

D, Tucci A, Vino A, Doglioni C, Berti E, Dolcetti R. Prevalence of Borrelia burgdorferi infection in a series of 98 primary cutaneous lymphomas. Oncologist 2011; 16: 1582- 1588.

8. Thomas V, Dobson R, Mennel R. Primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type. Proc Bayl Univ Med Cent 2011; 24: 350- 353.

9. Plaza JA, Kacerovska D, Stockman DL, Buonaccorsi JN, Baillargeon P, Suster S, Kazakov DV. The histomorphologic spectrum of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma: a study of 79 cases. Am J Dermatopathol 2011; 33: 649- 655.

10. Brouillard C, Granel-Brocard F, Montagne K, Bastien C, Barbaud A, Schmutz JL. An atypical presentation of primary cutaneous diffuse B-cell lymphoma, leg type. Ann Dermatol Venereol 2011; 138: 601- 604.

11. Khan JA, Usman F, Abbasi S, Shoab SS. Diffuse large B-cell lymphoma presenting as a chronic leg ulcer: the importance of repeat tissue biopsy. Ann R Coll Surg Engl 2011; 93: 9-10.

12. Wang L, Li C, Gao T. Cutaneous intravascular anaplastic large cell lymphoma. J Cutan Pathol 2011; 38: 221- 226.

13. Park JH, Lee DY, Ko YH. Intravascular large B-cell lymphoma of the cutaneous variant in Korea. J Dermatol 2011; 38: 160- 163.

14. Kameoka Y, Takahashi N, Komatsuda A, Tagawa H, Hamai K, Hirokawa M, Wakui H, Ichinohasama R, Sawada K. Kidney-limited intravascular large B cell lymphoma: a distinct variant of IVLBCL. Int J Hematol 2009; 89: 533- 537.

15. Kong YY, Dai B, Sheng WQ, Yang WT, Wang CF, Kong JC, Shi DR. Intravascular large B-cell lymphoma with cutaneous manifestations: a clinicopathologic, immunophenotypic and molecular study of three cases. J Cutan Pathol 2009; 36: 865- 870.

16. Feldmann R, Schierl M, Sittenthaler M, Jahn R, Wogritsch C, Cerroni L, Steiner A, Breier F. Intravascular large B-cell lymphoma of the skin: typical clinical manifestations and a favourable response to rituximab-containing therapy. Dermatology 2009; 219: 344- 346.

17. Wahie S, Dayala S, Husain A, Summerfield G, Hervey V, Langtry JA. Cutaneous features of intravascular lymphoma. Clin Exp Dermatol 2011; 36: 288- 291.

Psoriasis: Klinik Tiplere Göre Tedavi Yaklaşımı

Uzm. Dr. Zekayi KUTLUBAY*, Dr. Özge KARAKUŞ*, Doç. Dr. Burhan ENGİN*, Prof. Dr. Server SERDAROĞLU*

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Psoriasis: Klinik Tiplere Göre Tedavi Yaklaşımı

Psoriasis, keskin sınırlı eritemli-skuamli plaklarla karakterize, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Klinik tipler; plak psoriasis, guttat psoriasis, invers psoriasis, eritrodermik psoriasis ve püstüler psoriasisdir. Tedavi seçenekleri klinik tipe, hastalığın şiddetine, süresine, önceki tedaviler ve yanıtına göre değişebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, psoriasis klinik tipleri, psoriasis tedavisi

ABSTRACT

Psoriasis: Treatment Options According to Clinical Types

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease with well-demarcated, raised, red plaque with a white scaly surface. Clinical types; plaque psoriasis, guttat psoriasis, inverse psoriasis, erythrodermic psoriasis and putular psoriasis. Treatment changes due to clinical type, the severity of disease, prior treatments and response.

Key Words: Psoriasis, clinical types of psoriasis, treatment of psoriasis

Psoriasis, keskin sınırlı eritemli-skuamli plaklarla karakterize, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Normal popülasyonda ortalama %1-3 oranında görülmektedir. Hastalığın yaşam boyu sürmesi, kesin tedavisinin olmaması yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve hastalar uzun süre ilaç kullanmak zorunda olduklarından tedaviye uyumları da azalabilmektedir. Bu nedenle psoriasis hastasının tedavi ve takibi çok önemlidir (1,2). Klinik tipler; plak psoriasis, guttat psoriasis, invers psoriasis, eritrodermik psoriasis ve püstüler psoriasisdir.

Tedavi seçenekleri klinik tipe, hastalığın şiddetine, süresine, önceki tedaviler ve yanıtına göre değişebilmektedir. Lezyonların lokalizasyonu, tipi, yaygınlığı şiddeti önemlidir. Bunun yanında hastanın kişisel özellikleri, aile öyküsü, tetikleyici faktörlerin varlığı, eşlik eden hastalıklar, eklem tutulumu, hastanın psiko-sosyal durumu, beklentileri büyük önem taşımaktadır.

Hastaya uygulanacak tedaviyi belirlemede en önemli kriter hastalığın şiddetidir. Psoriasis şiddetini belirlemede kullanılacak en basit yöntem "Vücut Yüzey Alanı"dır. Bu kritere göre %3'lük bir tutulum varsa hastalık hafif, %3-10'luk tutulum orta, %10 ve daha fazla tutulum şiddetli olarak kabul edilir. Şiddetin belirlenmesinde hastanın günlük yaşamındaki olumsuzluklar, iş göremezlik, anatomik lokalizasyon da dikkate alınması gerektiğinden Vücut Yüzey Alanı oranı her zaman yeterli olamayabilir. Koo-Menter Psoriasis Ölçeği sistemik tedaviye gereksinimi belirlemede yardımcı olabilir. Şiddet belirlenmesinde PASI'dan da yararlanabiliriz. Tedaviye yanıtı değerlendirmede de PASI-75 etkinlik ölçütü olarak kullanılabilir (2,3,4,5).

Psoriasis Vulgaris, Plak Tip Psoriasis

Hastalığın sık görülen ve tipik belirtiler ile ortaya çıkan formudur. Parlak eritemli, keskin sınırlı, üzeri sedef rengi beyaz kolayca dökülen skuamli plaklar ile karakterizedir. Lezyonların büyüklükleri ve şekilleri farklılık gösterir. Tipik yerleşim yerleri

saçlı deri, sakral bölge, diz ve dirseklerdir, ancak vücudun diğer alanlarında da lezyonlar görülebilir.

Yerel Tedavi

Çoğu olguda yerel tedavi yeterli olmaktadır. Kozmetik olarak hastalar rahatsız olduğundan, sürmesi vakit aldığından hastaların tedaviye uyumsuzluğu %40 oranındadır. Farklı etki mekanizmalarına sahip birçok ilaç yerel tedavide kullanılmaktadır (3,6).

Kortikosteroidler: Psoriasis tedavisinde kortikosteroidlerin anti-inflamatuvar, antiproliferatif ve immunsupresif özelliklerinden faydalanılmaktadır. Bu özellikleri sayesinde lezyonlarda eritem, skuam ve eşlik eden kaşıntının azalmasını sağlarlar. Etkin kortikosteroidler genellikle sınıf 1 grupta yer alan klobetazol propiyonat, halobetazol propiyonat ve betametazon dipropiyonat gibi süper potent kortikosteroidlerdir. Güçlü kortikosteroidler 2 haftadan uzun süre kullanılmamalı ve miktar haftada 50 gr'ı aşmamalıdır. Hipotalamik-hipofiz aksın baskılanması çocuklarda daha kolay meydana gelebileceğinden daha dikkatli kullanılmaları gerekmektedir. Ayrıca sürekli kullanımları da taşiflaksiye yol açabilmektedir.

Kalın skuamli lezyonlarda pomad formlarını tercih etmek, keratolitik bir ajanla kombine etmek ve oklüzyonlu uygulamak etkinliği artırabilmektedir. Olası yan etkileri; deri atrofsi, telenjektazi ve stria oluşumu, steroid aknesi, hipertrikoz, tedavi kesilmesi sonrası hızlı nüks veya püstüler forma dönüş sayılabilir (3,7).

Antralin: Serbest radikaller oluşturarak gösterdiği antipso-riatik ve antimitotik etkinin DNA sentezi inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Kısa süreli temas şeklinde tedavi tercih edilmektedir. Tedavi sonrası lezyon yerinde lökoderma ve çevresinde antralinle bağlı kahverengi bir boyanma ortaya çıkar

ve birkaç hafta içinde kaybolur. Yüz, genital bölge ve kıvrım bölgelerine iritasyon riski nedeniyle uygulanmamalıdır. Stabil olmayan psoriasis ve püstüler psoriasisde kullanılmamalı, daha çok plak tip psoriasisde tercih edilmelidir.

Katran: Kömür katranı antiinflamatuvar, antibakteriyel, anti-pruritik ve antimitotik etkileri ile psoriasis tedavisinde kullanılır. Katran kalın skuamli plaklara etkisi yanında %5-10'luk şampuanlar şeklinde saçlı deri psoriasisinde de kullanılabilir. Katranın plak ve guttat psoriasis tedavisinde UVB ile birlikte kullanımı Goeckerman yöntemi olarak bilinmektedir.

Keratolitik ajanlar: Yerel ajanların penetrasyonunu arttırmak amacıyla kalın skuamli plaklara keratolitik ajanlar uygulanmaktadır. Yerel salisilik asit %3-10'luk konsantrasyonlarda psoriasis tedavisinde kullanılabilir. Palmoplantar bölgede daha yüksek konsantrasyonlarda (%15) kullanılabilir. Üre diğer keratolitiklerden biridir. Bir çalışmada keratolizinin yanı sıra epidermal hiperproliferasyonu azalttığı, keratinosit diferansiyasyonunu arttırdığı da gösterilmiştir. %2, %4, %10, %20 ve %40 oranında üre içeren preparatlar mevcuttur. Glikolik asidin de keratolitik etkisi vardır. Düşük konsantrasyonlarda (%3-5) alfa-hidroksi asit içeren solüsyonlar ve şampuanlar saçlı deri psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır (3,7,8).

Vitamin D analogları: Kalsipotriol ülkemizde bulunan tek analogdur. Psoriasisdeki etki mekanizması; epidermal keratinositlerin proliferasyonunu azaltır, terminal diferansiyasyonu artırır ve muhtemelen IL-2 üretiminin inhibe edilmesi yoluyla T lenfositlerin baskılanmasına yol açmaktadır. Haftalık dozu 120 gr'ı geçmemelidir (1,9).

Tazaroten: Psoriasisın yerel tedavisinde endike ilk reseptör-selektif retinoiddir. Hafif ve orta şiddette plak psoriasis tedavisi için uygun bir ajandır. Aktif metaboliti olan tazarotenik asite metabolize olur ve retinoik asit reseptörlerine bağlanır. Anti-inflamatuvar ve keratinosit farklılaşmasını ve proliferasyonunu düzenleyici etkisi vardır. Skuam azaltıcı etkisi daha belirginken eritem azaltıcı etkisi daha azdır. %0.05'lik ve %0.1'lik jel ve krem formları vardır. Tedavi kesildikten sonra kortikosteroidlere göre nüks oranı daha düşüktür (3,7).

Yerel kalsinörin inhibitörleri: Yerel takrolimus ve pimekrolimus aktive T hücrelerinde sitokin transkripsiyon faktörünün aktivasyonunu inhibe ederek IL-2, 4, 5, 13, GM-CSF, IFN-gama ve TNF-alfa üretimini azaltır. Kollajen sentesi üzerine etkisi yoktur o yüzden deride atrofi görülmez. Plak psoriasisde penetrasyonun yetersiz olmasına bağlı olarak tedavide çok etkili bulunmamıştır. İnvers psoriasisde etkili bulunmuştur. Günde 2 kez sürülmesi önerilmektedir (2,3).

Fototerapi

UVA (320-400 nm) ve UVB (290-320 nm) psoriasis tedavisinde kullanılan ultraviyole ışınlarıdır. Güneş ile oluşan eritem reaksi-

yonu, yanık ve pigmentasyondan ultraviyole B sorumludur. Kısa dalga boyolu olması nedeniyle ultraviyole A'ya oranla 1000 kat fazla enerjilidir ancak stratum korneumda durdurulduğu için deride ultraviyole A kadar derine penetre olamamaktadır. Ultraviyole A ultraviyolenin en uzun, bu nedenle biyolojik olarak en etkisiz dalga boylarını içerir ancak güneşle oluşan eritem yanıtında kısmen de olsa rol alır. Daha derine penetre olduğu için tedavisel açıdan zayıf etkilidir. Etkinliği arttırmak için psoralenle birlikte kullanılması fotokemoterapi olarak adlandırılır. Metoksalen (8-MOP), 5-Metoksipsoralen ve yerel trimetilpsoralen en sık kullanılan psoralenlerdir.

Stabil psoriasis formlarında yerel tedavinin yetersiz olduğu durumlarda sistemik tedavi öncesinde kullanılması gerekir.

Dar band UVB: 311-313 nm'lik alan dar band UVB olarak adlandırılır, psoriasis tedavisinde en etkili spektrum olarak kabul edilmektedir. DNA sentezini inhibe ederek epidermal keratinosit hiperproliferasyonunu önler, T hücrelerinin apoptozunu ve immunsupresyon yapan sitokinlerin salgılanmasını uyarır. Tedaviye minimal eritem dozunun %50-70'i ile başlanması, haftada 3 gün tedavi verilmesi ve toleransa göre %20 doz artırımları önerilir. Tedavi süresi sıklıkla 6-8 haftadır.

Yerel tedaviyle kontrol altına alınamayan ve çok şiddetli olmayan hastalıkta en rahat tolere edilebilen etkili yöntemdir. Kalın, ekstremiteler yerleşimli plaklarda yetersiz kalmaktadır. Kronik plak veya guttat psoriasis olan hastalarda etkili bulunmuştur. Gebelerde de kullanılabilmesi diğer bir avantajıdır.

PUVA: DNA sentezini ve mitotik aktiviteyi inhibe ederek keratinosit proliferasyonunu azaltır, antijen sunucu hücre fonksiyonlarını baskılar. Ayrıca T lenfositler, lökositler ve çeşitli sitokinler aracılığıyla antiinflamatuvar etki gösterir. Oral yolla 8-MOP 0.6-0.8 mg/kg alımında 1-3 saat sonra UVA uygulaması yapılır.

PUVA yerel tedaviden sistemik tedavilere geçerken en sık kullanılan yöntemdir. Kronik plak tip psoriasisde özellikle ekstremiteler yerleşimli, kalın plaklarda UVB'den daha etkilidir. Gebelik ve çocukluk çağında kullanılmaz. Karsinogenez nedeniyle 200 seans aşılmamalıdır (3,10).

Sistemik Tedavi

Asitretin: Keratinosit proliferasyonunu düzenlemesi, antiinflamatuvar etki ve apoptozisi indükleyici etkileri ile psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Plak, püstüler, palmoplantar, guttat ve eritrodermik psoriasis tedavisinde endikedir. Özellikle püstüler psoriasis etkili olduğu klinik tiptir. Yaygın püstüler psoriasisde monoterapi şeklinde 25-50 mg/gün başlanabilir. Etkisi ve yan etkileri doz bağımlı olduğu için 0.3-0.5 mg/kg dozla tedaviye başlanıp, yanıtı olmadığı için 1-1.5 mg/kg'a kadar çıkılabilir. Fototerapi ile kombine edildiğinde kalın, dirençli plak lezyonları olan hastalarda daha hızlı yanıt alınmaktadır. Özellikle kalın skuamli plakların incelmesinde ve böylelikle hem ye-

rel ajanlardan hem de ultraviyolede yararlanımının artması için etkili ajandır.

Yan etkileri; deride kuruluk, karaciğer toksisitesi, kas ağrıları, hiperkolesterolemi, hiperostoz, saç dökülmesi ve en önemlisi teratojenitedir. Diğer ajanlara üstünlüğü immunsupresyon yapmaması, her yaş grubunda kullanılabilmesi, toplam doz sınırının olmaması olarak sayılabilir.

Tedavi sırasında ilk 6 ay her ay, sonra 2 ayda bir karaciğer fonksiyon testleri ve kan lipidlerine bakılmalıdır. Tüm hastaların %33'ünde karaciğer fonksiyon testleri yükselir ancak bu nedenle ilacın kesilmesi yalnızca %4'ünde gerekir. Lipidemi lipid düşürücülerle rahatlıkla kontrol altına alınabilir. Saç dökülmesi özellikle uzun süreli kullanımda görülür. Hastaya ilaç kesildikten birkaç ay sonra düzeleceği anlatılmalıdır (4,11).

Re-PUVA: Tek başına PUVA ile karşılaştırıldığında bir çalışmada tedavide kümülatif dozun %42 oranında az, seans sayısının ortalama 6 seans daha az olduğu ve Re-PUVA grubunda iyileşmenin daha çabuk olduğu, tam iyileşme oranının da daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (12).

Metotreksat: Bir folik asit türevidir. Dihidrofolat redüktaza bağlanarak DNA sentezini 5 fazında durdurur. Bu şekilde keratinosit proliferasyonunu inhibe etmesinin yanında antiinflamatuvar ve immünmodülatuar etkileri de vardır.

Hastalığın kronik plak, lokalize ve generalize püstüler, eritrodermik ve artropatik formlarının tümünde etkili bir ajandır. Başlangıç dozu 5-15 mg/haftadır. Klinik yanıt ve toleransa göre 2.5 mg'lık dozlar halinde artırılarak en fazla 25-50 mg/haftaya çıkılabilir. Klinik iyileşme sağlandıktan sonra doz 4 haftalık aralarla 2.5 mg azaltılır. %80'e varan oranlarda yanıt alınır. Eritrodermik veya yaygın püstüler psoriasisli hastalarda plak psoriasislilerden daha iyi yanıt alındığı gözlenmektedir.

En önemli ve kullanımı kısıtlayan yan etkisi hepatotoksitesidir. Kemik iliği supresyonu, halsizlik, alopesi, infeksiyon, renal hasar, pulmoner fibrozis yan etkileri arasında görülebilmektedir. Psoriasis tedavisinde kullanılan dozlarda bunların birçoğuna rastlamayız, sıklıkla bulantı, kusma gibi gastrointestinal yakınmalar karşımıza çıkmaktadır. Oral tedavi sırasında daha sık görülmektedir. Oral tedaviden i.m. veya s.c. uygulamaya geçildiğinde gastrointestinal intoleransta da azalma görülür. Metotreksat tedavisine folik asit eklenmesi karaciğer, kemik iliği ve gastrointestinal trakt üzerine toksisiteyi azaltarak yan etkileri azaltmaktadır. Bazı çalışmalarda ilacın etkisini de azalttığı belirtilmiştir.

Tedaviye başlarken tüm hastalardan hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit B ve C markerları, üre, kreatinin, akciğer grafisi, tam idrar tahlili istenmeli ve belli aralıklarla tekrarlanmalıdır. İlacın takibinde 0, 1, 2 ve 4. haftalarda hemogram; 0, 2. haftalarda ve sonrasında sorun olmadığı sürece 4-8 haftada bir karaciğer fonksiyon testleri takibi yapılmalıdır.

Genel olarak 1.5 gr total metotreksat kullanımından sonra tedaviye devam edilmek istenirse karaciğer biyopsisi önerilmektedir. Gebelik ve çocuk sahibi olmak isteyenlere (kadın ve erkek) ilacı kestikten en az 3 ay sonra izin verilir (1,3,13,14).

Siklosporin: *Trichoderma polysporum* ve *Cyclindra carponlucidum* isimli mantarlardan izole edilmiştir. IL-2 yapımını baskılayarak T lenfosit çoğalmasına seçici etki gösterir. Immunsupresyon etkisini ayrıca monositler ve NK hücreleri, antijen sunan hücrelerin aktivasyonunu engelleyerek gösterir. 1997 yılında psoriasisde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Geleneksel ajanlar içinde en çabuk etki gösteren ajan olduğundan hızlı remisyon gerektiğinde ilk seçilebilecek ajandır. Plak psoriasis, eritrodermik psoriasis ve püstüler psoriasisde endikedir.

Başlangıç dozu 2.5 mg/kg/gün olmalı ve bu doz ikiye bölünerek verilmelidir. Klinik yanıt doz bağımlı olduğu için 5 mg/kg/güne kadar çıkılabilir. Şiddetli olgularda hızlı yanıt istendiğinde 5 mg/kg/gün ile de tedaviye başlanabilir. Eritrodermik ve şiddetli psoriasisde 4-5 mg/kg/gün dozunda kullanılır. İdame tedavisi uygulananlarda remisyon süresi uzarken, iyileşme sonrası ilacın hemen kesilmesi durumunda süratle tedavi öncesi duruma dönüş söz konusudur. Nefrotoksik etkisinden dolayı devamlı kullanım süresi 2 yılı geçmemelidir. Serum kreatininin %30 yükselirse, GFR bazal değerinin %30 altına düşerse tedavi sonlandırılmalıdır. Diğer yan etkileri arasında; hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, elektrolit dengesizlikleri, kas ağrıları, paresteziler, baş ağrısı, akneiform döküntü, flu-like sendrom, bulantı, kusma, hipertrikoz ve diş eti hipertrofileri görülebilmektedir. Potasyum düzeyini yükseltebileceğinden hastaya diyetle potasyumdan zengin (kayısı, muz) beslenmesi söylenir. Magnezyum düzeyini düşürebilir. Siklosporin HIV, malignite öyküsü olanlarda, RT veya PUVA alan hastalarda kullanılmamalıdır (3,13,15).

Biyolojik Ajanlar: Canlı hücrelerden rekombinan biyoteknoloji ile elde edilen farmakolojik aktiviteye sahip proteinlerdir. Monoklonal antikor, füzyon proteinleri veya rekombinan sitokin şeklinde olabilirler. Spesifik molekülleri hedeflediklerinden ve bu moleküllerle etkileşime girdiklerinden organ toksisitesi ile ilişkili sistemik yan etki ortaya çıkarmamaktadırlar. Psoriasisde biyolojik tedavide temel prensipler aktive T hücrelerinin eliminasyonu, T hücre aktivasyonu ve dokuya göçünün inhibisyonu, inflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu ve immün deviasyonun sağlanmasıdır.

Oral kullanımda sindirim sisteminde enzimlerle parçalandıkları için sadece s.c. veya i.v. kullanılmaktadır.

1. T hücre inhibitörü (efalizumab, alefasept)
2. TNF-alfa inhibitörleri (adalimumab, etanersept, infliximab, golimumab)
3. IL-12-23 yolu inhibitörleri (ustekinab)

Efalizumabın şuan dünyada kullanımı durdurulmuştur. Ale-fasept, ustekinab ve golimumab ülkemizde henüz onaylı değildir.

Biyolojik tedavi için uygunluk ölçütleri:

• **Şiddetli hastalık:** PASI>10, DYKİ>10, VYA>10 veya ağırlı hassas alanlarda tutulumun mevcut olduğu veya iş görmezliğe yol açan tırnak tutulumu veya sadece anti-TNF ajanlar için geçerli olmak üzere psoriatik artriti olan olgular

• **Konvansiyonel sistemik tedavilere yanıtızlık:** En az 12 hafta süre ile siklosporin, metotreksat, asitretin ve fototerapi tedavilerinden biri veya kombinasyonu sonucunda PASI veya VYA'da <%50, DYKİ'nde <5 puan düzelmeleri

• **Konvansiyonel sistemik tedavilere kontrendikasyon veya yan etki gelişmesi:** Siklosporine bağlı nefrotoksisite, hipertansiyon, metotreksata bağlı hepatotoksisite, kemik iliği supresyonu, retinoidlere bağlı teratojenite, hiperlipidemi, hepatotoksisite, fototerapiye bağlı deri kanserleri gibi

• **İleri, stabil olmayan ve yaşamı tehdit eden hastalık (eritrodermik veya generalize püstüler psoriasis)**

Biyolojik ajan kullanım endikasyonu için genel kural olarak 1. maddeye ek olarak 2. veya 3. maddelerin varlığı koşul olmakla beraber klinisyenin uygun gördüğü özel durumlarda 4. koşullar da yalnız başına biyolojik ajan kullanımı için yeterli olabilir.

Biyolojik ajan tedavisine başlamadan önce her hastadan PPD testi, akciğer grafisi, hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit B ve C taraması, doğurgan çağıdaki kadınlardan beta-HCG ve risk grubunda olanlardan HIV antikoru bakılması gerekmektedir. Tedaviye başladıktan sonra da belli aralıklarla hemogram, karaciğer fonksiyon testleri yapılması ve yılda bir PPD testinin tekrarlanması önerilmektedir. Tedaviyi takipte AST ve ALT düzeylerinde 3 kat artış saptandığında hasta yakından izlenmeli, 5 katına çıktığında ise tedavi sonlandırılmalıdır. Ciddi infeksiyon araya girerse de tedavi kesilmelidir.

En sık yan etkileri; ağırlı enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır, üst solunum yolu infeksiyonları, baş ağrısı, bulantı, trigliserid artışı, yorgunluk görülebilir. Fırsatçı infeksiyonlar, malignite (lenfoma) gelişim riskinde artış, pansitopeni de bildirilmiştir. Kesin kontrendike olduğu durumlar; aktif tüberküloz, ciddi infeksiyon varlığı, orta-ağır kalp yetmezliği, malignite, demiyelizan hastalık varlığıdır.

Adalimumab: TNF-alfa'yı hedef alan tamamen insan monoklonal antikorudur. Hem membrana bağlı hem de solubl TNF-alfa'yı bağlar. Akut faz reaktanlarının ve IL-6'nın düzeylerini hızla düşürür. Plak psoriasis ve psoriatik artritte endikedir. S.c. olarak ilk hafta 80 mg ve ilk dozdan 1 hafta sonra başlamak üzere iki haftada bir 40 mg dozunda uygulanır. Yanıt tedavinin 16. haftasında değerlendirilir. Kutanöz T hücreli lenfoma

riskini arttırdığını bildiren yayınlar mevcuttur. Bazı hastalarda yaklaşık %3-12'sinde ANA ve anti-dsDna antikorları gelişerek lupus benzeri sendrom gelişmesine sebep olabilmektedir, ilaç kesildiğinde gerilemektedir (3,16).

Etanersept: Solubl TNF-alfa'yı bağlayan rekombinan füzyon proteindir. TNF-beta'ya da bağlanmaktadır. Bazı çalışmalar TH17 yolağını inhibe ettiğini göstermektedir. Kontrollü çalışmalar infeksiyon gelişme hızında etanersept kullanan hastalarda plasebo veya metotreksat kullanan hastalar arasında bir fark olmadığını göstermektedir. Ancak latent tüberküloz aktivasyonu açısından dikkatli olunmalıdır.

25 mg'lık flakonlar şeklinde, s.c. uygulanır. Psoriasisdeki kullanımı haftada 2 kez 25 mg veya haftada 2 kez 50 mg şeklindedir. Tedaviye yanıt 12. haftada değerlendirilir. Tedavi kesildikten sonra uzun süreli remisyon genellikle elde edilmez. Bu yüzden yanıt elde edildikten sonra doz aralıkları açılarak tedavi sürdürülebilir. Etanersept alan hastalarda yaklaşık %6 oranında ANA pozitifliği ve daha az sıklıkta lupus benzeri sendrom gelişebilmektedir. Lenfoma ve demiyelizan hastalık riskinde artış bildirilmiştir.

İnfliksımab: %75 insan %25 fare kaynaklı kimerik bir anti-TNF alfa monoklonal antikorudur. Solubl, transmembranöz ve reseptöre bağlı TNF-alfa moleküllerine bağlanarak stabil kompleksler yaparak TNF-alfa'da biyoaktivite kaybına yol açar. 100 mg'lık flakonlar şeklinde, 0, 2 ve 6. haftalarda ve ardından 8 haftada bir 5 mg/kg dozda 2-3 saat içinde iv infüzyon şeklinde uygulanır. 14 hafta içinde cevap alınmazsa tedaviye devam edilmemelidir. %16-20 oranında görülen infüzyon reaksiyonları genellikle uygulamadan sonraki 1-2 saat içinde görülür. Baş dönmesi, nefes darlığı, terleme ve ürtiker görülebilir. Ciddi infüzyon reaksiyonları ilaca karşı antikor geliştiren (%61'inde 5. infüzyon sonrası) hastalarda daha siktir ve birlikte metotreksat kullanılması antikor oluşumunu önleyerek bu reaksiyonların görülme sıklığını azaltabilmektedir.

Anti-TNF antikorları psoriatik artrit ve plak psoriasis için endikasyon almışlardır. Püstüler psoriasisde kullanımları ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır. Olgu düzeyinde çalışmalar vardır. Bazılarında adalimumab ve etanercept kullanımı sonrasında püstüler psoriasisin tamamen gerilediği bildirilmiştir. Romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan bazı hastalarda palmoplantar püstüler dermatoz ve püstüler psoriasis tetiklediği gözlenmiştir. Bu konuda daha uzun süreli ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılan bir çalışmada da adalimumab ve infliksımabın etanerseptte göre psoriasis tedavisinde daha etkili olduğu bunun da TNF-alfa bağlamadaki farklılıkları olduğu iddia edilmiştir. Golimumab da 2009'da romatoid artrit, psoriatik artritte endikasyon alan yeni bir anti-TNF ajandır.

Psoriasis tedavisinde biyolojik ajanların kullanımı ile ilgili çok sayıda geniş, kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Yeni yeni kullanılmaya başlanan tedaviler oldukları için ve kısıtlı sayılarda hastalara uygulanabildikleri için uzun dönem etkileri ve

kıyaslamalar için daha etkin çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (3,16,17,18,19).

Sistemik steroid: Psoriasis tedavisinde rutinde kullanılan ilaçlardan değildir. Kullanıldıklarında hızlı bir yanıt alınabilir ancak kesildiğinde hızlı bir relaps gözlenmekte hatta eritrodermik ve püstüler psoriasis atağı şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Persistan, diğer tedavilere dirençli eritroderma ve generalize püstüler psoriasis olgularında kullanılabilir (2).

Fumarik asit esterleri: Fumarik asit ilk olarak 1959 yılında Almanya'da psoriasis tedavisinde etkili olarak kabul edildi. Oral alındığında çok az emilebildiği için fumarik asit esterleri tedavide kullanılmaktadır. İnce barsakta emilerek dimetilfumarat, esteraz enzimleri ile aktif metabolit olan metilfumarata hidrolize olur. Psoriasisdeki rolü tam olarak anlaşılamamış olsa da T hücre yanıtını Th-2 yönüne çevirdiği ve keratinosit proliferasyonunu inhibe ettiği iddia edilmektedir. 120 mg'lık tablet (FumadermR tb 120 mg) formları genellikle 3x1 şeklinde plak psoriasisin uzun dönem tedavisinde birçok ülkede kullanılmaktadır. Yan etkileri; gastrointestinal sisteme ait yakınmalar, flushing, lenfopeni, eozinofili ve proteinürüdür. Gastrointestinal sistemin ciddi kronik hastalıklarında, kronik böbrek hastalıklarında ve kemik iliği supresyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Gebelerde, emziren kadınlarda, malignite öyküsü olanlarda da kullanılmaz (2,20).

Guttat Psoriasis

Gövdede, ekstremiteelerde 0.5- 1.5 cm çapında küçük plaklarla karakterize tipidir. Sıklıkla çocuk ve genç erişkinlerde görülür. HLA-Cw6 ve guttat psoriasis arasında ile güçlü bir ilişki vardır. Streptokokal boğaz infeksiyonu sonrası atak veya alevlenme gözlenebilir. Tedavide ilk seçenek olarak UVB, özellikle dar band UVB kullanılmaktadır. Yanıt yoksa kısa süreli siklosporin, metotreksat veya PUVA başlanabilir. Hastada atağı tetikleyici infeksiyon odağı aranır ve bulunduğu takdirde antibiyoterapi uygulanabilir (1,2).

Eritrodermik Psoriasis

Öncelikle hasta hospitalize edilmelidir. Sistemik retinoidler (asitretin), siklosporin, metotreksat, infliksımab, etanersept veya adalimumab başlanabilir. Sistemik tedaviye ek olarak ıslak kompresyonlar ve ılık banyo, orta potent yerel steroidler de hastaları rahatlatmak açısından önemlidir. Sepsis açısından dikkatli olunmalı, infeksiyon bulguları varsa antibiyoterapi de başlanmalıdır. Fototerapiden kaçınılmalıdır, mecbur kalınmadıkça sistemik steroid tedavisi de kullanılmamalıdır. Hastalar sıvı ve elektrolit dengesizlikleri açısından sıkı takip altında olmalıdır.

Yapılan bir çalışmada (Ulusal Psoriasis Derneği kapsamında) siklosporin ve infliksımabın en hızlı etki eden ajanlar olduğu gösterilmiştir. Aktif infeksiyon varlığında infliksımab kon-

trendike olduğundan tetikleyici faktör olarak infeksiyon dışlandığında tedaviye başlanmalıdır. Asitretin ve metotreksat, eritrodermik psoriasis tedavisinde etkili ilaçlardır, ancak etkileri daha geç ortaya çıkar. Metotreksatın asitretine göre etkisi daha hızlıdır. Uzun süreli idame tedavisinde asitretin daha güvenlidir. Etanersept ve adalimumab da etkili ajanlardır. Daha dirençli olgularda kombine tedaviler de uygulanabilir. İnfliksımab ve metotreksat kombinasyonu iyi tolere edilen ve etkili bir tedavidir. Biyolojik ajanlarla siklosporin kombinasyonu lenfoma riskini arttırdığından önerilmez. Metotreksat ve asitretin kombinasyonu da hepatotoksisite yönünden takip edilerek uygulandığında etkilidir.

Tedavi seçimi her hasta için bireysel olarak yapılmalıdır. Eşlik eden diğer hastalıklar, kullandığı ilaçlar, genel durumu göz önüne alınarak tedavi planlanmalıdır (5,11,21).

Püstüler Psoriasis

Çok şiddetli, generalize olduğunda hospitalizasyon gerekmektedir. Sistemik retinoid, metotreksat, siklosporin, etanersept, infliksımab ve adalimumab tedavide seçilebilecek ajanlardır. Yerel olarak ıslak pansuman, yerel kortikosteroidler eklenebilir. Sistemik steroidler erken akut evrede antiinflamatuvar ve immunsupresif etkilerinden kısa süreli yararlanmak amaçlı kullanılabilir. 30-60 mg/gün dozunda başlanabilir. Akut evre geçtikten sonra kademeli olarak doz azaltılarak mümkün olan en kısa sürede steroid kesilmelidir (1, 4, 5, 22).

Biyolojik ajanların püstüler psoriasis tedavisinde etkili olduğunu gösteren birçok yayın mevcuttur. Tek başına adalimumab ile etanersept ve infliksımab ile püstüler psoriasis tedavisi edilen birçok olgu bildirimleri mevcuttur. Bazılarında tedavi sonlandırıldığında nüks saptanmış, bazılarında tedavi aralıkları açılarak tedaviye devam edildiğinden nüks gözlenmemiştir. Ancak başka endikasyonlar ile kullanımları sırasında veya plak psoriasis tedavisi sırasında püstüler psoriasis gelişimine sebep olduğunu gösteren olgu bildirimleri de mevcuttur. Bir olgu sunumunda 12 yaşında Crohn hastalığı tanısı ile etanersept başlanan hastada tedavinin 6. ayında palmoplantar bölgede, dizlerde püstüler lezyonların geliştiği, yapılan biyopsi sonucunun püstüler psoriasis ile uyumlu geldiği bildirilmiştir. İnfliksımab kesilerek metotreksat başlanan hastanın Crohn hastalığı kontrol altında olup, püstüler lezyonlarında da gerileme görülmüş (17, 24).

Ustekinab insan monoklonal antikorudur. Bir olgu bildiriminde infliksımab tedavisi kesildikten sonra nüks olan ve etanersept başlanan püstüler psoriasis hastaya etanersept sonrasında lezyonlarda artış olması sonrası ustekinab başlanmış. Hastanın lezyonlarında hızla gerileme olmuş, 12 haftada tamamen düzelmeye sağlanmış. 12 haftada bir enjeksiyonlar ile idame tedavisi düzenlenen hastada 16 aylık izlemiden sonra da nüks gözlenmemiş (17, 23).

Sonuç olarak psoriasis tedavisi hastanın genel sağlığı, psiko-sosyal morbiditesi, eşlik eden ilaç kullanımı, hastalık şiddeti, tipi ve planlanan tedavinin etkinliği, toksisitesi ve maliyeti düşünülerek karar verilmelidir. Hastalığın kronik olmasından ve kesin tedavisinin olmamasından dolayı rotasyonel tedavileri uygulamak ve yakın izlem gereklidir.

Kaynaklar

1. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Dermatoloji. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroglu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 745-764.
2. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine Volume 1. Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. 7. Baskı. New York, Mc Graw-Hill, 2008; 169-193.
3. Gürer MA. Psoriasis. Dermatolojide Tedavi. Ed. Tüzün Y, Serdaroglu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010; 703-710.
4. Onsun N. Psoriasis tedavi yöntemleri ve algoritmik yaklaşım. Turk-derm 2008; 42: 31-41.
5. Paul C, Gallini A, Maza A, Montaudie H, Sbidian E, Aractingi S, Aubin F, Bachelez H, Cribier B, Joly P. Evidence-based recommendations on conventional systemic treatment in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. J Eur Acad Dermatol Venerol 2011; 25: 2-11.
6. Griffiths C, Camp RDR, Barker JNWN. Psoriasis. Rook's Textbook of Dermatology. Volume 2. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 7. Baskı. Blackwell, 35.1-35.69.
7. Murphy G, Reich K. In touch with psoriasis: Topical treatments and current guidelines. J Eur Acad Dermatol Venerol 2011; 25 Supply 4: 3-8.
8. Adışen E, Gürer MA. Therapeutic options for palmoplantar pustulosis. Clin Exp Dermatol 2010; 35: 19-222.
9. Khandpur S, Sharma VK. Comparison of clobetasol propionate cream plus coal tar vs topical psoralen and solar ultraviolet A therapy in palmoplantar psoriasis. Clin Exp Dermatol 2010; 35: 2219-222.
10. Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. J Am Acad Dermatol 2011; 64: 936-949.
11. Sbidian E, Maza A, montaudie H, Gallini A, Aractingi S, Aubin F, Cribier B, Joly P, Jullien D. Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venerol 2011; 25: 28-33.

12. Nijsten TE, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous SCC risk in patients with psoriasis treated with PUVA. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 644-650.

13. Kanwar AJ, Yadav S, Dogra S. Psoriasis: what is new in nonbiologic systemic therapy in the era of biologics? Indian J Dermatol Venereol Lep-rol 2010; 76: 622-633.

14. Özkan AŞ, Alper S. Sistemik tedavi. Dermatoloji. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroglu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; 2147-2250.

15. Maza A, Montaudie H, Sbidian E, Gallini A, Aractingi S, Aubin F, Bachelez H, Cribier B, Jay P, Jullien P. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25: 28-33.

16. Akdeniz N, Çalka, Bilgili SG. Biyolojik ajanlar. Dermatolojide Tedavi. Ed. Tüzün Y, Serdaroglu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010; 927-941.

17. Par JJ, Lee SC. A case of tumor necrosis factor-alpha inhibitors-induced pustular psoriasis. Ann Dermatol 2010; 22: 212-215.

18. Adams DR, Buckel T, Sceppe JA. Infliximab-associated new-onset psoriasis. J Drugs Dermatol 2006; 5: 178-179.

19. Alvarez AC, Rodriguez-Nevaldo I, DE Argilla D, Peral Rubio F, Tor-relo A, Zambrano A. Recalcitrant pustular psoriasis successfully treated with adalimumab. Pediatr Dermatol 2011; 28: 195-197.

20. Gerdes S, Domm S, Mrowietz U. Longterm treatment with fumaric acid esters in an 11-year-old male child with psoriasis. Dermatology 2011.

21. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo BF, Voorhees AS. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol 2010; 62: 655-662.

22. Umezawa Y, Ozawa A, Kawasima T, Shimizu H, Terui T, Ikeda S, Ogawa H, Kawada A, Tezuka T, Harada S. Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. Arch Dermatol Res 2003; 295: 43-54.

23. Dauden E, Santiago-et-Sanchez-Mateos D, Sotomayor-Lopez E, Garcia-Diez A. Ustekinab: effective in a patient with severe recalcitrant generalized pustular psoriasis. Br J Dermatol 2010; 163: 1346-1347.

24. Pourciau C, Shwayder T. Occurrence of pustular psoriasis after treatment of Crohn disease with infliximab. Pediatr Dermatol 2010; 27: 539-540.

DERMATOLOJİDE TEDAVİ

