

PSÖRIASIS TEDAVİSİNİN DÜNÜ VE BUGÜNÜ

Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI (x)

ÖZET

Bu makalede, asrımızın başından bugüne kadar psöriasis tedavisinde kullanılan çeşitli metodlar gözden geçirilmektedir. Bu tedavilerin çoğu tesadüfen bulunmuştur ve maalesef çoğunlukla ciddi yan tesirleri vardır. Hastalığın patogenezi anladıkça daha yeni tedaviler ortaya çıkacaktır.

Psöriasisde kalıcı remisyon sağlayacak herhangi bir ilacımız henüz mevcut değildir. Bu yüzden kolay uygulanabilen ucuz ve en az yan tesirleri olan tedavi metodlarını kullanmalıyız.

GİRİŞ

Psöriasis, etyolojisi bilinmeyen kronik bir deri hastalığıdır. Eritemli ve skuamli hastalıklar grubuna girer. Hastalığın bilinmesi Hippokrata kadar uzanır. Bütün dünyada, hemen her yaşta ve normal popülasyonun yaklaşık % 1'inde görülür(1).

Etyolojisi bilinmeyen birçok hastalıkta olduğu gibi psöriasisde de hastalığı kökünden tedavi edebilecek bir metod bugüne kadar bulunamamıştır. Bununla beraber çok uzun zamandan beri bilinmesi ve sık görülmesinden dolayı sayılamayacak kadar çok tedavi metodu kullanılmıştır.

Bu yazıda psöriasisde bugüne kadar kullanılan tedavileri mümkün olduğunca kronolojik sıra dahilinde kısaca takdim edip, daha sonra tedavideki yeni gelişmeleri sunmaya çalışacağız.

BUGÜNE KADAR KULLANILAN TEDAVİLER

Bundan yaklaşık 200 sene evvel psöriasis tedavisinde şunlar kullanılıyordu: Civa, hafif bir müshil, badem yağı ve hafif bir antiflojistik. Ayrıca hastanın stimulanlardan sakınması da tavsiye ediliyordu (2).

(x) Mareşal Çakmak Askeri Hastanesi Cildiye Uzmanı

Asrımızın başında ise tedavide kullanılan en etkili ilaç oral olarak kullanılan arsenikdi. Lokal tedaviler: Skuamları kaldırmak için alkolde salisilik asit, sabun ve alkali banyolar; spesifik olarak ise, kömür katranı, naftol, timol, pryrogallik asit ve chrysarobin idi (2).

Chrysarobin (3-methyl dithranol) bugün kullanılan anthralinin öncü maddesidir. Aroroba ağacının kabuğundan elde edilir. Goa tozunun aktif bileşigidir. Bu toz tinea corporis tedavisinde oldukça etkili olarak kullanılmıştır. Yanlış teşhis edilmeden dolayı tinea corporis yerine psöriasiste kullanılmış ve etkili olduğu bulunmuştur. Yan etkileri eritem, yanma, kaşıntı, çevre deri ve boyanması olup bunu azaltmak için kloroform içinde kullanılmıştır.

Anthralin (1.8.9-dihydroxyanthracene, dithranol' fignolin) ilk defa 1916'da sentetik olarak sentez edildi ve Unna tarafından tedaviye sokuldu (3). Anthralini stabilize etmek için içine acid salisilique ilave edilmiştir. Bilinen sistemik bir yan etkisi yoktur. Bugün birçok merkezde özellikle Avrupada topik tedavinin esasını teşkil eder.

Anthralinle tedavi 1953'de-Ingram tarafından modifiye edildi (4). Bu metotta hasta katran banyosu aldıktan sonra ultraviole (UV)'ye maruz bırakılır. Daha sonra lezyonlara Lassar paste'ı içinde anthralin tatbik edilerek üzerleri kapatılır. Etkili bir yöntem olmasına rağmen hastanın hergün hastaneye gitmesi gibi bir zorluk çıkarır.

Son zamanlarda anthralinin kısa süreli temas tedavisinin bulunması Ingram tekniğinin sonu olmuştur (5) Bu metod' anthralinin-20 kat-daha konsantre şeklinin deriye birkaç dakika uygulanması ile epidermiste 24 saat boyunca tedavi için yeterli miktarda bulunabildiğinin gösterilmesiyle ortaya çıkmıştır.

1900'lü yıllarda başlayan bir diğer tedavi şekli X-ışınlarının kullanılmasıydı. Ancak karsinogen olmasından dolayı 50 yıl kadar kullanıldıktan sonra terkedilmiştir.

Güneş ışınlarının dermatolojik hastalıklarda faydalı olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Psöriasisin yazları kışlara nazaran daha iyi olduğu gözlenmiştir. UV'nin psöriasiste faydalı olduğu ilk deta 1923'de Alderson tarafından rapor edilmiştir (6).

Daha sonraki çalışmalarda UV ışınlarının etkisinin nasıl artırılacağı araştırıldı. 1925'te Goeckerman ham kömür katranının deriye önceden tatbikiyle daha sonra uygulanan UV ışınlarının etkisini artırdığını gösterdi(7). Bu metotta lezyonlara % 2-5 katran uygulanır, bu belirli bir süre kalır. UV tatbikinden önce iyice temizlenir. 3-6 haftada vakaların % 80'inde düzelme görülebilmektedir(8).

1950'li yıllarda tedaviye giren bir diğer ilaç grubu kortikosteroidler olmuştur. Bunlar lokal olarak kullanıldıklarında oldukça etkilidirler. Etkilerini epidermal

mitotik aktiviteyi inhibe etmek suretiyle gösterirler(9). Topikal steroidlerin etkilerini artırmak için oklüzyonla kullanılmaları yoluna gidilmiştir. Bu suretle deriye absorpsiyon yaklaşık 10 kat daha fazla olmaktadır. Ancak bu etki artışının yanında yan etkiler de artmaktadır. Striae, lokalize hipertrikoz, telenjektazi ve atrofi görülen başlıca yan etkilerdir(10). Son yıllarda daha güçlü topik steroidler bulunmuştur. Ancak bunların da uzun süreli kullanılmalarında lokal yan tesirleri yanında taşıfilaksi gelişmektedir(11). Yapılan son çalışmalarda lokal steroidin taşıyıcı bazının yapısı değiştirilerek daha etkili olması ve ilacın daha az süreyle verilmesi yoluna gidilmiştir(12). Mamafih bu da sınırlı ve selektif vakalara uygulanabilir. Steroidlerin sistemik olarak kullanılması bugün için tavsiye edilmemektedir. Çünkü steroidin kesilmesi ile hastalıkta daha şiddetli bir alevlenme meydana gelmekte bazen akut püstüler psöriasis gelişmektedir (13).

1951'de aminopterinle tedavi edilen romatoid artritli hastaların birindeki psöriasisin düzelmesinin görülmesiyle tedaviye yeni bir ilaç girdi. Daha sonra aminopterinin daha stabil ve daha az toksik bir analogu amethopterine (methotrexate) bulundu ve tedavide kullanılmaya başlandı (14). Methotrexate (MTX) DNA sentezini dihydrofolate reductase'ın kompetitif inhibisyonu ile inhibe eder (15). Ayrıca PMNL kemotaksisini de inhibe ettiği gösterilmiştir(16). MTX oral veya parenteral olarak 0.2-0.4 mg/kg haftalık dozlarda kullanılır. Oral doz 12 saat ara ile 3 seferde verilir. Parenteral doz ise tek seferde verilebilir.

Methotrexate'ın en önemlileri hepatotoksisite, nefrotoksisite ve kemik iliği depresyonu gibi çok ciddi yan tesirleri vardır (18). Bu sebeple MTX ancak kronik eritrodermik ve jeneralize püstüler psöriasis vakalarında kullanılmalı, alalede psöriasislilere verilmemelidir.

Methotrexate'ın tedavide etkili olduğunun görülmesiyle diğer antimitotik ilaçlar da tedavide denenmiştir. 1970'de hydroxyurea (19), ve 1980'de azoxane (20) tedaviye sokulmuşlardır. Ama bu ilaçlar MTX kadar etkili değildir ve özellikle kemik iliğine toksisiteyi daha fazladır. Bu yüzden nadir olarak kullanılmışlardır.

Son yıllarda sitostatik ilaçların lokal formlarının geliştirilmesine çalışılmaktadır. Bunlardan (5-fluorouracil) cream % 5 konsantrasyonda oklüzyonla uygulandığında etkili bulunmuştur (21). Nitrojen mustard (mechlorethamine) ise lokal olarak diğer tedavi yöntemleriyle kombine şekilde kullanılmıştır (22).

Psöralenler tabii bitki ekstraktları olup güçlü fotosensitizerlerdir ve UV ile birlikte vitiligo tedavisinde eskiden beri kullanılmaktadırlar. Bunlardan en sık kullanılanı 8-MOP (8 methoxypsoralen) olup, uzun dalga boylu UV (UVA) ile birlikte psöriasisde ilk defa 1974'de kullanılmış ve etkili olduğu gösterilmiştir (23). Kısaca PUVA da denilen bu tedavide hasta 8-MOP veya trimethoxypsoralen'i 0.6-0.8 mg/kg dozunda oral olarak alır ve 2 saat sonra UVA tatbik edilir.

UVA'nın başlangıç dozu deri tipine bağlı olmakla beraber, ortalama 1 J/cm²'dir. Bu doz giderek artırılır. Haftada 2-3 uygulama yapılır Ortalama 9 haftada lezyonlar düzelir (24). Etkili bir yöntem olmasına rağmen' uygulanması için uzman bir ekip ve yeterli cihaz bulunması gerekir. Pahalı bir metoddur ve ancak belirli merkezlerde uygulanabilmektedir. Ayrıca PUVA uygulanan kişilerde squamous cell carcinoma riskinin artmış olduğu iddia edilmiştir (25).

Vitamin A'nın epitelyal farklılaşma üzerindeki etkileri uzun süreden beri bilinmektedir. Psöriasisde kullanılmış ancak terapötik etki sağlayacak dozda çok ciddi yan etkiler çıkmıştır. Bununla beraber son 20 senede sentetik vitamin A asidi deriveleri yani "retinoid"lerin bulunmasıyla tedavide yeni bir çığır açılmıştır. Bu gruptan Etretinate (Ro 10-9359) 0.5-1 mg/kg dozda kullanılmış' özellikle eritrodermik ve püstüler psöriasisde etkili bulunmuştur (26). Kronik plak tip psöriasisde dah az etkilidir. Etretinatın yan tesirleri-doza bağlı olarak ortaya çıkar. Lipofiliktir ve yağ dokusunda birikir. Yarılanma ömrü ortalama 80-100 gündür. Hayvan deneylerinde teratojenik olduğu gösterildiğinden ilacın bırakılmasından sonra asgari 1 sene müddetle hamile kalınmaması gerekir (27). Etretinate uzun süreli kullanıldığında-ekstraosseous kalsifikasyona ve erken epifizyel kapanmaya sebep olur (28). Hepatotoksitesi oldukça düşüktür (29).

Etretin (Acitretin-Ro 10-170) yeni bulunan bir retinoiddir. Yarılanma ömrü çok daha kısadır (2 gün). Vücuttan hızlı atılır. Tedavide etretinate ile eşit değerdedir (30,31). Yan etkileri ise aynıdır. (32)

Son yıllarda tedavide yeni bir yaklaşım şekli de bu anti Psöriatik ajanların kombine şekilde kullanılmasıdır. Bütün kombinasyonlar bu ajanlarla tek başına tedavilerden daha etkili bulunmuştur. Başlıca kombinasyonlar: PUVA+etretinate (33), PUVA+methotrexate (34), PUVA+topik kortikosteroid (35), methotrexate+etretinate (36), anthralin+topik steroid (37) dir.

DENEME SAFHASINDA OLAN TEDAVİLER

Organ transplantasyonlarında ve bazı otoimmün hastalıklarda başarı ile kullanılan Cyclosporin'in psöriasisde etkili olduğu ilk defa 1979.da bildirildi(38) Romatoid artritte kullanılan ilacın antipsöriatik etkisi o zamanlar pek dikkate alınmadı. T helper lenfositlerin psöriasis patogenezinde önemli bir role sahip oldukları tespit edilince cyclosporin'in immunosupressif etkisinden faydalanılabileceği düşünüldü. Gerçekten yapılan çalışmalarda hayli etkili olarak bulunmuştur (39). Başlıca yan etkisi nefrotoksisite olduğundan kullanımı sınırlıdır. Bu yüzden ilacın kısa süreli ve düşük doz kullanılmasına çalışılmaktadır (40).

Non-steroid antienflamatuvar bir ilaç olan benoxaprofen spesifik bir lipoxigenase-5 enzimi inhibitörüdür. LTB₄ sentezini engelleyerek psöriasisde faydalı olduğu gösterilmiştir(41). Diğer bir non-steroid antienflama uar ibuprofenle yapılan

çalışmalarda ise psöriasisin alevlendiği gözlenmiştir(42). Ancak benoxaprofen'in ciddi renal yan tesirleri kullanımını engellemektedir.

Osteoporozu için Vit D₃ alan bir hastadaki psöriasisin düzeldiğinin gözlenmesi ile tedavide Vit D₃ (1.25 dihydroxyvitamin D₃) denenmeye başlamıştır. Vit D₃'ün kültürdeki keratinositlerin proliferasyonunu inhibe ettiği ve terminal olarak farklılaşmalarını temin ettiği deneysel olarak gösterilmiştir (43). Vit D₃'ün özellikle topik olarak kullanıldığında faydalı olduğu tespit edilmiştir (44,45,46.)

Psöriasis tedavisinde en son kullanılan ajanlardan birisi de balık yağı (1.8 eicosapentaenoic acid'dir. Balık yağının periferik PMNL'lerdeki LTB₄ sentezini inhibe ettiği invitro olarak gösterilmiştir (47). Tedavideki etkinliği hakkında çeşitli raporlar vardır. Bazı araştırmacılar plak tip psöriasisinde (48), bazıları ise sadece pustüler psöriasisinde (49) etkili bulurken, tamamen etkisiz bulanlar da vardır (50).

Psöriasisde arasıdonik asit metabolizmasının sikloksijenaz yolu inhibe edilmekte, dolayısıyla PGE2 seviyesi azalmaktadır. Topik olarak PGE2 uygulamasının psöriasisde iyileşme sağladığı bildirilmiştir (51).

Capsaicin (trans-8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide) kütanöz vazodilatasyon inhibitörü olup topik uygulandığında faydalı olduğu iddia edilmiştir(52)i Ancak bu son ikitopik preparatın etkilerini kesin olarak ortaya koymak için yeterli çalışma mevcut değildir.

Sonuç

Geriye doğru baktığımızda, asrımızın başından buyana kullanılan eski ve yeni bütün antipsöriatik ajanların az veya çok yan tesirlerinin olduğunu görmekteyiz. Kalıcı bir remisyona sağlayacak bir ilaç henüz mevcut değildir. Bu yüzden psöriasis tedavisinde kullanılacak ilacı seçerken maliyeti en düşük, uygulaması en kolay ve en az yan tesiri olanı seçmeliyiz.

Summary

Yesterday and today of the treatment of psoriasis

In this article, a variety of treatment methods for psoriasis from the beginning of this century until today are reviewed. A majority of these treatments have been found by coincidences and unfortunately they commonly have serious side effects.

Newer therapies will emerge as a result of an improved understanding of the pathogenesis of this disease.

Since we have yet no drugs or other modalities that induce a permanent remission, among those that are available the easily applicable and inexpensive ones, and those with minimal side effects should be selected.

KAYNAKLAR

- 1- Christophers E, Krueger GG: Psoriasis. in *Dermatology in general medicine*. Ed. Fitzpatrick TB. Third Edition. Mc Graw-Hill Book Company. New York. 1987, 461
- 2- Fry L: Psoriasis. *Br J Dermatol*, 119: 445-461, 1988.
- 3- Baker H: Psoriasis. in *Textbook of Dermatology*. Ed. Rook. A. Fourth Edition. Blackwell Scientific Publications. London. 1986, 1494.
- 4- Ingram JT: The approach to psoriasis. *Br Med J*. 2: 591-594, 1953.
- 5- Runne, U, Kunze J: Short-duration therapy with dithranol for psoriasis: a new out-patient regimen. *Br J Dermatol*. 106: 135, 1982.
- 6- Alderson HE: Heliotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 8: 79-80, 1923.
- 7- Goeckerman WH: Treatment of psoriasis. *Northwest Med*. 24: 229, 1925.
- 8- Perry CW et al: The Goeckerman treatment of psoriasis. *Arch Dermatol*. 98: 178, 1969.
- 9- Fisher LB, Maibach HI: The effect of corticosteroids on human epidermal mitotic activity. *Arch Dermatol*. 103: 39-44, 1971.
- 10- Stevenovic DU: Corticosteroid-induced atrophy of the skin with telangiectasia. *Br J Dermatol*. 87: 548-566, 1972.
- 11- Sing G, Singh PK: Tachyphylaxis to topical steroid measured by histamine-induced wheal suppression. *Int J Dermatol*. 25: 324- 326, 1986.
- 12- Katz HI, et Al: Betamethasone dipropionate in optimized vehicle. *Arch Dermatol*. 123: 1308-1311, 1987.
- 13- Baker H, Ryan RJ: Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol*. 80: 771, 1968.
- 14- Edmundson WF, Guy WB: Treatment of psoriasis with folic acid antagonists. *Arch Dermatol*. 78: 200-203, 1958.
- 15- Domonkos AN, Arnold HL, Odom RB: *Andrews' Diseases of The Skin*. Seventh Edition. Igaku-Shoin Saunders. Tokyo. 1982, 232.
- 16- Walsdorfer W et al: Methotrexate inhibits polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in psoriasis *Br J Dermatol*. 108: 451, 1983,
- 17- Weinstein GD, Frost P: Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol*. 103: 33-38, 1971.
- 18- Zachariac et al: Methotrexate induced liver cirrhosis. *Br J Dermatol*. 102: 407, 1980.

- 19- Leavell UW, Yarbrow JW: Hydroxyurea. A new treatment for psoriasis. *Arch Dermatol.* 102: 144-150, 1970.
- 20- Atherton DJ, Wells RS, Laurent MR, Williams YF: Razoxane (ICRF 159) in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 102: 307-317, 1980.
- 21- Pearlman DL, Youngberg B, Engelhard L: Weekly pulse dosing schedule of fluorouracil: A new topical therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 15/6: 1247-1252, 1986.
- 22- Mauduit G, Salle G, Schott AM, Thivolet J: Treatment of patients with psoriasis by PUVA therapy and mechlorethamine. *Br J Dermatol.* 115/31: 82-85, 1986.
- 23- Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tannenbaum L, Pathak MA: Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and long wave ultraviolet light. *N Engl J Med.* 291: 1207-1211, 1974.
- 24- Wolff K, Hönigsmann H: Clinical aspects of photochemotherapy, *Pharmac Ther.* 12: 381-418, 1981.
- 25- Stern RS et al: Cutaneous squamous-cell carcinoma in patients treated with PUVA. *N Engl J Med.* 310: 1156, 1984.
- 26- Lowe NJ, Roenigk H, Voorhees JJ: Etretinate: Appropriate use in severe psoriasis. *Arch Dermatol.* 124: 527-528, 1988.
- 27- Rollman O et al: Retinoid concentrations in skin, serum and adipose tissue of patients treated with etretinate. *Br J Dermatol.* 109: 349, 1983.
- 28- Di Giovanna JJ, Gerber LN, Helfgott RK et al: Ligamentous calcification and bone spurring after chronic etretinate therapy. *J Invest Dermatol.* 86: 471, 1986.
- 29- Roenigk HH et al: Serial liver biopsies in psoriatic patients receiving long-term etretinate. *Br J Dermatol.* 112: 69-76, 1985.
- 30- Kingston TP, Matt LH, Lowe NJ: Etretin therapy for severe psoriasis. *Arch Dermatol.* 123: 556-558, 1987.
- 31- Lasson A, Geiger JM, Nyblom M et al: Treatment of severe psoriasis with etretin. *Br J Dermatol.* 117: 333-341, 1987.
- 32- Bruckner-Tuderman L, Sigg C, Geiger JM, Gilazdi S: Acitretin in the symptomatic therapy for severe recessive X-linked ichthyosis. *Arch Dermatol.* 124: 529-532, 1988.
- 33- Thiromoorthy T, Tham SN, Tan YC: Combination therapy of oral methoxypsoralen phototherapy (PUVA) and an aromatic retinoid (etretinate, tigason) in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 13/2: 132-136, 1986.

- 34- Morison WL et al: Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 16: 46, 1982.
- 35- Schmoll M et al: Evaluation of PUVA, topical corticosteroids and the combination of both in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 99: 693, 1978.
- 36- Tuyp E, Mackie RM: Combination therapy for psoriasis with methotrexate and etretinate *J Am Acad Dermatol.* 14/1: 70-73, 1986.
- 37- Lidbrink P, Johannesson A, Hammer H: Psoriasis treatment: Faster clearance when UVB- dithranol combined with topical clobetasol propionate. *Dermatologica.* 172/3: 164-168, 1986.
- 38- Meuller W, Hermann B: Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med.* 301: 555, 1979.
- 39- Griffiths CEM, Powles AV, Lonard JN et al: Clearance of psoriasis with low dose cyclosporin. *Br Med J.* 293: 7321-732, 1986.
- 40- Van Joost-TH, Heule F, Stolz E, Beuhers R: Short-term use of cyclosporin A in severe psoriasis. *Br J-Dermatol.* 114/5: 615-620, 1986.
- 41-Kragballe K, Herlin T: Benoxaprofen improves psoriasis. *Arch Dermatol.* 119: 548, 1983.
- 42- Ben Chetrit E, Rubinow A: Exacerbation of psoriasis by ibuprofen. *Cutis.* 38/1: 48, 1986.
- 43- Holick MF et al: Skin as the site of Vitamin D synthesis and target tissue for 1,25-dihydroxyvitamin D₃: use of calcitriol for treatment of psoriasis. *Arch Dermatol.* 123/ 1677-1683 1987.
- 44- Morimoto S, Yoshikawa K, Kozuka T et al: An open study of vitamin D₃ treatment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 115/4: 421-429, 1986.
- 45- Kragballe K, Beck HI, Sogaard H: Improvement of psoriasis by a Otopical vitamin D₃ analogue (MC 903) in a double-blind study. *Br J Dermatol.* 119/2: 223-230, 1988.
- 46- Morimoto S, Yoshikawa K: Psoriasis and vitamin D₃. *Arch Dermatol.* 125: 231-234, 1989.
- 47- Maurice PDL, Allen BR, Barkley ASJ et al: The effects of dietary supplementation with fish oil in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 117/5: 599-606, 1987.
- 48- Bittiner SB, Tucker WFG, Cartwright I, Bleehen SS: A double-blind randomized, placebo-controlled trial of fish oil in psoriasis. *Lancet.* 1/8582: 378-380, 1988.

- 49- Kettler AH, Baughn RE, Orengo IF et al: The effect of dietary fish oil supplementation on psoriasis. Improvement a patient with pustular psoriasis. *Am Acad Dermatol*. 18/6: 1267-1273, 1988.
- 50- Bjornboe A et al: Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on clinical manifestations of psoriasis. *Br J Dermatol*. 118/1: 77-83, 1988.
- 51- Reny W, Sigl I, Leipold B: Prostaglandin E2 gel improvement of psoriatic lesions. In *J Dermatol*. 25/4: 266-268, 1986.
- 52- Bernstein JE, Parish LC, Rapaport M et al: Effects of topically applied capsaicin on moderate and severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 15/3, 504-507, 1986.