epidermis kalınlığı ölçülerek değerlendirildi. Ayrıca tedavi sonunda 9 hastadan mikroplaklardan biyopsi alınarak toplam histolojik skor ve epidermal kalınlık hesaplandı.

Tedavi sonunda takrolimus uygulanan plağa ait klinik skorlardaki ve ultrasonografik ölçülen epidermal kalınlıktaki değişim, plasebo ile karşılaştırıldığında takrolimus uygulanan plakta istatistiksel olarak daha belirgin düzelme olduğu saptandı ($p<0,001$). Mometasone furate ve kalsipotriol de plasebo karşısında benzer şekilde etkili bulundu ($p<0,001$). Toplam klinik skorda takrolimus ile % 62, plasebo ile % 31, kalsipotriol ile % 59, mometasone furate ile ise % 73 azalma sağlanmıştır. Dokuz hastanın tedavi sonrasında mikroplaklarında hesaplanan toplam histolojik skor ve epidermal kalınlıktaki plaseboya göre değişim karşılaştırıldığında ise en etkili olanın mometasone furate olduğu, bunu takrolimus ve kalsipotriolün izlediği görüldü.

Buna göre takrolimus merheminin özellikle oklüzyonla uygulandığında topikal steroidlere alternatif oluşturabileceği sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Kronik plak tipi psoriasis, topikal takrolimus.

SUMMARY

Tacrolimus (FK 506) is an immunosuppressant formerly used to prevent tissue rejection in organ transplantation. It is found to be effective both topically and systemically in treatment of many inflammatory skin diseases, recently. The efficacy of topical tacrolimus in chronic plaque psoriasis is evaluated compared with conventional topical treatments and placebo, in a randomized double-blind fashion, in this study.

Twentyfour patients with chronic plaque psoriasis included to the study. In 22 (16 women, 6 men) of who completed the study, % 0.1 tacrolimus ointment, % 0.1 mometasone furoate ointment, % 0.005 calcipotriol ointment and placebo were applied every 2-3 days under occlusion in Finn-chambers during 19 days on selected 27 plaques. The efficacy of treatment was assessed through the total clinical score measured by sum of erythema, induration and scaling, at the beginning, in the middle and at the end of the treatment; epidermal thickness measured by superficial doppler ultrasound at the beginning and end of treatment. In addition, total histological score and epidermal thickness were measured in biopsy specimens from the microplaques of 9 patients.

The change in total clinical score and ultrasound epidermal thickness for tacrolimus at the end of treatment was statistically significant when compared with placebo ($p<0,001$). Mometasone furate and calcipotriol showed similar efficacy compared to placebo ($p<0,001$). The percentage decrease in total score was 62 for tacrolimus, 31 for placebo, 59 calcipotriol and 73 for mometasone furoate. The comparison of changes in total histological score and epidermal thickness according to placebo at the end of the treatment in 9 patients showed that mometasone furoate was the most effective, followed by tacrolimus and calcipotriol.

We concluded that topical tacrolimus especially when applied under occlusion can be an alternative to topical corticosteroids.

Key words: Chronic plaque psoriasis, topical tacrolimus.

GİRİŞ

Psoriasis deri, saçlı deri, tırnak ve eklemlerin kronik, inflamatuvar, hiperproliferatif bir hastalıdır. Tipik deri lezyonu keskin sınırlı, eritemli, sedefi beyaz skuamlarla kaplı papül ve plaklardır (1-4). Bugüne değin kesin bir tedavi belirlenmemiştir (5).

Hipokrat zamanlarından beri (MÖ 460-377) bilinen psoriasis, kaşıntı anlamına gelen Yunanca 'psora' kelimesinden köken almaktadır (1,3,6).

Dünyanın her yerinde ve her ırkta görülebilen psoriasisin dağılımında irksal, coğrafik ve çevresel faktörler etkili olmaktadır. Hastalığın toplumda görülme sıklığı %1-4.8 arasında değişmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada psoriasisin dermatolojik hastalıkların %1.3'ünü oluşturduğu saptanmıştır (7). Hastalık her iki cinste aynı oranda görülmektedir (1-4,8).

Her yaşta görülebilen hastalığın yapılan epidemiyolojik çalışmalarda 15-20 ve 55-60 yaşları arasında iki pik yaptığı gösterilmiştir. Psoriasisli hastalarda başlangıç yaşı, belli HLA tipleri ve klinik özellikler arasında bir ilişki saptanmıştır. Buna göre, erken başlangıç yaşı gösteren psoriasis düzensizdir, yaygın olma eğilimindedir, sıklıkla aile öyküsü vardır ve HLA ilişkisi belirgindir. Psoriasis hastalarının %75'inden fazlası erken başlangıç yaşı gösteren grupta yer alır. Buna karşılık geç başlangıçlı psoriasis daha hafif seyrederek, lokalize olma eğilimindedir, ancak tırnak ve eklem tutulumu sık görülür. Zayıf HLA ilişkisi gösterir, aile öyküsü bulunmaz (5,8,9).

Bugüne değin psoriasis patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Hastalığın insan lökosit antijeni (HLA) kompleksini etkileyen genleri içeren genetik yatkınlık zemininde otoimmün süreçte rol oynayan T-lenfosit aracılı mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir (10). Psoriasisli hastaların yakın akrabalarında psoriasis insidansının yüksek olması, ebeveynlerinden biri ya da her ikisinde de psoriasis olan bireyde psoriasis insidansında orantısız bir artış saptanması, monozigot ikizlerden birinde psoriasis olduğunda diğerinde hastalığın görülme riskinin yüksek olması ve belli majör

histokompatibilite antijenlerinin psoriasisle artmış birliktelik göstermesi, psoriasisde genetik yatkınlığın varolduğu görüşünü desteklemektedir (1,8).

Doku tiplene çalışmaları sonucunda HLA-B13, -B17, -B39, -Bw57, Cw6, -Cw7, -DR4 ve -DR7 gibi HLA klas 1 ve 2 antijenlerinin psoriasis patogenezi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle erken başlangıçlı psoriasisli hastalarda Cw6, B57, DR7 ile ilişki var iken, geç başlangıçlı tipte Cw2 ile ilişki görüldür (1,4,10-12). Bugüne kadar yapılan kromozomal çalışmalarda hastalığa yatkınlık yaratan genlerin 8 ayrı lokusta (1q, 2p, 4q, 8q, 16q, 17q, 20p ve özellikle de 6p) bulunduğu tespit edilmiştir. 6. kromozomun MHC bölgesindeki PSQRS1 en çok çalışılan lokustur (13). Bugün artık psoriasisde kalıtımın HLA ile ilişkili olmayan genlerin de kalıtımıyla poligenik ve multifaktöryel olduğu sonucuna varılmıştır (10-13).

İşte bu genetik yatkınlığı gösteren kişilerde çeşitli i ve dış tetikleyicilerin etkisi ile psoriasis gelişir. Tetikleyici faktörler arasında fiziksel travma, stres, sigara, güneş yanığı, cerrahi girişimler, inflamatuvar dermatozlar, infeksiyonlar, bazı ilaçlar (sistemik steroidler, lityum, beta-blokerler, antimalaryaller, progesteron, östrojen, nonsteroid-antiinflamatuvarlar), hipokalsemi ve gebelik vardır. Bu tetikleyiciler bazen hastalığı başlatıcı olurken bazen de mevcut olan hastalığın alevlenmesine sebep olurlar (1-4,8).

Klinik görünüm epidermal değişikliklere bağlı geliştiği için yakın bir zamana kadar hastalığın artmış keratinosit proliferasyonu ve anormal keratinosit farklılaşmasına bağlı olduğu düşünölmüştür. Ancak belirgin epidermal değişiklikler oluşmadan önce dermiste inflamatuvar hücreler gösterilmiştir. Son yıllarda genetik, genomik, immün hücre alt tipleri, sitokin ve kemokinlerle ilgili yeni bilgiler saptanmıştır (14).

Elde edilebilen bilgiler işığında hastalık patogenezinde keratinositler, T-hücreleri, dendritik hücreler, monositler, makrofajlar, endotel hücreleri, mast hücreleri, nötrofiller gibi pek çok hücre, sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri, adezyon molekülleri, lipid mediatörler, nöropeptidler ve T-hücre

reseptörleri aracılığıyla karmaşık bir ilişki sergileyerek psoriasis oluşumunda rol almaktadır. Fakat bunlar arasında başlatıcı rol oynayanın hangisi olduğu bugün için hala tartışmalıdır (14-16).

Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda T lenfositlerin patogeneizde kilit rol oynadığı gösterilmiştir (17). Bu bulguyu destekleyen kanıtların en önemlileri; psoriatik lezyonda çok sayıda T hücrelerinin varlığı, T hücre aktivasyonunu ve infiltrasyonunu azaltan tedavilerin antipsoriatik etkileri, atopik dermatit ve ürtiker gibi Th2 ile ilişkili deri hastalıklarının relatif olarak görülmemesi, Th1 hücresine ait lenfokin profilinin varlığı şeklinde sıralanabilir. Kemik iliği transplantasyonu sonrası psoriasis oluşumu ya da kaybolması yine patogeneizde immün sistem hücrelerinin yereldiğini gösterir. Ciddi kombine immünyetmezlikli(CKİY) farelerde psoriasisli hastalardan alınan normal deri greftlerine aktiveleştirilmiş T-hücreleri enjekte edildiğinde psoriasis plağı ortaya çıktığı bildirilmiştir (1,18).

İnsanlarda T-hücreleri iki ana grupta incelenerek tip 1 ve tip 2 sitokin üreten CD4+ ve CD8+ T-hücreleri şeklinde sıralanabilir. Bu iki tip T-hücrelerinin yapımının sağlıklı bireylerde denge halinde olması gerekir. Psoriasis yol açan tip 1 T-hücre cevabında pek çok basamak vardır. Bilinmeyen antijenler dendritik veya Langerhans hücreleri tarafından alınarak işlenir ve hücre yüzeylerine taşınır. Bu antijen sunan hücreler (ASH) lenf nodlarına gider ve daha önceden antijen ile karşılaşmamış olan CD45RO+ naif T hücrelerine antijeni sunarak CD45RO+ bellek hücreler haline getirir. Matür antijen sunan hücrelerle T-hücrelerinin aktivasyonu hem T-hücre reseptör uyarılması hem de diğer hücre yüzey markırlarının sekonder sinyalizasyonunu gerektiren çok basamaklı bir olaydır. İmmun cevabı tip 1 yönünde kaydıran mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. IL-12 ve IL-23 aktif dendritik hücreler ve keratinositlerden salınarak tip 1 CD45RO+ bellek T-hücre aktivasyonu ve proliferasyonuna yardımcı olurlar. Lenf nodlarında CD45RO+ bellek T hücreleri aktiveleşirken selektif olarak deriye göç etmelerini sağlayan deriye özgü reseptör olan kutanöz lenfositik antijeni (KLA) kazanırlar. Bu reseptörün endotel hücreleri üzerinde bulunan adezyon

molekülleri, P ve E-selektinlere bağlanmasıyla transmigasyon gerçekleşir. Aktifleşerek deriye göç eden CD4+ hücreleri tip1 sitokin sekresyonu yaparak CD8+ T-hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalarak epidermise yerleşmesini sağlar. Dermis veya epidermiste antijenle ikinci kez karşılaşan hücreler aktive olarak sitokinleri salgılar. Başlangıç aşamasında olan bir psoriatik plakta en erken bulgu CD4+Th1 hücrelerin bölgeye göçü iken, gerilemekte olan bir plakta CD4+Th1 hücreler azalıp CD8+Tc1 hücreler hakim olur. Dermiste CD4+Th1 hücreler, epidermiste ise CD8+Tc1 hücreler daha fazla sayıdadır (14-19).

Psoriatik deride artmış bulunan tip 1 sitokinler lezyonun birçok özelliğinden sorumludurlar. IL-2 T-hücre aktivasyonu ve klonal büyümede erken evrelerde rol oynar. IFN- γ psoriasisteki temel sitokin olarak düşünülür ve inflamatuvar yanıtın tip 1 yönünde devamını sağlayan ICAM 1 ve ELAM gibi adezyon molekülleri, transmigasyon faktörleri, kemokin reseptörlerini arttırarak T hücrelerinin dermis ve epidermise göçünü sağlar. Ayrıca IFN- γ TNF- α ile beraber, keratinositlerden IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 ve diğer sitokinler ve büyüme faktörlerinin üretimini başlatır. IL-8, nötrofil birikiminden; TNF- α , keratinositler tarafından beta defensin ve antilökoproteinaz üretiminden sorumlu tutulmaktadır. IFN- γ ve TNF- α uyarısıyla üretilen sitokin ve kemokinler sonucu anjiogenez, vasküler ektazi, lezyona T-hücre ve nötrofil göçü ve psoriatik epidermal cevap oluşur (3,14-19). Yakın zamanda mikroçip analizi yoluyla yapılan gen ekspresyonu çalışmalarında psoriatik dokudaki transkripsiyon faktörleri tanımlanmıştır. STAT 1, ISF 3 γ (p48), IRF-1 ve IRF-7 başlıca transkripsiyon faktörleri olup, psoriatik fenotipi açıklayacak olaylardan sorumludurlar (14,20).

Normal immun cevapta antijenler T hücreleri tarafından yok edilir ve immun cevap sonlanır. Oysa psoriasiste immun cevap aşırı artmıştır. Bu bulgular psoriasisin otoimmun bir hastalık olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte psoriasisin kesin antijenik tetikleyicisi hala bilinmemektedir. Aktivasyondan sorumlu tutulan faktörler arasında viral veya bakteriyel kaynaklı antijen veya süperantijenler ile nöropeptidler ve keratin kökenli

peptidler yer almaktadır (14,19). Bu faktörler arasında süperantijenler ilk sırada suçlanmaktadır (20). Akut guttat psoriasisın streptokokkal farenjiti takiben ortaya çıkması süperantijen modeline iyi bir örnektir. Bunun yanında bakteriyel suşların büyük oranda ortadan kalkması veya elimine olmasına rağmen hastalığın kronik seyretmesi, süperantijenlerle çapraz reaksiyon veren bir grup endojen antijenin otoimmün mekanizmalarla patogeneizde etkili olduğunu düşündürür. Nitekim streptokokkal M6 proteini ve 50-kDa tip 1 keratin (K14) arasında dizilim benzerliği saptanmıştır (21).

Hastalık patogeneğinde dendritik hücreler de T-hücreler gibi önemli rol oynar. Ancak daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Matür epidermal ve dermal dendritik hücrelerin psoriatik dermiste bulunması lezyonun periferik lenfoid doku haline geldiğini gösterir. Doğal immunitede yeralan NK-hücreler psoriatik dokuda artmış dolaşımda azalmış olarak gösterilmiştir (19,23). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada doğal IFN- α üreten hücrelerden olan plazmasitoid predendritik hücrelerin inhibisyonunun T-hücre aktivasyonu engellediği gösterilmiştir (24). Nötrofiller de psoriatik plaklarda aktive olmuştur ve psoriasis için patognomonik olan munro mikroabselerini oluştururlar. IL-8 ve kompleman sistemi, nötrofil birikimine yol açmaktadır. Aktif psoriasis lezyonlarında başlıca nötrofillerden oluşan lökosit infiltrasyonu mevcuttur (14-19). Bazı çalışmalarda hastaların kanlarında ve lezyonlarında yüksek düzeyde nötrofil aktivasyon ürünlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Psoriatik lezyonlarda kompleman sistemi de aktive olmuştur ve C3a, C4a, C5a, C4d ve C5b-9 düzeyi yüksek bulunur. Epidermiste kompleman aktivasyonu psoriatik lezyon gelişiminin en erken bulgusudur. C3a ve C4a'nın plazma düzeyleri artmıştır. Epidermisten dermal mikrodolaşıma geçen C5a ile endotelial hücreler aktive olur ve damar geçirgenliği artar. Böylece psoriatik deride en erken morfolojik bulgular; dermal pleksuslarda dilatasyon, lezyon çevresindeki ve lezyonlu deride anjiogenezis ve yüksek endotelial venül yapısı oluşumu ile dermal kapillerlerde meydana gelir (25).

Psoriatik derideki keratinositlerde artmış proliferasyon ve bozulmuş farklılaşma görülür. Proliferatif hücre popülasyonu normalin iki katına çıkar.

Normal deride 311 saat olan hücre döngüsü, psoriasiste sekiz kez kısalarak 36 saate iner. Epidermal geçiş zamanı da 28 günden 3-4 güne inmiştir. DNA sentezi ve mitoz hızı normal deriye göre beş kat artmıştır. Epidermal proliferasyonun artış nedeni olarak başlangıçta keratinositlerdeki hücre içi ikincil habercilerdeki değişiklikler bildirilmiştir. Psoriatik keratinositlerde hücre proliferasyonu ve nötrofil adezyonunu uyaran cGMP miktarı artmış, hücre proliferasyonunu inhibe eden cAMP ise azalmış bulunmuştur. Bunun yanında IL-1, IL-6, IL-8, IFN- α ve GM-CSF gibi T-hücrelerinin ürettiği sitokinler keratinosit proliferasyonunu uyarıcı etki yapar. Normal deride olan K1-K10 ve K5-K14 keratinleri yerini psoriatik deride K6-K16 keratinleri alır (1,8,18).

Psoriasiste belirgin epidermal değişiklikler oluşmadan önce dermiste inflamatuvar hücrelerin gösterilmesi endotel hücrelerinin patogeneizde erken dönemde rol oynadığını düşündürmüştür. Süperfisyel vasküler pleksus endotelinde erken dönemde dilatasyon, anjiogenez, vasküler permeabilite artışı, keratinositlerden VEGF/VPF üretiminin artmasının bir sonucudur. Ayrıca vasküler endotelde E-selectin, ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonu artmıştır (1,3,14).

Tipik bir psoriasis plağı keskin sınırı, eritemli zemini, sedefi beyaz skuamı ve Auspitz bulgusu pozitifliği ile dört ana klinik bulguyu gösterir (1). Psoriasis bazen klasik görünümünden farklı bir morfoloji ve yerleşim göstererek farklı klinik formlarda lokalize ya da jeneralize seyredebilir. Bunun yanında değişken bir seyir izleyerek bazen kronik stabil plaklar bazen de akut bir başlangıçla hızlı progresyon ve yaygın tutulum gösterir. Psoriasis lezyonlarında kaşıntı ve yanma gibi semptomlar görülebilir (8,26).

Psoriasis'in %80 oranında en sık görülen tipi, klasik psoriasis olarak ta bilinen kronik plak tipi psoriasisdir. Sıklıkla simetrik olarak dizler, dirsekler, saçlı deri ve lomber bölgede yerleşim gösterir. Psoriatik plağı oluşturan skuamalar künt bir cisimle kazındığında lamellar tarzda dökülmeler oluşur, bu belirti mum lekesi fenomeni olarak bilinir. Kazıma devam ettirildiğinde küçük kırmızı noktacıklar halinde kanama odakları görülür, bu da Auspitz fenomeni

olarak bilinir. Aktif psoriasis olan hastalarda travma yerlerinde psoriasis gelişebilir. Bu bulguya Koebner fenomeni ya da izomorfik yanıt da denilmektedir. Psoriasis plakları farklı konfigürasyonlar oluşturabilir; bunlar periferde doğru ilerleyerek haritamsı bir görünüm (psoriasis jeografika), birkaç plağın birleşmesiyle kenarları kavisli bir plak görünümü (psoriasis girata), ortadan iyileşme göstererek halka benzeri görünüm (anüler psoriasis) ya da kalın koni şekilli skuamaların birikmesiyle deniz kabuğu görünümü (rupioid psoriasis) oluşturabilir. Lezyonlar aksilla, meme altı, inguinal ve intergluteal bölgeler gibi kıvrım yerlerine yerleşirse "psoriasis inversa" adı verilir (1-4,8,26,27).

El ve ayaklarda sınırlı, kronik olma eğiliminde olan lokalize püstüler form yanında bazen hayatı tehdit edebilen jeneralize püstüler psoriasis hastalığının nadir olmayan klinik varyantlarıdır. Eritrodermik form vücudun %80'inden fazlasının eritem ve skuam ile kaplı olduğu jeneralize bir tablodur. Yüksek ateş, kalp yetmezliği, nonkardiyojenik pulmoner ödem, diyare, dehidratasyon, sepsis bulguları gibi sistemik bulgular eşlik edebilir (26).

Psoriasis'in her tipinde tırnak değişiklikleri görülebilir. Tırnak tutulum sıklığı %10-55 arasında değişmektedir. Tırnak tutulumu özellikle psoriatik artropati ile birlikte görülmektedir. El tırnakları ayak tırnaklarına göre daha sık tutulur. Tırnakta görülen en belirgin bulgular pitting, salmon lekeleri, onikoliz, subungual hiperkeratoz, renk değişikliği ve splinter hemorajilerden oluşmaktadır. Nadiren mukoza tutulumu görülebilmektedir (1-4).

Psoriatik artrit hastaların %5-42'sini etkileyen destrüktif, belirgin disabiliteye yol açabilen bir eklem hastalığıdır. Sıklıkla seronegatif olan hastalıkta farklı klinik tipler bulunur. En sık görülen klinik şekli asimetrik oligoartrit olmakla birlikte distal interfalangeal eklem tutulumu tipiktir (28).

Tam gelişmiş bir psoriatik plakta histopatolojik olarak epidermiste hiperplazi, parakeratoz, retelerde uzama, granüler tabakada incelme veya tamamen kaybolma görülür. Stratum korneumda küçük nötrofil birikimleri 'Munro mikroabseleri' ve bazal tabakada spongiotik püstül içinde nötrofil

birikimleri 'Kogoj'un spongiform püstülleri' psoriasis için patognomoniktir. Dermiste papillalarda kapillerler dilate olur ve kıvrımları artar. Böylece papillalar uzar ve ödemden dolayı genişler. Burada lenfosit ve histiositlerden oluşan perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu vardır (29).

Günümüzde psoriasis için mevcut olan tedaviler tam bir kür sağlayamadığı için tedavinin ana hedefi hastanın yaşam kalitesini bozmayacak şekilde hastalığın yaygınlığını ve şiddetini azaltmaktır (30). Amerikan Ulusal Psoriasis Vakfı (National Psoriasis Foundation) psoriasis tutulan vücut yüzey alanının (VYA) yüzdesi ve yaşam kalitesi üzerine etkisine göre sınıflandırır ve VYA'nın % 2'sinden azını tutmuşsa hafif, % 2-10 arasında tutmuşsa orta ve % 10'unu geçmişse şiddetli olarak kabul edilir. Bir başka skorlama VYA, hastalığın hastanın yaşam kalitesi üzerine etkisi, lezyonların lokalizasyonu ve hastaların tam hastalık kontrolü için kabul ettikleri yan etkiler gibi pek çok kategoride hastalığı değerlendirir ve tedaviyi ona göre planlar (31). Kronik plak tipi psoriasisın şiddetini ve uygun tedaviyi belirlemek için günümüzde en sık kullanılan skorlama sistemi Psoriasis Alan ve Şiddet Skoru (PASI)'dir. Baş, gövde, üst ve alt ekstremiteleri içeren 4 anatomik bölgede hastalığın yayılımının (VYA) ve eritem, deskuamasyon ve infiltrasyonun değerlendirildiği klinik şiddetinin hesaplandığı bu skorlamanın en büyük dezavantajı hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisini göz önüne almamasıdır (32).

Psoriasis'in etyolojisi tam olarak bilinmediğinden tedavi nedene yönelik olamamaktadır. Tedavi hastaya göre özelleştirilmeli, tedavinin fayda ve yan etkileri iyi değerlendirilmeli, hastanın yaşı, cinsiyeti, önceki tedavileri, tedavi tercihi ve uyumu, ekonomik durumu; psoriasisın tipi, hastalığın lokalizasyonu, ciddiyeti ve yaygınlığı dikkate alınmalıdır. Psoriasisteki tedavi seçenekleri (Tablo 1); hafif hastalıkta kullanılabilecek topikal tedaviler ve daha yaygın hastalıkta tercih edilecek fototerapi ve sistemik tedavilerdir. Yakın zamanda ise moleküler düzeyde etki eden biyolojik ajanlar kullanıma girmiştir. Psoriasisde tedavi yöntemleri; monoterapi, kombine tedavi, rotasyonel tedavi ve aşamalı tedavi şeklinde uygulanmaktadır (4,33).

Tablo-I: Psoriasisteki tedavi seçenekleri (33).

TOPIKAL TEDAVİLER	FOTOTERAPİ	SİSTEMİK TEDAVİLER
Katranlar Antralin Salisilik asit Topikal Kortikosteroidler Kalsipotriene Tazarotene	Geniş band UV B Dar band UV B PUVA	Konvansiyonel Metotreksat Siklosporin Asitretin Biyolojik Alefcept Efaluzimab Etanercept

Sistemik tedavilerin etkinliği ve yeni biyolojik moleküllerin geliştirilmesine rağmen topikal tedaviler psoriasis tedavisinin direğidir. Psoriatik hastaların %75'inde lezyonlar vücut yüzeyinin % 20'sinden daha az bir alanı tutar ve bu hastalarda topikal tedavi ilk seçenektir (34). Topikal ajanlar şiddetli psoriasisde de kombine tedavi, rotasyonel tedavi ya da aşamalı tedavilerde kullanılabilir. Psoriasis tedavisinde kullanılan topikal ajanlar; nemlendiriciler, keratolitikler, katran, antralin, topikal kortikosteroidler, topikal vitamin D3 analogları (kalsipotriyol, takalsitol, maksakalsitol) ve tazoretenden oluşmaktadır. Özellikle nüksleri önlemede etkili olabilen topikal nemlendiriciler stratum korneumu nemlendirerek deskuamasyonu hızlandırır. Son yıllarda vitamin D3 türevleri ve tazoreten kullanımı artması ile antralin ve katran kullanımı oldukça azalmıştır. Bunun yanında keratolitik etkisinden dolayı %2-6 konsantrasyonda salisilik asit psoriasis tedavisinde yıllarca kullanılmıştır. Kortikosteroidlerle birlikte kullanımı bu ajanların deriye penetrasyonunu artırarak klinik etkilerini ve yan etkilerini artırır. Diğer topikal yeni tedavi ajanları ise; 5-florourasil, metotrexate, propiltiyourasil,

pimekrolimus (SDZ ASM 981), takrolimus (FK 506) olarak sıralanabilir (34,35).

Psoriasis tedavisinde en sık kullanılan topikal kortikosteroidler antiinflamatuvar, antiproliferatif ve immunsupresif mekanizmalar ile antipsoriatik etki gösterir (36). Topikal kortikosteroidler farklı formları ve çok güçlüden az güçlüye değişen güçleri dikkate alınarak uygun kullanım şekli tercih edilir. Ancak kortikosteroidlerin epidermal ve dermal atrofi, striae gelişimi, purpura, hipopigmentasyon, hipertrikoz, telenjektazi, akneiform erüpsiyon, perioral dermatit, ve lokal enfeksiyonlara yatkınlık oluşturma gibi lokal yan etkileri kullanımlarını kısıtlar. Nadiren topikal kortikosteroidlerin sistemik absorpsiyonu sonucu özellikle çocuklarda hipotalamik-pituiter-adrenal aksı supresyon gelişir. Yan etkiler uygulanan kortikosteroidlerin güçleri, uygulama miktarı ve şekli, kullanım süresi, yüz ve intertrijinöz alanlar gibi steroide duyarlı bölgelerde uygulanması ile ilişkilidir. Topikal kortikosteroidleri günde bir kez uygulamanın günde iki kez uygulama kadar etkili olduğu buna karşın yan etkilerin daha az olabileceği öne sürülmüştür. Antralin, tazaroten ve vitamin D3 analogları ile kombinasyon tedavileri etkili bulunmuş ve bu sayede kullanım miktarı ve buna bağlı yan etkiler azalmıştır (33-37).

Vitamin D analogları kortikosteroidlerden sonra en sık tercih edilen topikal tedavi seçeneğidir. Keratinositlerde differensiasyonu stimüle etmekle birlikte DNA sentezi ve keratinosit proliferasyonunu inhibe ederler. Ayrıca immünmodülatör olarak etki ederek tip 1 sitokin yanıtını tip 2 yönünde kaydırır, nötrofil fonksiyonlarını baskılar ve monosit fonksiyonlarını azaltır. Yapılan araştırmalarda plak tipi psoriasis tedavisinde başarılı bulunmuşlardır. İrritasyon sık görülür ve yüz ve intertrijinöz bölgelerde ilacın kullanımını kısıtlar. Nadir görülen bir yan etkisi de 100gr/hafta'dan fazla kullanıldığında kalsiyum metabolizmasını etkiler (33-35,38).

Ultraviyole ışığı psoriasis tedavisinde uzun yıllardır bilinen sık kullanılan ve etkili bir topikal tedavidir. Güneş banyosu, dar band UV B,

PUVA ve geniş band UV B kullanılmaktadır. Fototerapi ile kısa dönemde eritem, kuruluk, kaşıntı, nadiren bül gelişimi ve rekürren herpes simpleks enfeksiyonu gibi yan etkiler oluşurken, uzun dönemde; fotoyaşlanma, pigmentasyon bozuklukları ve karsinogenezis gibi yan etkiler görülür (39,40).

Orta derece ya da şiddetli psoriasis, jeneralize püstüler psoriasis, psoriatik artrit, eritrodermik psoriasis veya topikal tedavinin yetersiz olduğu hafif psoriasisli olgularda sistemik tedavi endikasyonu vardır. Psoriasisde FDA tarafından onaylanmış sistemik tedavi ajanları; metotrexate, siklosporin A ve retinoidlerdir. Diğer tedavi seçenekleri mikofenolat mofetil, hidroksiüre, azatiopurin, fumarik asit esterleri, sülfasalazin takrolimus, 6-tioguanin, kalsitriol, kolşisin, dapson, propiltiyourasil, karbamazepinden oluşmaktadır. Bu ilaçların çoğunun yan etkileri nedeniyle kullanımları yaygınlaşmamıştır (33,40).

Psoriasis patofizyolojisinin anlaşılması ve moleküler biyoloji ve teknolojiye ilerlemeler sayesinde hedefe spesifik tedaviler gündeme gelmiştir. Bu tedaviler, psoriasis patogenezinde rol oynayan moleküler mekanizmaları bloke ederler. Psoriasis için geliştirilmiş olan bu biyolojik ajanlar rekombinant insan sitokinleri, monoklonal antikolar ve füzyon proteinleri olarak üç grupta incelenir. Etki ettikleri basamaklar dikkate alındığında T hücre aktivasyonunu, proliferasyonunu, adezyon ve göçünü hedefleyen ajanlar; T-hücre reseptörünün stimülasyonunu hedefleyen ajanlar, sekonder sinyalizasyonu bloke eden ajanlar ve sitokinleri hedefleyen ajanlar olarak sınıflanabilir. Günümüzde psoriasis tedavisinde, FDA (Food and Drug Administration) tarafından onay almış 3 biyolojik ajan kullanılmaktadır. Etanercept TNF- α ile bağlanarak aktive T-hücreler ve keratinositler arasındaki etkileşimi engeller. Efalizumab T-hücre yüzeyindeki adezyon molekülü LFA-1'in alt zinciri olan CD11a'ya bağlanıp LFA-1 ve ICAM 1 etkileşimini bloke ederek T hücre aktivasyonunu engeller. Alefacept ise LFA-3'ün dış bölgesi ve insan IgG sinin Fc kısmını içeren bir füzyon proteindir. T-hücre aktivasyonunu engellerken NK hücreleri yoluyla patojenik T-hücre apoptozunu da indükler. Psoriasis tedavisinde kullanılan yeni biyolojik ajanlar sistemik tedavilerde sık görülen

yan etkileri yapmadıkları için kombinasyon ve rotasyon tedavilerinde başarıyla yer alabilirler. Ancak uzun dönem yan etkileri tam bilinmemektedir (41,42).

Son yıllarda deri hastalıklarının tedavisinde pek çok immunmodülatör ajan kullanıma girmiştir. Siklosporin A sistemik olarak atopik dermatit, psoriasis, pyoderma gangrenosum gibi dermatozlarda başarıyla kullanılmasına rağmen nefrotoksisite ve hipertansiyon gibi yan etkileri yaygın kullanımını kısıtlamaktadır. Topikal siklosporinin deriden penetrasyonu etkili bulunmamıştır. Takrolimus (FK 506) ise ilk olarak organ transplantlarında doku rejeksiyonunu önlemede kullanılan makrolid lakton grubu bir immünsupresif ajandır. Siklosporinle farklı kimyasal yapıya sahip olmasına rağmen etki mekanizmaları benzerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda topikal ve sistemik olarak uygulanan takrolimus çeşitli inflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde etkili bulunmuştur (43-45).

Takrolimus ilk kez 1984 yılında *Streptomyces tsukubaensis* adlı toprak mantarından üretilmiştir. Hücre içi FK-bağlayıcı proteine bağlanır, oluşan kompleks kalsinörine bağlanarak, onu inhibe eder. Kalsinörin, nükleer membrandan nukleusa geçerek bazı genleri uyaran aktif T-hücrelerindeki nükleer faktörün (NF-AT) bir alt ünitesine bağlanır ve bu faktörü defosforile eder. Bu genler T-hücrelerinde IL-2 transkripsiyonu sağlar. IL-2 T-lenfositleri için önemli bir otokrin büyüme faktörüdür. IL-2 transkripsiyonunun inhibisyonu yanında IL-3, IL-4, IL-5, interferon- γ , TNF- α , GM-CSF gibi diğer sitokinlerin transkripsiyonunu, lezyonel damar duvarında ICAM-1 ve E-selektin gibi adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu, Langerhans hücreleri üzerindeki IL-8 reseptörü ve Fc ϵ RI ekspresyonunu, mast hücre ve bazofillerden mediyatörlerinin salınımını, hücre yüzeyindeki steroid reseptörlerine bağlanarak mast hücre adezyonunu ve yardımcı ve sitotoksik T-lenfositlerin migrasyonunun inhibisyonu gibi etkileri de mevcuttur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada takrolimusun NF-kappaB üzerinden direkt düzenleyici etki ile keratinositlerden TNF- α sekresyonunu engellediği

gösterilmiştir (46). Bu immünolojik etkilerinden dolayı topikal takrolimus dermatolojide atopik dermatit, psoriasis, pyoderma gangrenosum, alopesi areata, vitiligo ve eroziv liken planus gibi hastalıklarda denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır (43-45).

Takrolimus biyoyararlanımındaki değişkenlikten (%55-67) dolayı sistemik yolla alındığında yakın takip edilmelidir. Sistemik olarak psoriasis, pyoderma gangrenosum, graft versus host hastalığı, Behçet hastalığı, el allogrefti, Kaposi sarkomu gibi hastalıklarda etkili bulunmuştur. Nefrotoksisite ve hipertansiyon sistemik uygulamadaki başlıca yan etkileridir. Bunun yanında nörotoksik etkiler, enfeksiyon ve malignitelere yatkınlık ve bulantı, kusma, anoreksi gibi gastrointestinal yan etkilerde görülebilir. Takrolimusun moleküler ağırlığı (822Da) siklosporine (1202Da) göre daha azdır, normal deriden emilir. Ayrıca yapılan in vitro çalışmalarda topikal kullanımda siklosporine göre 10-100 kat daha güçlü bulunmuştur. Topikal uygulamalarda derinin fiziksel durumu ile ilişkili olarak, deri belirtilerinde iyileşme arttıkça emilim azalır. Minimal emilime rağmen normal deriye uygulandığında ölçülebilir kan düzeyi bugüne değin saptanamamıştır (43).

Takrolimus psoriasis patogenezinde yeralan pek çok sitokin geninin transkripsiyonu ve adezyon molekülünün ekspresyonunu engeller. Psoriatik hastalarda T-hücre ve IL-2 düzeyleri yanında keratinosit proliferasyonunu arttıran IL-8 ve IL-8 reseptörü düzeyleri de artmıştır. Takrolimus tedavisi sonunda IL-8 ve IL-8 reseptörü düzeyleri tedavi öncesine göre düşük bulunmuştur (47). Bu hastalarda hücre büyümesinin kontrolünde görevli p53 düzeyi normal deriye göre düşüktür. Takrolimus p53 düzeyini arttırarak epidermal hiperproliferasyonu azaltır (43).

Takrolimusun atopik dermatitte kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Yapılan çalışmalarda topikal kullanımda sistemik yan etki görülmemiştir. Lokal yan etkileri arasında uygulama bölgesinde yanma, kaşıntı, lokal enfeksiyonlar, grip benzeri semptomlar, başağrısı, hiperestezi,

akneiform erüpsiyonlar, sinüzit, miyalji ve kist oluşumu görülebilir (43-45). Kollajen sentezini etkilemediği için topikal steroid kullanımı ile sık görülen bir yan etki olan atrofi topikal takrolimus uygulaması ile görülmez (48).

Takrolimus sistemik olarak psoriasis vulgariste etkili bulunmuştur (49). Topikal takrolimus ile yapılan ilk çalışmalarda hiperkeratotik lezyonlardan emlimin az olması nedeniyle ilaç etkili bulunmamıştır (50). Bunun üzerine Remitz ve ark. psoriatik plakları salisilik asitle incelttikten sonra ilacı oklüzyonla uygulamış ve etkili bulmuştur (51). Yüz ve intertrijinoz bölgelerde yerleşmiş psoriatik lezyonlarda takrolimus merhemi oldukça etkili bulunmuştur (52,53). Ayrıca akrodermatitis continua suppurativa ve jeneralize püstüler psoriasisde takrolimusun etkinliğine dair tek, tük vaka bildirimleri vardır (54-58).

Bizde çalışmamızda plak tipi psoriasisli hastalarda topikal tedavide alternatif bir seçenek olarak takrolimusun mevcut tedavilerle karşılaştırmalı olarak etkinliği ve güvenilirliğini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubumuzu, Temmuz 2003 ile Kasım 2005 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, klinik ve histopatolojik olarak kronik plak tipi psoriasis tanısı konulan toplam 24 hasta oluşturmaktadır.

Çalışma grubuna PASİ alan skoru 1 ve 2 olan, gövde ya da ekstremitelerde ekstansör yüzlerinde lökotestlerin uygulanmasına olanak sağlayacak genişlikte plakları olan ve bilgilendirme formunu okuyup yazılı onamları alınan hastalar dahil edilirken; son 4 hafta içinde hastalığının seyrini değiştirecek özellikte sistemik tedavi alan hastalar, gebe ve emziren bayanlar, son 2 hafta içinde nemlendiriciler dışında diğer topikal tedavileri uygulayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma kriterlerine uygun olarak tedaviye alınan hastaların tedavi başlangıcında ve sonunda psoriatik plaklarının fotoğrafı çekildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, daha önce kullanılan ilaç anamnezi kaydedildi.

Tedavi süresi 19 gün olarak belirlendi. Her bir hastada seçilmiş psoriatik plağa haftada 3 gün, günde bir, şifrelenmiş şişelerde % 0.1 takrolimus merhemi, % 0.1 mometasone furate merhemi (M-furo merhem, Orva, İzmir, Türkiye), % 0.005 kalsipotriol merhemi (Psorcutan pomad, Leo Pharmaceutical products LTD, Ballerup, Danimarka) ve plasebo ayrı ayrı lökotestlerle oklüzyon şeklinde doktor tarafından uygulandı. Plasebo olarak takrolimus merhem bazı kullanıldı. % 0.1 takrolimus merhemi ve takrolimus merhem hazırladığı bazı Eczacıbaşı Laboratuvarlarında hazırlandı. Lökotest bantlarına her bir ilacın eşit miktarı hesaplanarak yerleştirildi ve non-allerjik flasterlerle bant yerleri sabitleştirildi. İlaçların lökotestlere yerleştirilmesi her bir hastaya spesifik şekilde ikinci bir araştırmacı tarafından randomize edilerek kaydedildi. Çalışma çift kör olarak yapıldı. İlacı veren doktor tarafından ilaçların lökotestlerdeki yerleştirilmesi bilinmiyordu. Çalışma süresince hastalara ek bir topikal tedavi ajanı verilmedi.

İzlemde tedavinin etkinliği klinik olarak değerlendirildi. Bu amaçla tedavinin başlangıcında (0.gün), ortasında (10.gün) ve sonunda (19.gün) her bir lökotest yerindeki değişiklikler ve yan etkiler kaydedildi. Bu değerlendirme de her bir ilacın uygulandığı mikroplak el ve gözle değerlendirilerek klinik şiddet skorlaması hesaplandı. Skorum sistemi için psoriatik plakların eritem, kalınlık ve deskuamasyonu temel alındı. Klinik skorum derecesi 0-4 arasında belirlendi (Hiç yok: 0, hafif: 1, orta: 2, belirgin: 3, çok belirgin: 4).

Tedavi öncesi ve sonrasında psoriatik mikroplaklarda yüzeyel Doppler Ultrasonografi (Aplio, Maluma Toshiba, Tokyo, Japonya; prob lineer 14 mHz) kullanılarak epidermis kalınlığı ölçüldü. Kullanılan probun 0-1 cm arasında rezolüsyonu yüksekti. Her bir mikroplak için 3 farklı ölçüm yapılarak bunların ortalaması kaydedildi. Tedavi bitiminde 22 hastanın 9'unda ikinci bir yazılı onamları alınarak mikroplaklardan 3 mm kalınlığında biyopsi örnekleri alındı. Bu örneklerde epidermis kalınlığı, hipogranüloz derecesi, parakeratoz, epidermis ve yüzeyel dermiste inflamatuvar infiltrat yoğunluğu karşılaştırıldı. Bu parametrelerin her biri skorlanarak 0-4 arasında derecelendirildi (0:normal, 1:hafif, 2:orta, 3:belirgin, 4:çok belirgin). Bu parametreler toplanarak toplam histolojik skor elde edildi. Stratum korneumdan retelere kadar olan epidermal kalınlık okülomikrometre ile ölçüldü.

Tedaviye başladıktan sonra hastalığında alevlenme olan hastaların çalışmadan çıkarılarak farklı bir tedavi programına alınması planlandı. Punktat-guttat yeni lezyonların belirmesi, Köbner fenomeninin pozitifleşmesi ve psoriatik plakların çevresindeki eritemli halkanın canlı hal alması hastalığın aktifleşmesi olarak değerlendirildi.

Tedavinin istatistiksel sonuçları Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı'nda "SPSS for Windows Ver. 10.0 Statistics" modülü ile değerlendirildi. Verilerde ortalamalar standart sapma ile birlikte ve gerektiğinde ortanca değer verilerek sunuldu. İlaçların uygulandığı mikroplaklarda tedavi ortası ve tedavi sonu klinik skor değerlerinin tedavi öncesindeki değerleri ile farklarının karşılaştırmasında, tedavi sonu

mikroplaklarda ultrasonografik olarak ölçülen epidermal kalınlıklarının öncesine göre yüzde değişimlerinin karşılaştırılması ve tedavi sonu mikroplaklarda hesaplanan toplam histolojik skor ve okülomikrometre ile ölçülen epidermal kalınlıkların karşılaştırılmasında önce Friedman testi kullanıldı. Bu testin anlamlı olması halinde Wilcoxon sıra toplamları testi kullanılarak ilaç çiftleri karşılaştırıldı. Tüm analizlerde 0.05, anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza klinik ve histopatolojik olarak kronik plak tipi psoriasis tanısı konulan 24 hasta alındı. Bu hastalardan 16'sı kadın (% 72,7); 6'sı erkek (% 27,3) toplam 22 hasta çalışmayı tamamladı. Hastaların yaşları 20-58 (ortalama $34,68 \pm 11,03$ yıl) arasında ve hastalık süreleri 4 ay - 25 yıl (ortalama $8,66 \pm 7,04$ yıl) arasında değişmekteydi. Hastaların hepsinde (%100) topikal kortikosteroidle tedavi, 6'sında (%27,2) fototerapi ve 3'ünde (%13,6) sistemik tedavi anamnezi vardı (Ek Tablo I).

Çalışma dışı bırakılan 2 hastada da tedavi ortası klinik değerlendirmede % 0.1 mometasone furate merhemi, % 0.005 kalsipotriol merhemi ve % 0.1 takrolimus merhemi uygulanan mikroplaklarda plaseboya göre belirgin düzelme olduğu halde hastalar ilaç uygulamalarına belirlenen günlerde gelmediği için tedavi sonlandırıldı.

Yirmiiki hastada seçilen 27 plakta 19 gün boyunca gūnaşırı olarak seçilen ilaçlar uygulandı. İlaç uygulanan mikroplaklarda tedavi öncesi ve sonrası yüzeysel ultrasonografi ile epidermis kalınlığı ölçüldü. Yazılı onamları alınıp biyopsi kabul eden 9 hastada mikroplaklardan tedavi sonu biyopsi alındı.

Hastaların psoriatik plaklarındaki eritem, infiltrasyon ve deskuamasyon derecesi ayrı ayrı skorlandı ve toplam klinik skorları basit ortalama ile elde edildi. Tüm mikroplaklarda hesaplanan tedavi ortasında (% 0.1 takrolimus merhemi için $6,07 \pm 1,41$, ortanca=6,0; % 0.1 mometasone furate merhemi için $5,40 \pm 1,18$, ortanca=5,0; % 0.005 kalsipotriol merhemi için $6,74 \pm 1,70$, ortanca=7,0; ve plasebo için $7,70 \pm 2,10$, ortanca= 7,0) ve tedavi sonrasında toplam klinik skor değerlerinin (% 0.1 takrolimus merhemi için $3,18 \pm 1,86$, ortanca=4,0; % 0.1 mometasone furate merhemi için $2,25 \pm 1,28$, ortanca=2,0; % 0.005 kalsipotriol merhemi için $3,59 \pm 1,90$, ortanca=4,0; ve plasebo için $6,18 \pm 2,49$, ortanca= 7,0), tedavi başlangıcındaki değerlerinden ($9,14 \pm 2,10$,

ortanca= 9.0) istatistiksel olarak ileri derece anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptandı ($p<0,001$) (Tablo I, Şekil 1,2).

Tablo-I: Dört ilacın toplam klinik skor üzerine etkileri.

	TEDAVİ ÖNCESİ	10.GÜN	19.GÜN	**P
%0.1 TAKROLİMUS MERHEMİ	9,14±2,10	6,07±1,41	3,18±1,86	~p< 0.001 *p< 0.001
% 0.1 MOMETASONE FURATE MERHEMİ		5,40±1,18	2,25±1,58	
% 0.005 KALSİPOTRIOL MERHEMİ		6,74±1,70	3,59±1,90	
PLASEBO		7,70±2,10	6,18±2,49	
**p		^a p< 0,001 ^b p< 0,001 ^c p< 0,001 ^d p= 0,005 ^e p< 0,001 ^f p< 0,001	^a p< 0,001 ^b p≤ 0,001 ^c p< 0,001 ^d p= 0,287 ^e p< 0,001 ^f p< 0,001	

**p (Wilcoxon test)

~p= Tedavi öncesi ile tedavi ortasının karşılaştırması.

*p= Tedavi öncesi ile tedavi sonrasının karşılaştırması.

^ap= Takrolimus ve mometasone furate'in karşılaştırması.

^bp= Kalsipotriol ve mometasone furate'in karşılaştırması.

^cp= Plasebo ve mometasone furate'in karşılaştırması.

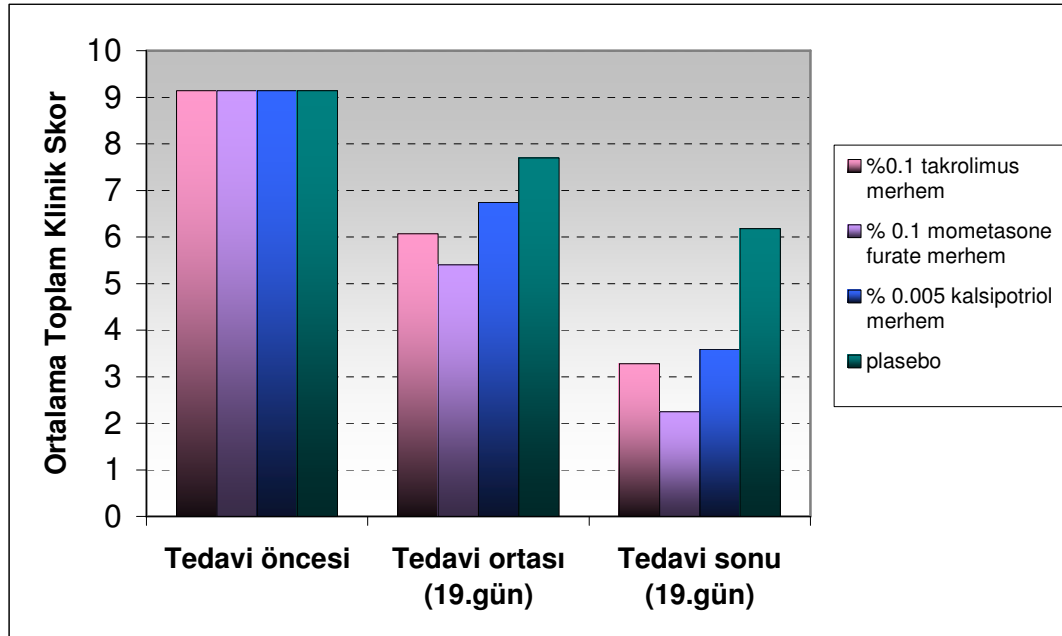
^dp= Kalsipotriol ve takrolimus'un karşılaştırması.

^ep= Plasebo ve takrolimus'un karşılaştırması.

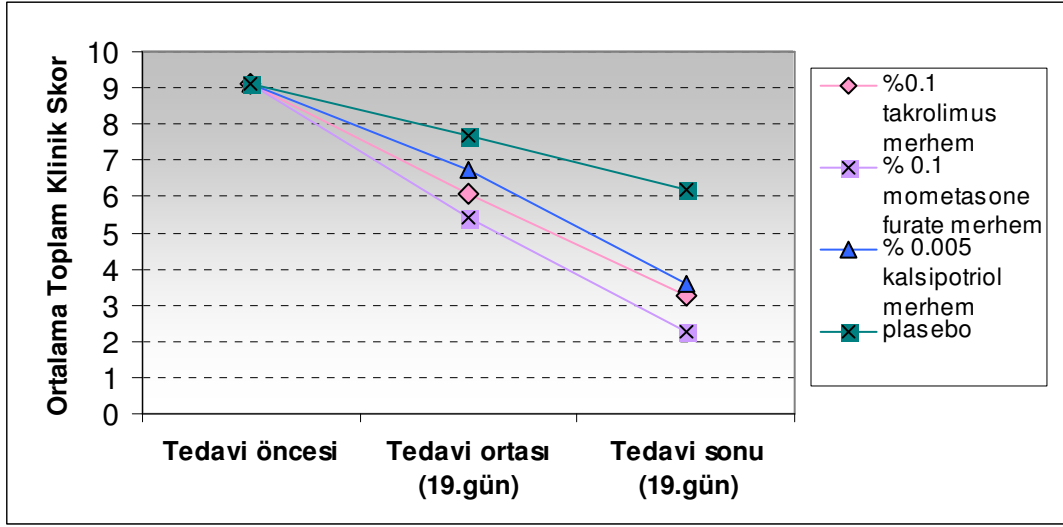
^fp= Plasebo ve kalsipotriol'un karşılaştırması.

Tedavi sonrasında % 0.1 takrolimus merhemi uygulanan plağa ait klinik skorlardaki değişim plasebo ile karşılaştırıldığında % 0.1 takrolimus merhemi uygulanan plakta istatistiksel olarak daha belirgin düzelme olduğu saptandı ($p<0,001$). Tedavi sonrasında % 0.1 takrolimus merhemi uygulanan plağa ait klinik skorlardaki değişim % 0.1 mometasone furate merhemi ile karşılaştırıldığında % 0.1 mometasone furate merhemi uygulanan plakta istatistiksel olarak daha belirgin düzelme olduğu saptandı ($p<0,001$). Tedavi sonrasında % 0.1 takrolimus merhemi uygulanan plağa ait klinik skorlardaki değişim % 0.005 kalsipotriol merhemi ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,287$) (Tablo I, Şekil 1,2).

Ondokuz günlük tedavi sonunda toplam klinik değişken skorunda başlangıca göre % 0.1 takrolimus merhemi ile ortalama % 62 azalma elde edilirken plasebo ile ortalama % 31 azalma saptandı. Aynı sürede % 0.005 kalsipotriol merhemi ile ortalama % 59 gerileme saptanırken, % 0.1 mometasone furate merhemi ortalama % 73 gerileme ile psoriatik plaklarda en belirgin iyileşmeyi sağladı.



Şekil-1: Dört ilacın toplam klinik skorlar üzerine etkileri.



Şekil-2: Dört ilacın toplam klinik skorlar üzerine etkileri.

Yirmiyedi plakta, tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında yüzeysel Doppler Ultrasonografi ile değerlendirilen epidermal kalınlık ortalamasının (% 0.1 takrolimus merhemi için $0,77 \pm 0,33$; % 0.1 mometasone furate merhemi için $0,71 \pm 0,31$; % 0.005 kalsipotriol merhemi için $0,78 \pm 0,35$ ve plasebo için $0,93 \pm 0,35$), tedavi öncesindeki epidermal kalınlığa göre ($0,97 \pm 0,36$) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği görüldü (sırasıyla 3 ilaç için $p < 0,001$ ve plasebo için $p = 0,029$) (Tablo II, Şekil 3).

Tedavi sonrasında % 0.1 takrolimus merhemi uygulanan plakta ultrasonografik olarak ölçülen epidermal kalınlıktaki yüzde değişim, plasebo ile karşılaştırıldığında, % 0.1 takrolimus merhemi uygulanan plakta istatistiksel olarak daha belirgin düzelme olduğu saptandı ($p < 0,001$). Tedavi sonrasında % 0.1 takrolimus merhemi uygulanan plakta ultrasonografik olarak ölçülen epidermal kalınlıktaki yüzde değişim, % 0.1 mometasone furate merhemi ile karşılaştırıldığında, % 0.1 mometasone furate merhemi uygulanan plakta istatistiksel olarak daha belirgin düzelme olduğu saptandı ($p = 0,004$). Tedavi sonrasında % 0.1 takrolimus merhemi uygulanan plakta ultrasonografik olarak ölçülen epidermal kalınlıktaki yüzde değişim, % 0.005 kalsipotriol merhemi ile karşılaştırıldığında, ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p = 0,813$) (Tablo II, Şekil 3).

Tablo-II: Dört ilacın ultrasonografik ölçülen epidermal kalınlık üzerine etkileri.

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	*P
%0.1 TAKROLİMUS MERHEMİ	0,97±0,90	0,77±0,33	^p< 0.001
% 0.1 MOMETASONE FURATE MERHEMİ		0,71±0,31	^p< 0.001
% 0.005 KALSİPOTRIOL MERHEMİ		0,78±0,35	^p< 0.001
PLASEBO		0,93±0,35	^p= 0,029
*p		^a p= 0,004 ^b p= 0,003 ^c p< 0,001 ^d p= 0,813 ^e p< 0,001 ^f p< 0,001	

*p (Wilcoxon test)

^p= Tedavi öncesi ve sonrasının karşılaştırılması

^ap= Takrolimus ve mometasone furate'in karşılaştırması.

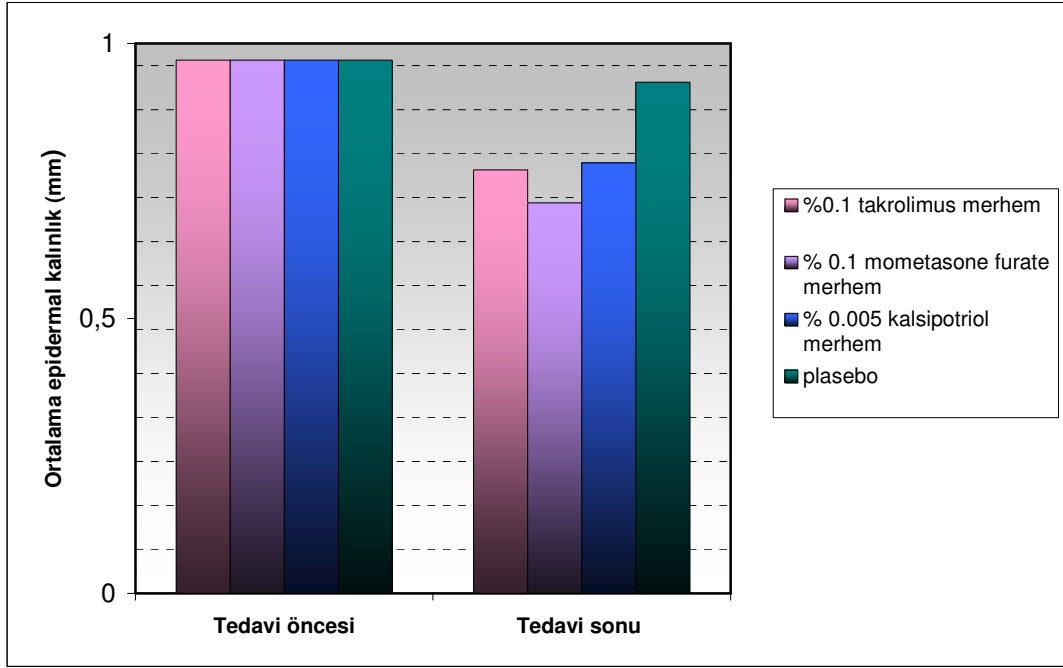
^bp= Kalsipotriol ve mometasone furate'in karşılaştırması.

^cp= Plasebo ve mometasone furate'in karşılaştırması.

^dp= Kalsipotriol ve takrolimus'un karşılaştırması.

^ep= Plasebo ve takrolimus'un karşılaştırması.

^fp= Plasebo ve kalsipotriol'un karşılaştırması



Şekil-3: Dört ilacın ultrasonografik ölçülen epidermal kalınlık üzerine etkileri.

Dokuz hastada ilaçların uygulandığı mikroplaklardan tedavi sonrası alınan biyopsilerde epidermal hiperplazi, hipogranüloz, parakeratoz ve enflamasyon derecesi ayrı ayrı skorlandı ve toplam histopatolojik değişken skorları basit ortalama ile elde edildi. Tedavi sonrasında % 0.1 takrolimus merhemi uygulanan plaktaki toplam histopatolojik skorun ($6,22 \pm 1,20$) plaseboya göre farkı, % 0.1 mometasone furate merhemi ile karşılaştırıldığında ($4,77 \pm 1,78$), % 0.1 mometasone furate merhemi uygulanan plakta istatistiksel olarak daha belirgin düzelme olduğu saptandı ($p=0,015$). Tedavi sonrasında % 0.1 takrolimus merhemi uygulanan plakta hesaplanan toplam histopatolojik skorun plaseboya göre farklılığı, % 0.005 kalsipotriol merhemi ile karşılaştırıldığında ($7,55 \pm 2,69$), ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,336$) (Tablo IV, Şekil 4).

Bu dokuz hastanın tedavi sonrasında mikroplaklarında ölçülen epidermal kalınlık ortalamasının (% 0.1 takrolimus merhemi $0,23 \pm 0,05$; % 0.1 mometasone furate merhemi için $0,19 \pm 0,05$; % 0.005 kalsipotriol merhemi için $0,29 \pm 0,07$) plasebo uygulanan mikroplaktaki epidermal kalınlığa göre

(0,36±0,06) farkları karşılaştırıldığında en etkili olanın mometasone furate olduğu, bunu takrolimus ve kalsipotriolün izlediği görüldü (Tablo IV, Şekil 5).

Tablo-III: Dört ilacın toplam histolojik skor ve okülomikrometre ile ölçülen epidermal kalınlık üzerine etkileri.

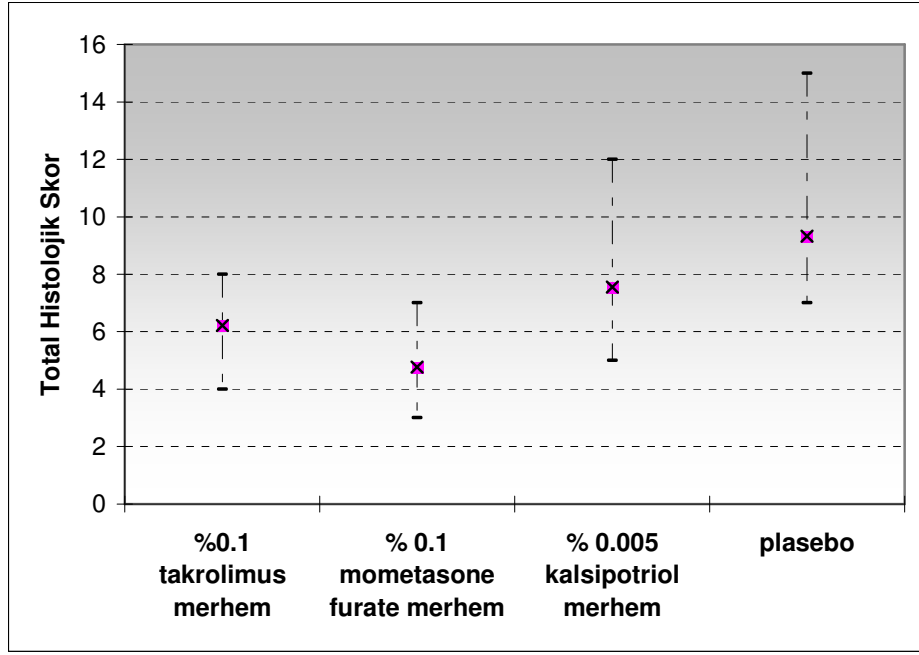
	TEDAVİ SONRASI	
	Toplam Histolojik Skor	Epidermal Kalınlık (mm)
%0.1 TAKROLİMUS MERHEMİ	6,22±1,20	0,23±0,05
% 0.1 MOMETASONE FURATE MERHEMİ	4,77.±1,78	0,19±0,05
% 0.005 KALSİPOTRIOL MERHEMİ	7,55±2,69	0,29±0,07
PLASEBO	9,33±2,82	0,36±0,06
*p	^a p= 0,015 ^b p= 0,018 ^c p= 0,336	^a p= 0,017 ^b p= 0,008 ^c p= 0,015

*p (Wilcoxon test)

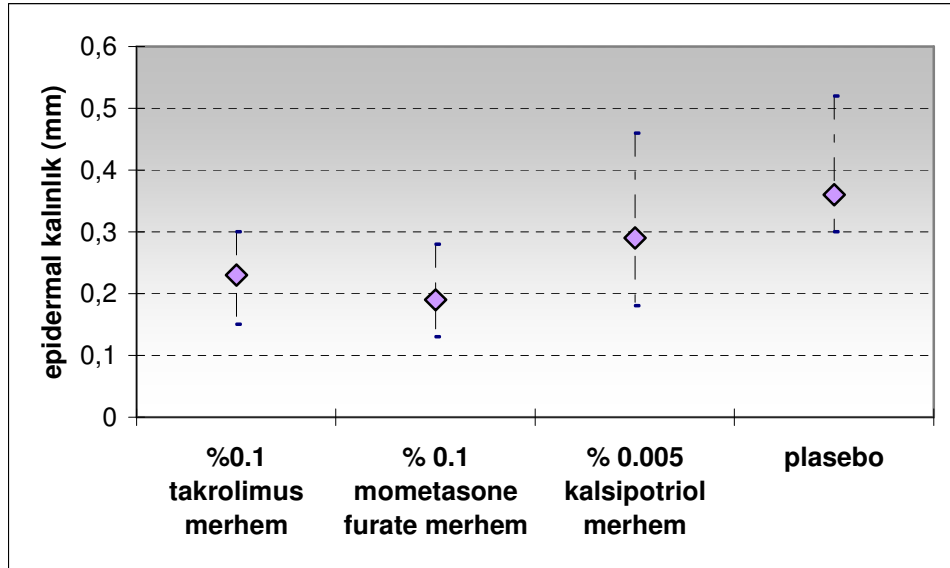
^ap= Takrolimus ve mometasone furate'ın plaseboya göre farklarının karşılaştırması.

^bp= Kalsipotriol ve mometasone furate'ın plaseboya göre farklarının karşılaştırması.

^cp= Kalsipotriol ve takrolimus'un plaseboya göre farklarının karşılaştırması.



Şekil-4: Dört ilacın toplam histolojik skorlar üzerine etkileri (n=9, ortalama, minimum ve maksimum değerler).



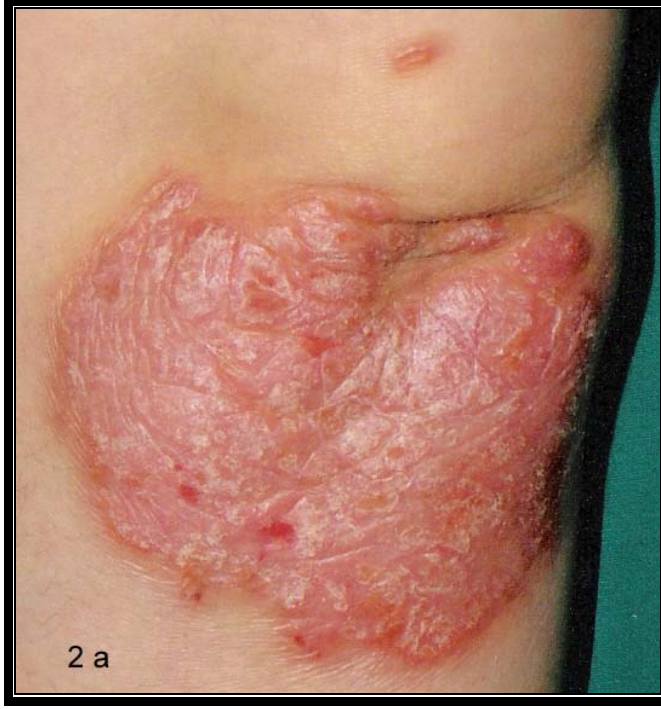
Şekil-5: Dört ilacın okülomikrometre ile ölçülen epidermal kalınlık üzerine etkileri (n=9, ortalama, minimum ve maksimum değerler).

Tedavi süresince ilaçların uygulandığı mikropklarda herhangi bir lokal yan etki izlenmedi.

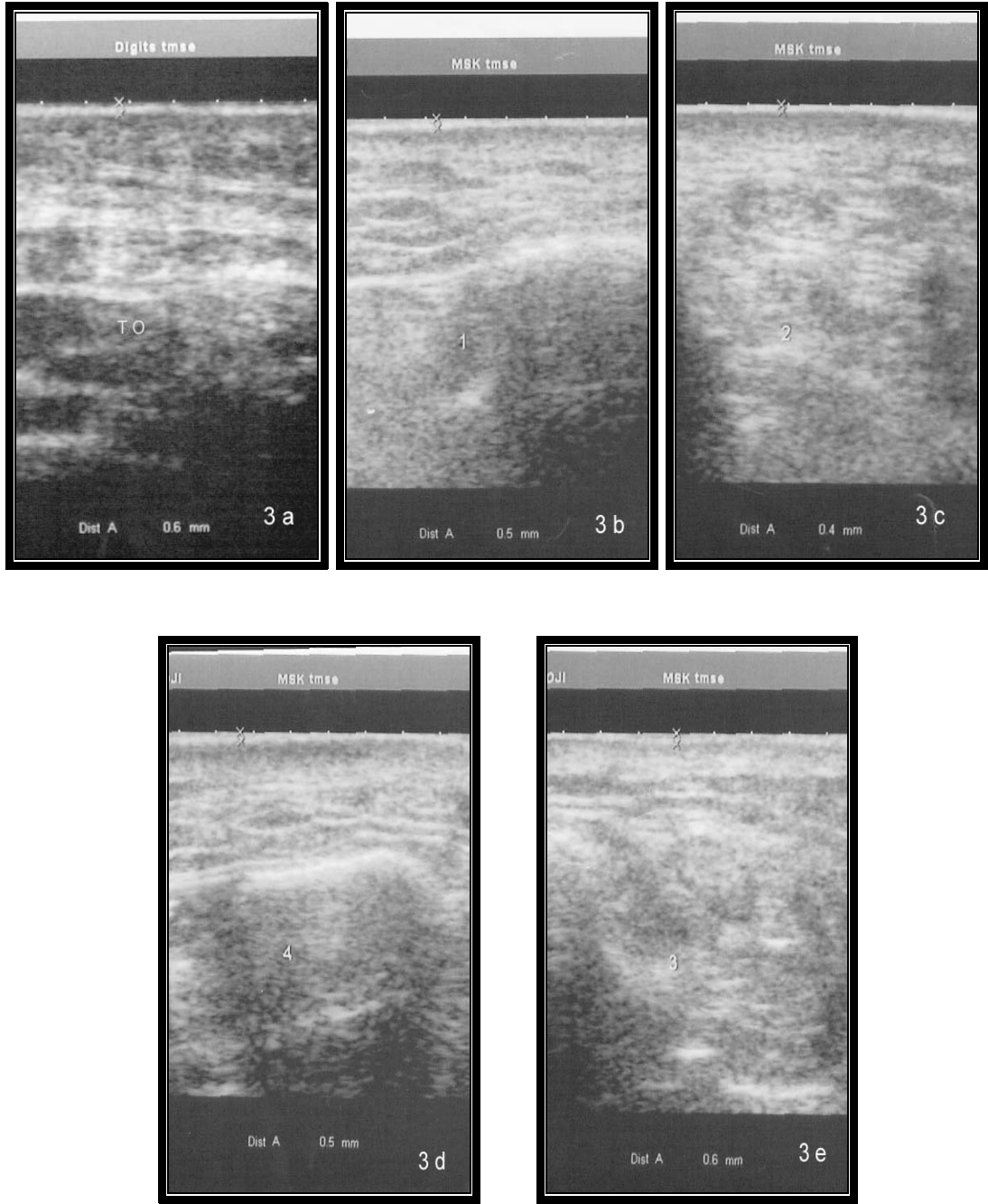
Hastalarımızdan ikisine ait tedavi öncesi ve sonrası fotoğraflar resim 1-2'de, tedavi öncesi ve sonrası mikroplaklarda yapılan yüzeysel Doppler Ultrasonografik ölçümler resim 3'te, tedavi öncesi ve sonrasında mikroplaklarda yapılan histopatolojik görünümeler ise resim 4'te sunulmaktadır. Hastaların demografik özellikleri, mikroplaklarda hesaplanan toplam klinik skorlar, ultrasonografik ölçülen epidermal kalınlık ve toplam histolojik skorlar ek tablo 1 ve 2'de sunulmaktadır.



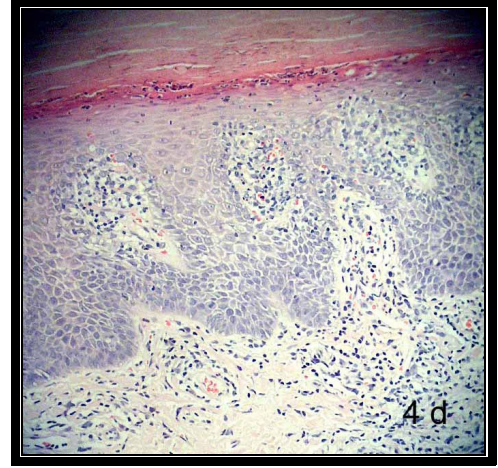
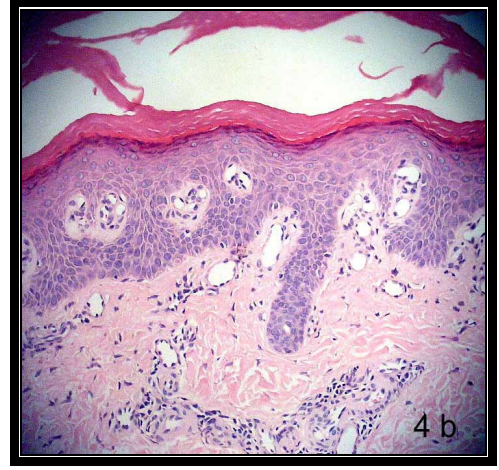
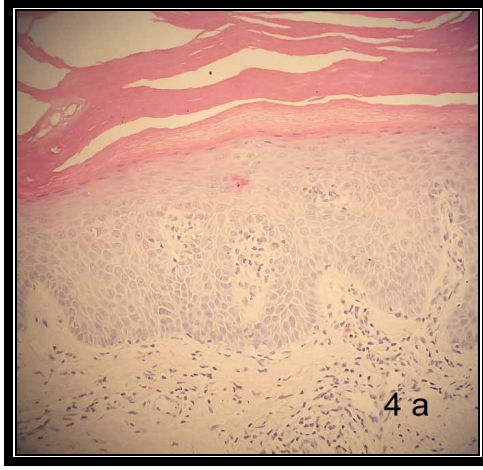
Resim-1: Y.U. (hasta no:15), tedavi öncesi (a) ve sonrası (b) klinik görünüm;
% 0.1 takrolimus merhemi (sol üst), % 0.1 mometasone furate merhemi (sağ
üst), % 0.005 kalsipotriol merhemi (sağ alt) ve plasebo (sol alt).



Resim-2: E.D. (hasta no:12), tedavi öncesi (a) ve sonrası (b) klinik görünüm; % 0.1 takrolimus merhemi (sağ alt), % 0.1 mometasone furate merhemi (sol üst), % 0.005 kalsipotriol merhemi (sol alt) ve plasebo (sağ üst).



Resim-3: N.A. (hasta no:8), tedavi öncesi (a) ve sonrası ultrasonografik ölçülen epidermal kalınlık (mm); % 0.1 takrolimus merhemi (b), % 0.1 mometasone furate merhemi (c), % 0.005 kalsipotriol merhemi (d) ve plasebo (e).



Resim-4: Y.U. (hasta no:15), tedavi sonrası mikroplaklarında histopatolojik görünüm (Hematoksilen & eozin boyama, x200); % 0.1 takrolimus merhemi (4a), % 0.1 mometasone furate merhemi (4b), % 0.005 kalsipotriol merhemi (4c) ve plasebo (4d).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Psoriasis, patogenezi tam olarak anlaşılamayan genetik ve immunolojik zemini olan, multifaktöriyel bir hastalıktır. Günümüzde psoriasisde mevcut tedavilerle tam kür sağlanamadığından tedavinin ana hedefi hastalığı minimale indirerek hastanın yaşam kalitesini etkilemeyecek seviyeye getirmektir. Bundan dolayı psoriasis tedavisinde ilaç seçimi yaparken kâr zarar oranları iyi değerlendirilmelidir. Çeşitli tedavi yöntemleri bulunmakla birlikte, nüksler veya tedaviye direnç sık olarak gözlenir. Son zamanlarda psoriasis etyopatogenezinde rol oynayan immün mekanizmaların anlaşılması ile hedefe yönelik immunomodülatör etkiye sahip tedaviler karşımıza çıkmaktadırlar. Bunlar klasik sistemik tedavilere göre daha az yan etkiye sahip olmaları nedeniyle iyi tolere edilir. Psoriasis araştırmalarında ana hedef inflamatuvar immün yanıtı başlatan antijeni bulmaktır. Bu antijenin selektif inhibisyonu sağlanarak belki bir gün psoriasis tamamen tedavi edilebilir (5).

Son yıllarda deri hastalıklarının tedavisinde pekçok immunomodülatör ajan kullanıma girmiştir. İlk olarak 1979'da Mueller ve Hermann siklosporinin psoriasisde etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu zamana kadar psoriasisle ilgili araştırmalar keratinosit büyüme ve farklılaşmasındaki bozukluk üzerine yoğunlaşmışken siklosporinle elde edilen klinik cevabın histopatolojik olarak lezyonlu deride azalmış T-hücre sayısı ile ilişkili bulunması araştırmacıları psoriasisdeki immunolojik olaylara yönlendirmiştir. Takrolimus siklosporine benzer etki mekanizmasına sahip olması nedeniyle siklosporine cevap veren dermatozlarda denenmiştir (44). Jegasothy ve arkadaşları (59) ilk olarak 1992 yılında dördü organ nakli yapılmış, dirençli şiddetli psoriasis olan 7 olguda oral takrolimus tedavisiyle başarılı sonuçlar bildirmişlerdir. Bu çalışmada transplant almayan hastalar 0.15mg/kg/gün dozunda oral yolla, transplant hastalarına ise aynı doz başlangıçta intravenöz yolla sonradan orale geçilerek verilmiştir. Yedinci günde hastaların tamamında eritem ve deskuamasyonda belirgin azalma izlenirken 4 hafta sonunda tam bir klinik gerileme olmuştur. Bu hastalar 12-18 ay remisyonda kalmış, parestezi,

uykusuzluk gibi doz azaltılması gerektirmeyen bazı yan etkiler bildirilmiştir. Ayrıca tüm hastalarda serum kreatinin, glukoz ve kan üre nitrojen seviyelerinde hafif bir yükselme izlenirken hipertansiyon bildirilmemiştir. Az sayıda hastaya dayalı bu çalışmanın ardından Avrupa FK 506 çok merkezli psoriasis çalışma grubu tarafından dirençli plak tipi psoriasis olan 50 olguda 9 hafta boyunca plasebo ile karşılaştırmalı radomize çift kör prospektif bir çalışma yapılmıştır (49). Bu çalışmada takrolimusun başlangıç dozu 0.05mg/kg/gün olarak belirlenmiş ve etkiyi sağlamak için her üç haftada bir dozunun 0.05mg/kg/gün artırılması kararlaştırılmıştır. Hastaların çoğunda 0.1mg/kg/gün minimum etkili doz olarak saptanmış ve 9 hafta sonunda takrolimus verilen hastalarda PASI'de plaseboya göre anlamlı bir düşüş gösterilmiştir. Diyare, uykusuzluk ve parestezi sık bildirilen yan etkiler olmuştur. İlaça bağlı yan etkiler nedeniyle 2 hasta tedaviden çıkarılmıştır. Bu çalışma ile oral takrolimus, dirençli plak tipi psoriasis tedavisinde etkili bulunmuş ve ciddi yan etkiler izlenmemiştir.

Takrolimusun metabolik etkileri yaşları 30-49 arasında değişen 7 psoriasis hastasında incelenmiş ve hastalara 0.3mg/kg/gün dozunda ilaç verilerek 6 ay süreyle izlenmişlerdir. İlk ayın sonunda hastaların tamamı klinik olarak iyileşmiş, tüm hastalarda glukoz, kan üre nitrojeni ve kreatinin seviyelerinde değişen derecede yükselme olmuştur. Karaciğer enzimleri ve lipid seviyelerinde değişiklik olmazken, bir hastada kan basıncı yüksekliği bildirilmiştir. Bu çalışma ile sistemik takrolimusun az görülen yan etkileri nedeniyle psoriasis tedavisinde başarı ile kullanılabileceği ileri sürülmüştür (60).

Takrolimus psoriasis tedavisinde etkili bir tedavi olarak bildirilmişse de etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Lemster ve arkadaşları (61) takrolimusun psoriatik lezyonlarda IL-2 yanında IL-6, IL-8 ve IL-8 reseptörü (IL-8R), interferon- γ , ICAM-1 ve E-selektin gibi pek çok sitokin ve adezyon molekülünün sekresyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Thomson ve arkadaşları da (62) sistemik takrolimus ile tedavi edilen hastaların psoriatik plaklarından tedavi öncesi ve sonrası aldıkları biyopsilerde ICAM-1 ve E-

selektin düzeylerinde belirgin azalma tespit etmişlerdir. Yine Thomson ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada (63) psoriatik deride takrolimus tedavisi ile CD4+ ve CD8+ T-lenfosit migrasyonunun inhibe olduğu, CD1+ epidermal Langerhans hücre sayısında ise artış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca psoriatik hastalarda artmış olan çözülmüş IL-2 reseptör (sIL-2R) seviyesinin azaldığı ancak normal seviyelere inmediği belirtilmiştir.

Yakın zamanda psoriasis patogenezinde keratinositler ve IL-8/IL-8R arasındaki ilişki tanımlanmıştır. Başlıca keratinositler tarafından salınan IL-8, IL-8R'e bağlanarak HLA-DR ekspresyonu, nötrofil ve T-lenfosit kemotaksisi, anjiyogenez ve epidermal proliferasyon gibi pek çok fonksiyonu etkiler (19,64). Yapılan in vitro çalışmalarda FK 506'nın artmış epidermal IL-8R düzeyini azalttığı saptanmıştır (47). Lemster ve arkadaşları (64) psoriatik hastalarda 12 haftalık sistemik takrolimus tedavisi ile PASI'de belirgin bir azalma ile birlikte lezyonlu deride IL-8 mRNA seviyesinde ve ELİSA ile ölçülen dolaşan IL-8 düzeylerinde de anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Bu çalışma IL-8/IL-8R otokrin/parakrin yolunun psoriasis patogenezindeki rolünün altını çizerek takrolimus ve benzer etkiye sahip moleküllerin psoriasisdeki terapötik etkilerinin başlıca bu yolla olduğunu öne sürmüşlerdir.

Psoriatik deride epidermal hücrelerde artmış proliferasyon ve takrolimusun gen ekspresyonu üzerindeki etkilerine dayanarak takrolimus tedavisinin büyüme regülasyonu ve sinyal iletiminde görevli olan; hücre döngüsünü inhibe eden p53, mitojenik sitokin IL-8 ve mitojenik sinyal uyarısı sağlayan c-ras, c-raf ve HER-2 gibi protoonkojenler üzerine etkileri araştırılmıştır. Psoriasisde p53 seviyeleri normal deridekinden %10-88 azalmıştır. Michel ve arkadaşlarının yaptığı bu in vitro çalışmada (65) takrolimus tedavisinin IL-8 seviyelerini doza bağlı azalttığı, p53 ekspresyonunu arttırdığı ancak protoonkojenler üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Böylece ilacın potansiyel antipsoriatik etkilerinin IL-8/IL-8R ve p53 üzerinden olabileceği sonucuna varılmıştır.

Öte yandan takrolimusun siklosporine benzer şekilde ciddi sistemik yan etkilerinin görülebilmesi ve ilacın minimum etkili dozunun transplant hastalarında kullanılan doza yakın olması yanında siklosporine göre daha düşük molekül ağırlığı ve yaklaşık 100 kat daha güçlü olması sebebiyle takrolimusun topikal formu denenmiştir. Dermatofarmakolojide kortikosteroid dışı antiinflamatuvar etkinliğe sahip ilaç arayışı içinde topikal takrolimus yer almıştır. Atopik dermatitte FDA tarafından onay almış olan topikal takrolimus psoriasisde de denenmiştir (43-45). Zonneveld ve arkadaşları (50) kronik plak tipi psoriasis olan 70 hastaya randomize olarak günde bir kere %0.3 topikal takrolimus merhemi, günde iki kere %0.005 kalsipotriol ve günde bir plasebo uygulamış ancak takrolimusun plaseboya üstünlüğü saptanmamıştır. Özellikle atopik dermatitte yapılan çalışmaların çoğunda takrolimus merhemi günde iki kere uygulanmaktadır. Yazarlar bu sonucu ilacın günde bir kere ve oklüzyonsuz uygulanmasına bağlamışlardır.

Remitz ve arkadaşları (51) %0.3 takrolimus merhemini; %0.005 kalsipotriol, %0.1 betamethazon ve plasebo ile karşılaştırmalı etkisini değerlendirmek için önceden %2 salisilik asitle inceltelen psoriatik plaklara ilaçları 2 hafta boyunca her 2-3 günde bir oklüzyonlu şekilde uygulamışlardır. Tedavi sonunda plasebo ile karşılaştırıldığında takrolimus merhem ile eritem ve infiltrasyonda oldukça anlamlı bir azalma izlenirken ($p < 0,001$), kalsipotriol ile takrolimus arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p = 0,102$). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde takrolimus merhem ile toplam klinik skorda plaseboya göre anlamlı bir azalma izlenirken ($p < 0,001$), kalsipotriol ile karşılaştırıldığında tedavi sonu toplam klinik skorda anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,251$). Aynı çalışmada tedavi öncesi ve sonrası lazer doppler flowmetre ile yüzeysel kan akımı ve histopatolojik olarak epidermal kalınlık ölçülmüş ve takrolimus ile bu parametrelerde kontrole göre anlamlı azalma tespit edilmiştir (sırasıyla $p < 0,01$, $p \leq 0,001$). Biz de tedavi öncesi ve sonrası ultrasonografik olarak ölçülen epidermal kalınlıktaki değişimde toplam klinik skorlardakine benzer şekilde plaseboya göre anlamlı azalma saptadık ($p < 0,001$). Ayrıca çalışmamızda okülomikrometre ile ölçülen epidermal kalınlıklarda ise en iyi incelmanın mometasone furate ile elde edildiğini bunu

takrolimus ve kalsipotriolün izlediğini görüyoruz. Yine Remitz ve arkadaşlarının çalışmasında eritem ve infiltrasyonun toplamıyla elde edilen total skorun tedavi sonunda başlangıca göre ortanca azalma yüzdesinde takrolimus için 66,7 olarak bulunurken plasebo ile 29,2, kalsipotriol ile 47,2, betametazon ile 85,7 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise başlangıca göre toplam klinik değişken skorunda takrolimus merhemi ile ortalama % 62, plasebo ile ortalama % 31, kalsipotriol ile ortalama % 59, mometasone furate ile ise ortalama % 73 azalma sağlanmıştır.

Ayrıca çalışmamızda tipik bir psoriasis plağında görülen epidermiste hiperplazi, parakeratoz, granüler tabakada incelme, dermiste lenfosit ve histiositlerden oluşan perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu gibi parametreler kullanılarak mikropalaklardaki ortalama total histolojik skor hesaplanmıştır. Bu değer plasebo için en yüksek bulunmuştur. Takrolimus ve kalsipotriol için hesaplanan histolojik skorun plaseboya göre farkları karşılaştırıldığında, her iki ilaçla benzer bir histopatolojik iyileşme elde edildiği görüldü ($p=0,336$). Takrolimus ve mometasone furate için hesaplanan histopatolojik skorun plaseboya göre farkları karşılaştırıldığında ise mometasone furate'in daha iyi bir histopatolojik iyileşme sağladığı gösterilmiştir ($p=0,015$).

Buna göre çalışmamızda da, Remitz ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde topikal kortikosteroidlerle en iyi sonuç elde edilirken takrolimus kalsipotriole göre daha etkili bulunmuştur. Ancak her iki çalışmada da takrolimus oklüzyonlu şekilde uygulanmıştır. Oklüzyonsuz uygulandığında ilacın kalın skuamların olduğu psoriatik plaklardan penetrasyonu tam değildir. Bu durum ilacın yüksek moleküler ağırlığı (822Da) ile ilişkili olabilir. Gelecekte psoriasis için takrolimus formülü ve uygulama şeklinin geliştirilmesi düşünülebilir.

Bu düşünceyle Erdogan ve arkadaşlarının (66) yaptıkları bir deneysel çalışmada takrolimus merhemi ve lipozomal takrolimus losyonu karşılaştırılmış ve lipozomal takrolimus losyonunun hedeflenen bölgede

takrolimus merhemine göre 9 kat daha yüksek konsantrasyona ulaştığı gösterilmiştir.

Salisilik asit psoriasisde tek başına kullanılabilirdiği gibi sıklıkla penetrasyonu arttırmak için kortikosteroidler başta olmak üzere diğer topikal ilaçlarla kombine edilebilir. Bu amaçla Carroll ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (67) plak tipi psoriasis olan 24 hastada 12 hafta süreyle %6 salisilik asit jel ile kombine edilen %0.1 takrolimus merhemi, salisilik asit ve plasebo kombinasyonuna göre etkili bulunmuştur. Ancak kanaatimizce takrolimusun tek başına ve salisilik asitle kombine edilmiş formu arasında karşılaştırmalı klinik etki yanında ilaç kan düzeylerinin de değerlendirildiği ileri çalışmalar yapılması uygundur.

Yapılan çalışmalarda takrolimus merhemi yüz ve intertrijinöz bölgeler gibi derinin ince olduğu bölgelerde etkili bulunmuştur. Freeman ve arkadaşları (52) yüz ve/veya kıvrım bölgelerine yerleşmiş psoriasis olan 21 hastada 8 hafta süreyle günde iki kere %0.1 takrolimus merhemini kullanmış, 17 hastada tam iyileşme gözlemlemişlerdir. Sadece 2 hastada lokal yan etkiler gözlenmiştir. Yüz ve intertrijinöz yerleşimli psoriasis olan 167 hastada yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü başka bir çalışmada (53) 8 hafta süreyle günde iki kere %0.1 takrolimus merhemi uygulanmış ve tedavi sonunda takrolimus ile tedavi edilen hastaların %66.7'sinde, plasebo uygulananların ise %36.8'inde %90 ve üzerinde iyileşme gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda kronik plak psoriasisde emilimi arttırmak için oklüzyonla uygulanan takrolimus 19 günlük tedavi sonunda plaklarda aynı şekilde uygulanan kalsipotriole eşdeğer bir etki gösterirken plaseboya göre üstün bulunmuştur. Sonuç olarak derinin daha ince olduğu yüzde ve kıvrım bölgelerinde yerleşmiş psoriasisde takrolimus merhemi etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olabilir.

Özetle psoriasis tedavisinde sık kullanılan topikal kortikosteroidlerin yan etkileri kullanımlarını kısıtlar. Bunlara alternatif ilaç arayışı içinde topikal takrolimusta yerini almıştır. Çalışmamızda kronik plak tipi psoriasisde

takrolimus merhemi ile karşılaştırmak üzere topikal kortikosteroid olarak güçlü etkiye sahip gruptan (klas 2) mometasone furate merhemi ve yine psoriasis tedavisinde sık kullanılan klasik tedavi algoritmalarında yerini almış kalsipotriol seçilmiştir (35). Takrolimus merhemi oklüzyonlu uygulamamızda mometasone furate merhemi kadar etkili olmasa da kalsipotriol merhemine eşdeğer bir etki ile psoriatik plaklarda iyileşme sağlamıştır. Bu da bize takrolimusun kombinasyon ve rotasyonel tedavilerde, topikal kortikosteroid kullanılmayan olguların tedavisinde yer alabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızın sonuçları ve literatür verileri ışığında plak tipi psoriasisli hastalarda takrolimus merheminin özellikle oklüzyonla uygulandığında topikal steroidlere alternatif oluşturabileceği sonucuna vardık. Oklüzyon uygulamaları pratikte hastanın tam uyumunu gerektirir. Bu nedenle ilacın kalın psoriasis plaklarından emilimini arttıracak farklı bir formülasyon bulmaya yönelik ileri çalışmalar gerektiği kanısındayız. Ayrıca takrolimusun psoriasis tedavisindeki etki mekanizması halen tam anlaşılammıştır. Ancak bu ilacın yüksek antiinflamatuvar etkinliği, yan etki sıklığının az ve tolere edilir olması sebebiyle özellikle yüz ve intertrijinöz tutulumda artan şekilde kullanılmaktadır. Bundan dolayı ilacın psoriasis tedavisindeki etki mekanizmasını ortaya çıkaracak ileri çalışmalar psoriasis etyopatogenezinin daha iyi anlaşılmasına sebep olabilir.

Ek Tablo-1: Hastaların demografik özellikleri, mikroplaklarda tedavi öncesi ve sonrası hesaplanan toplam klinik skor ve ultrasonografik ölçülen epidermal kalınlık değerleri.

	Cinsiyet	Yaş	Hastalık süresi	Önceki tedavileri	TOTAL KLİNİK SKOR					EPİDERMAL KALINLIK (mm)				
					TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI				TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI			
						Takrolimus	Mometasone furate	Kalsipotriol	Plasebo		Takrolimus	Mometasone furate	Kalsipotriol	Plasebo
1 NŞ	1	22	4	1	10	3	2	5	9	2,00	1,70	1,60	1,90	2,00
					10	6	3	5	10	2,10	1,90	1,70	1,90	2,00
2 ZA	1	29	22	1-3	11	2	1	4	9	0,90	0,70	0,50	0,70	0,90
3 NU	1	38	7	1-2	9	4	2	4	7	0,90	0,70	0,70	0,70	0,90
4 MA	1	20	2	1	6	4	2	4	7	0,70	0,70	0,60	0,70	0,70
					6	5	5	5	5	0,80	0,70	0,60	0,70	0,70
5 FA	2	53	15	1	11	3	2	4	7	1,20	0,80	0,70	0,90	1,00
6 KÖ	1	33	8	1	12	1	1	5	7	1,20	0,70	0,70	0,70	0,80
					12	6	4	5	7	0,50	0,40	0,40	0,40	0,50
7 EG	2	46	16ay	1	12	5	4	5	11	1,20	0,70	0,70	0,80	1,20
8 NA	1	29	12	1-2-3	9	4	3	3	5	0,60	0,50	0,40	0,50	0,60
9 HG	1	36	5	1-2-3	8	5	5	5	5	1,20	1,10	1,00	1,00	1,10
					8	0	0	4	7	0,90	0,60	0,60	0,80	0,90
10 SY	1	22	10	1	9	2	2	2	5	1,20	1,00	1,00	1,00	1,30
11 NK	1	34	25	1	10	0	0	0	1	1,00	0,70	0,70	0,70	0,90
12 ED	1	32	5	1-2	12	1	0	0	3	0,90	0,70	0,70	0,70	0,80
					12	1	0	0	3	0,90	0,70	0,50	0,50	0,80
13 EC	1	41	3	1	6	4	4	4	4	0,80	0,90	0,90	0,90	0,90
14 RÖ	2	24	16	1	7	0	0	0	2	0,80	0,60	0,60	0,60	0,70
15 YU	2	27	7	1	12	2	1	7	8	0,80	0,50	0,60	0,80	0,80
16 HD	1	36	2	1	8	3	3	4	5	0,60	0,60	0,50	0,50	0,60
17 MA	2	21	2	1	6	2	2	2	4	0,70	0,60	0,60	0,60	0,70
18 SA	1	49	4 ay	1	8	5	3	3	7	1,00	0,90	0,80	0,80	1,00
19 FS	1	58	6	1-2	8	4	2	4	5	0,80	0,70	0,60	0,70	0,80
20 HD	2	49	15	1-2	8	5	5	5	8	0,90	0,60	0,60	0,60	0,90
21 NA	1	25	18	1	10	4	3	6	10	0,80	0,40	0,40	0,60	0,80
22 FK	1	39	5	1	7	5	2	2	6	0,90	0,80	0,60	0,60	0,90

EK -2

Ek Tablo-2: Hastaların mikroplaklarında tedavi sonrası hesaplanan toplam histopatolojik skor.

	TEDAVİ SONRASI TOPLAM HİSTOLOJİK SKOR			
	Takrolimus	Mometasone furate	Kalsipotriol	Plasebo
2 ZA	7	6	7	7
3 NU	8	7	7	10
5 FA	4	3	12	13
6 KÖ	6	3	6	8
7 EG	5	5	5	7
12 ED	7	7	8	8
13 EC	6	3	5	8
15 YU	7	6	12	15
21 NA	6	3	6	8

KAYNAKLAR

1. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Fredberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds). *Dermatology in General Medicine*. 6th edition. New York: Mc Graw Hill; 2003. 407-36.
2. Aydemir EH. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. *Dermatoloji*. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O (eds). 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994. 315-32.
3. van de Kerkhof PCM. Psoriasis. In: Bologna, Jorizzo, Rapini (eds). *Dermatology*. Spain: Mosby; 2003. 125-51.
4. Camp RDR. Psoriasis. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds). *Textbook of Dermatology*. Oxford: Blackwell Science; 1998. 1589-649.
5. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies: U.S. experiences. *Br J Dermatol* 2004; 151: 3-15.
6. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004; 113(12) 1664-75.
7. Kundakçı N et al. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002; 41:220-4.
8. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Papulosquamous Diseases*. In: *Dermatology*. Second edition. Berlin: Springer-Verlag; 2000. 571-647.
9. Henseler T, Christopher E. Psoriasis of early and late onset: characterization of the two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:450-6.
10. Bowcock AM. The Genetics of Psoriasis and Autoimmunity. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2005; 6:93-122.
11. Henseler T. The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 463-76.
12. Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: The potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:51-6.
13. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis-recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(1):94-99.
14. Lowes MA, Lew W, Krueger JG. Current concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2004; 22(4):349-69.
15. Chamian F, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: an interplay of T-lymphocytes, dendritic cells and inflammatory cytokines in pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:331-7.
16. Griffiths CEM. The immunological basis of psoriasis. *J EADV* 2003;17(2):1-5.
17. Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J EADV* 2003;17: 257-270.
18. Gudjonsson JE, Jhonston A, Sigmundsdottir H, Valimarsson H. Immunopathogenetic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004; 135:1-8.

19. Ozawa M, Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004 3(2):137-44.
20. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:30-6.
21. Leung DYM, Hauk P, Strickland I, Travers JB, Norris DA. The role of superantigens in human diseases: therapeutic implications for the treatment of skin diseases. *Br J Dermatol* 1998; 139:17-29.
22. McFadden J, Valdimarsson H, Fry L. *Br J Dermatol* 1991; 125:443-7.
23. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol*. 2005 Jun;152(6):1098-107.
24. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *J Exp Med*. 2005 Jul 4;202(1):135-43.
25. Pasch M, Bos JD, Asghar SS. Activation of complement in psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:189-92.
26. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:18-23.
27. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:314-20.
28. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 361:1197-204.
29. Tousaint S, Kamino H. Non-infectious erythematous, papular and squamous diseases. In: *Lever's Histopathology of the skin*. Eight edition, Philadelphia, Lippincott-Roven Publishers 1997, 151-84
30. Al Suwaidan SN, Feldman SR. Clearance is not a realistic expectation of psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol* 2000; 424:796-802.
31. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque type psoriasis. *Dermatology* 2005; 210:194-9.
32. Krueger GG, Feldman SR, Camisa C et al. Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: what defines mild, moderate and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:281-5.
33. Lebwohl M. A clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 7:59-69.
34. Simpson KR, Lowe NJ. Trends in topical psoriasis therapy. *Int J Dermatol* 1994; 33: 333-6.
35. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487-98.
36. Hughes J, Rustin M. Corticosteroids. *Clin Dermatol* 1997; 15:715-21.
37. Aschcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CEM. Therapeutic strategies for psoriasis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2000; 25: 1-10.
38. Fogh K, Kragballe K. New vitamin D analogs in psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004 3(2):199-203.
39. Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26: 343-50

40. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 650-61.
41. Krueger JG. The immunological basis for the treatment of psoriasis with new biological agents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 138:657-63
42. Kipnis CD, Myers WA, Opeola M, Gottlieb AB. Biologic treatments for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Apr;52(4):671-82.
43. Gupta AK, Adamiak A, Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002 Mar; 16(2), 100-14.
44. Cather CJ, Abramovits W, Menter A. Cyclosporine and Tacrolimus in dermatology. *Dermatol Clin* 2001; 19(1):119-37
45. Nasr IS. Topical Tacrolimus in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2000 May;25(3):250-4.
46. Lan CC, Yu HS, Wu CS et al. FK 506 inhibits tumour necrosis factor-alpha secretion in human keratinocytes via regulation of nuclear factor-kappaB. *Br J Dermatol*. 2005 Oct;153(4):725-32.
47. Schultz BS, Michel G, Wagner S et al. Increased expression of epidermal IL-8 receptor in psoriasis; down-regulation by FK 506 in vitro. *J Immunol* 1993; 151:4399-4406.
48. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis; results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998; 111:396-8.
49. Bos JD, Witkamp L, Zonneveld IM. Systemic tacrolimus (FK 506) is effective for the treatment of psoriasis in a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol* 1996 Apr;132(4):419-23.
50. Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S et al. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1101-2.
51. Remitz A, Reitamo S, Erkkö P, Granlund H, Lauerma A I. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *Br J Dermatol* 1999;141:103-7.
52. Freeman A K, Linowski G J, Brady C et al. Tacrolimus ointment for the treatment of psoriasis on the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol* 2003 Apr; 48(4):564-8.
53. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Nov;51(5):723-30.
54. Nagao K, Ishiko A, Yokoyama T et al. A case of generalized pustular psoriasis treated with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1219.
55. Brill TJ, Elshorst-Schmidt T, Valesky EM, Kaufmann R, Thaci D. Successful treatment of acrodermatitis continua of hallopeau with sequential combination of calcipotriol and tacrolimus ointments. *Dermatology*. 2005; 211(4):351-5.

56. Wilsmann-Theis D, Hagemann T, Dederer H et al. Successful treatment of acrodermatitis continua suppurativa with topical tacrolimus 0.1% ointment. *Br J Dermatol.* 2004 Jun; 150(6):1194-7.
57. Nagao K, Ishiko A, Yokoyama T et al. A case of generalized pustular psoriasis treated with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1219.
58. Rodriguez Garcia F, Fagundo Gonzalez E, Cabrera-Paz R et al. Generalized pustular psoriasis successfully treated with topical tacrolimus. *Br J Dermatol.* 2005; 152(3):587-8.
59. Jegasothy BV, Ackerman CD, Todo S et al. Tacrolimus (FK 506) – A new therapeutic agent for severe recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol* 1992; 128:781-5.
60. Nikolaidis N, Abu-Elmagd K, Thomson AW, et al. Metabolic effects of FK 506 in patients with severe psoriasis: short-term follow-up of seven cases. *Transplant Proc* 1991; 23:3325-3327.
61. Lemster B, Rilo HR, Carroll PB et al. FK 506 inhibits cytokine gene and adhesion molecule expression in psoriatic skin lesions. *Ann NY Acad Sci* 1993; 696:250-6.
62. Thomson AW, Nalesnik MA, Rilo HR et al. ICAM-1 and E-selectin expression in lesional biopsies of psoriasis patients responding to systemic FK 506 therapy. *Autoimmunity* 1993; 15:215-23.
63. Thomson AW, Nalesnik M, Abu-Elmagd K, Starzl TE. Influence of FK 506 on T-lymphocytes, Langerhans' cells and the expression of cytokine receptors and adhesion molecules in psoriatic skin lesions: a preliminary study. *Transplant Proc* 1991; 23:3330-1.
64. Lemster BH, Carroll PB, Rilo HR et al. IL-8/IL-8 receptor expression in psoriasis and the response to systemic tacrolimus (FK 506) therapy. *Clin Exp Immunol.* 1995; 99(2):148-54.
65. Michel G, Auer H, Kemeny L, Bocking A, Ruzicka T. Antioncogene P53 and mitogenic cytokine interleukin-8 aberrantly expressed in psoriatic skin are inversely regulated by the antipsoriatic drug tacrolimus (FK 506). *Biochem Pharmacol.* 1996 17;51(10):1315-20.
66. Erdogan M, Wright JR Jr, McAlister VC. Liposomal tacrolimus lotion as a novel topical agent for treatment of immune-mediated skin disorders: experimental studies in a murine model. *Br J Dermatol.* 2002;146(6):964-7.
67. Carroll CL, Clarke J, Camacho F. Topical tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol* 2003; 141:43-6.

TEŞEKKÜR

Dermatoloji uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük emeği olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, devamlı yakın desteğini gördüğüm tezimin oluşmasında büyük emeği olan sayın hocam Prof. Dr. Şükran Tunalı'ya, her konuda bilgi ve desteklerini gördüğüm, deneyimlerini her zaman paylaşan sayın hocalarım Prof. Dr. Necdet Tokgöz ve Prof. Dr. Hayriye Sarıcaoğlu, Yrd. Doç. Dr. Kenan Aydoğan'a, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinin yanı sıra arkadaşlığını da benimle paylaşan, Yrd. Doç. Dr. Emel Bülbül Başkan, Uzm. Dr. Serap Köran Karadoğan ve Uzm. Dr. Semra Çıkman Toker'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tezime olan katkılarından dolayı Patoloji Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Şaduman Balaban Adım ve Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Naile Bolca ve Dr. Nurullah Doğan'a, istatistiksel hesaplamalarda yardımcı olan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda araştıma görevlisi arkadaşım Deniz Sığırlı'ya, Dermatoloji Anabilim Dalı Poliklinik ve Klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezimde kullandığımız % 0.1 takrolimus merhemi ve plasebo olarak kullandığımız bazın hazırlanmasında katkılarından dolayı Eczacıbaşı ilaç firmasına teşekkür ederim.

Ayrıca her zaman desteğini ve sevgisini hissettiğim değerli eşim Uzm. Dr. Emre Kaçar'a ve beni yetiştiren sevgili aileme, ışıltısı ile bana mutluluk ve güç veren kızım Elif Kaçar'a teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

03.07.1978 tarihinde Bursa'da doğdum. İlkokul öğrenimimi Bursa Dörtçelik İlkokulu'nda, ortaokul ve lise öğrenimimi Bursa Uluabatlı Hasan Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1995 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2001 yılında eğitimimi tamamladıktan sonra Kasım 2001'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Evliyim ve bir kızım var.