



Psöriazisin Yönetiminde Tedavi Seçenekleri

Treatment Options in Management of Psoriasis

Gülbahar Saraç¹, Tuba Tülay Koca¹, Hatice Gamze Demirdağ¹

¹Malatya Devlet Hastanesi, Malatya, Turkey

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic dermatosis characterized by erythema, silvery-white squamous, sharp-edged papules and plaques. Along with skin, it can also immerse towards supplements of skin like nail and joints. There is no curative treatment for this disease which has no known certain etiology. The management of the disease is closely related with severity of the disease. Patient's physical, psychosocial status and general health should be taken into consideration while determining most appropriate treatment approach.

Key words: Psoriasis, treatment

ÖZET

Psöriazis eritemli, gümüşümsü-beyaz skuamlı, keskin sınırlı papül ve plaklarla karakterize kronik seyirli bir dermatozdur. Derinin yanında, deri eki olan tırnak ve eklemlerde de tutulabilir. Etiyolojisi net olarak bilinmeyen hastalığın küratif bir tedavisi yoktur. Tedavi yaklaşımı hastalığın şiddetine ek olarak, hastanın fiziksel ve psikososyal durumu, genel sağlığının da göz önüne alınıp en uygun yöntemin belirlenmesini içerir.

Anahtar kelimeler: Psöriazis, tedavi

Giriş

Psöriazis tedavisinde ana hedef hastayı uzun süreli remisyonda tutmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir. İlaç seçimi yapılırken yan etkiler ve ilaç toksisitesi göz önüne alınmalıdır. Hafif olgularda topikal tedaviler yeterli olurken orta ve şiddetli durumlarda sistemik tedaviler tercih edilir¹.



Yaklaşık son on yıla kadar sistemik tedavi endikasyonunda belirleyici olan hastalık şiddeti idi. Buna göre sistemik tedavi için PASI (psoriasis severity index) skorunun 10'nun üzerinde olması gerekliydi. Ancak son yıllarda yaşam kalitesi ölçeklerinin tıpta her alanda olduğu gibi psöriaziste de kullanımı ve hastalığın psikolojik morbiditesinin anlaşılmasıyla bu değerlendirme yetersiz kalmıştır. Güncel yaklaşımlar, hastalığın şiddetine ek olarak hastanın fiziksel ve psikososyal durumu, genel sağlığı, tedavi konusunda sağlık otorite yönergelerinin birlikte düşünülerek en uygun yöntemin belirlenmesi şeklindedir². Tedavi kendi içinde topikal tedaviler, fototerapi ve sistemik tedaviler şeklinde sınıflandırılabilir.

Topikal Tedaviler

Topikal tedaviler, eskiden beri hafif ve orta şiddette psöriazis tedavisinin temelini oluşturur. Hastalığın şiddetli olduğu durumlarda ise sistemik tedavilerle kombine olarak kullanılmaktadırlar. Topikal ajanları inceleyecek olursak;

a. Kortikosteroidler: Dünyada psöriazis tedavisinde en sık reçete edilen topikal ilaçlardır. Tedavide kortikosteroidlerin anti-inflamatuvar, anti-proliferatif ve immünespresif özelliklerinden faydalanılır³. Psöriazis tedavisinde değişik etki güçlerine sahip topikal steroidlerden faydalanılabilir. Genellikle güçlü steroidler tercih edilir. Güçlü steroidler iki haftadan fazla kullanılmamalı ve kullanılan miktar haftada 50 gr'ı aşmamalıdır. Hipotalamo-hipofizer supresyon çocuklarda daha kolay meydana geleceğinden dikkatli kullanılmalıdır. Sürekli kullanımlarında etkisizliğe yol açabilir (taşiflaksi). Bu yüzde intermitant kullanımları daha uygundur⁴.

b. Vitamin D analogları: Vitamin D3 analogları, epidermal proliferasyonu inhibe eder ve inflamasyonu baskılar. Bu etkilerinden faydalanılarak psöriaziste kullanılır³. Kalsipotriol ülkemizde bulunan tek analogdur. Etkisi Klas 2 kortikosteroidlerle eşdeğerdir. İritasyon etkisi katran ve antralinden çok daha azdır. Kortikosteroidlerle kombine kullanımı etkinliği artırırken kortikosteroidlerin yan etkilerini de azaltır (Hafta sonu kortikosteroid, diğer günler kalsipotriol gibi). Kalsipotriol-betametazon kombinasyonu da tek topikal ajan halinde oldukça etkili bir seçenek oluşturmaktadır. Kalsipotriol dozu haftalık 120 gr'ı geçmemelidir⁵.

c. Antralin: Çok etkili ama, kullanımı zor ve iritasyon riski yüksek bir anti-psöriatik ajandır. Serbest radikaller oluşturarak DNA sentezini inhibe eden ve doğrudan anti-mitotik etki sağlayan bir preparattır³. Hafif-orta psöriazis tedavisinde %1'in altındaki konsantrasyonlarda

ya gece boyu bekletilerek ya da kısa temas yöntemi (20-30 dakika) şeklinde kullanılır. Kısa temas yöntemi ile iritasyon riski azaltılabilir. İritasyon etkisi ve giysilerin boyanması hastalar için büyük bir dezavantaj oluşturur⁶.

d. Katran preparatları: Kömür katranı psöriazis tedavisinde kullanılan en eski ajanlardan biridir. Anti-inflamatuvar, anti-bakteriyel, anti-pruritik ve anti-mitotik etkilere sahiptir. Katran özellikle kalın skuamli plaklarda oldukça etkili olup %5-10 oranında katran içeren şampuanlar saçlı deri psöriazisi tedavisinde tercih edilmektedir³. Ultraviyole duyarlılığını artırır bu nedenle UVB fototerapisinde etkinliği artırmak amacıyla kullanılır. Kötü kokusu, giysileri boyaması ve iritasyon riskinin yüksek olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır⁷.

e. Retinoidler: Topikal retinoidler içinde psöriaziste kullanımı onaylanan 'Tazaroten' Türkiye'de henüz bulunmamaktadır. Anti-inflamatuvar ve keratinosit farklılaşması ve proliferasyonunu düzenleyici etkisi vardır. Kortikosteroidle birlikte kombine kullanımı iritasyon etkisini azaltır. Kullanımda dikkat edilecek en önemli nokta vücut yüzeyinin %20'sinden fazlasına uygulanmamasıdır. Güneşten korunmaya da özen gösterilmelidir. Gebelik sırasında asla kullanılmamalıdır. En önemli yan etkisi iritasyondur⁷.

f. Nemlendiriciler: Hafif vakalar sadece nemlendirici ile tedavi edilebilir. Nemlendiricilerin tedavi arası dönemlerde kullanılması relaps gelişimini geçiktirir⁸. %2-4'lük üre içeren nemlendiriciler, stratum korneum tabakasını hidrate ederek deskuamasyonu hızlandırır ve relaps gelişimini geçiktirirler⁹.

g. Salisilik asit ve diğer keratolitikler: Psöriatik lezyonların skuamalarını gidermede ve bu yolla diğer topikal ajanların penetrasyonunu artırmada etkilidirler. Bu amaçla sıklıkla salisilik asit %2-6 oranlarında ve %10-40 oranında üre içeren nemlendiriciler ve glikolik asit kullanılır. Yüksek konsantrasyonlarda kullanılırsa iritasyon yapabilir. Geniş alanlara uygulandığında ve salisilik asitin 3 gr'ı geçmesi durumunda salisilat toksisitesine sebep olabileceği unutulmamalıdır⁹.

Fototerapiler

Fototerapi, ultraviyole ışığı veren floresan lambalar kullanılarak veya güneş ışınlarından faydalanarak uygulanan bir tedavi yöntemidir. Topikal tedavilerle kontrol altına alınamayan, vücut yüzey alanının %5'inden fazlasının tutulduğu psöriazisli olgularda sistemik tedavilerden

önce fototerapinin kullanılması kabul gören bir görüştür. Fototerapi çeşitli yöntemlerle uygulanabilir. Bunlar;

a. PUVA: Psöriazisin tedavisinde topikal tedaviler ile sistemik ajanlar arasında yer bulan eski ve oldukça değerli bir yöntemdir. Sıklıkla oral yolla 8- Metoksipsoralenin (8-MOP), 0.6-0.8 mg/kg dozda alınmasından 1-3 saat sonra UVA uygulanmasıyla yapılır. Çok etkili olmasına rağmen kutanöz malignitelere yol açabileceğinden kullanımı abartılmamalı ve deri kanseri riski olanlarda kullanılmamalıdır⁷. Tedavi esnasında ve sonrasında gözlerin korunması, gebelerde ve 13 yaşından küçük çocuklarda kullanılmaması, 8-MOP bağlı gastrointestinal yan etkiler ve fotosensitiv dermatozu olan hastalarda kullanılmaması PUVA tedavisinin dezavantajları arasında yer alır^{1,2}.

b. UVB: Geniş bant en çok Goeckerman metodu (Katran + UVB) ile kullanılır. Darbant UVB (311nm) daha sık kullanılır. UVB kullanımında yanık oluşturmaması için doz artırımında dikkatli olunmalıdır. Genellikle 20-25 seans sonra (2-3/hafta) belirgin düzelme izlenir. UVB lezyonların temizlenmesinde PUVA kadar etkili olmakla birlikte remisyon süresi daha kısa olabilir. Darbant UVB tedavisi çocuk ve gebelerde güvenli olması, psoralene bağlı yan etkilerin olmaması, tedavi sonunda göz korunması gerektirmemesi ve maliyetinin daha düşük olması gibi nedenlerle, PUVA'dan daha avantajlıdır².

c. Banyo PUVA: 8-MOP veya 5-MOP gibi fotoduyarlandırıcıların banyo suyuna katılır ve hasta 20 dakika bu suda bekledikten sonra yapılır. UV'ye maruziyet konvansiyonel PUVA'dakinin dörtte biri kadardır ve melanom dışı deri kanseri gelişme riski PUVA'ya göre daha azdır. Eritem daha az görülür ve tedaviden sonra göz korunmasına ihtiyaç yoktur¹⁰.

d. Balneofototerapi: Tuzlu su ve güneş ışığının psöriazise faydalı olduğu belirtilmektedir. Ölü deniz'de yapılan çalışmalarda, konsantre tuzlu su ve UVB ışığının psöriazis tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Günümüzde tuzlu su banyoları ve suni UVB ile tedavi bazı merkezlerde yapılmaktadır¹⁰.

Sistemik Tedaviler

Psöriazis tedavisinde önceden, sistemik tedaviler sadece şiddetli olgularda seçilirken, son 20 yıldır tedavi mentalitelerinin değişmesi ile hafif ve orta şiddetteki olgularda da sistemik tedavi endikasyonları ortaya çıkmıştır. Sistemik tedavi endikasyonları; PASİ değerinin 10 ve üzerinde olması, psöriatik artrit, topikal tedavilere yanıt alınamayan durumlar, dermatolojik yaşam

kalite indeksinin anlamlı derecede etkilendiği, yüz tutulumu, genital tutulum, tırnak tutulumu ve fototerapinin kontrendike olduğu durumlarda kullanılır¹¹. Sistemik ajanlar geleneksel tedaviler ve biyolojik ajanlar olarak ikiye ayrılır. Geleneksel ajanlar arasında; sistemik retinoidler, siklosporin ve metotreksat yer alırken, biyolojik ajanlar arasında; etanersept, infliksimab, adalimumab, alafcept yer almaktadır.

a. Sistemik retinoidler: Psöriaziste, keratinositlerin proliferasyon ve diferansiasyonunu düzenlemeleri, antienflamatuar etkileri ve apoptozu indüklemeleri nedeniyle 1947'li yıllardan beri kullanılmaktadırlar¹¹. Psöriazis tedavisinde kullanılan tüm diğer ajanlardan farklı olarak immüsupresyon yapmazlar². Asitretin, tek başına kullanılabilir olduğu gibi diğer tedavi yöntemleriyle kombine de kullanılabilir. Baş ağrısı, halsizlik, keilit, psödötümör serebri, anoreksiya, hepatotoksisite, göz kuruluğu, palmar ve plantar bölgede deskuamasyon, eklem ağrıları, lipidlerde yükselme en iyi bilinen yan etkileridir. İlaç teratojen olup bırakıldıktan 3 yıl sonrasına kadar gebe kalınmamalıdır¹¹.

b. Metotreksat: Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini baskılar. Folik asit antagonistidir⁸. Özellikle psöriatik artriti olan hastalarda iyi bir seçenektir. Eritrodermik, püstüler psöriazis gibi şiddetli psöriazis formlarında da etkilidir. Ancak hepatotoksik, teratojenik ve immüsupresiftir⁷. Nadir de olsa karaciğer fibrozisi ve siroz ihtimali nedeniyle total olarak kullanılan dozun 1.5 gr'ı geçmesi durumunda karaciğer biyopsisi gerektirir. Son yıllarda serum prokollajen 3'ün tedavi süresince her üç ayda bir ölçümünün karaciğer biyopsisine alternatif olabileceği belirtilmektedir¹². Hepatotoksite, böbrek hasarı ve kemik iliği süpresyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Bulantı, kusma, ülseratif stomatit, fototoksisite, akciğer fibrozisi gibi yan etkileri de görülebilir⁷.

c. Siklosporin: Psöriazis tedavisinde etkisi en hızlı ortaya çıkan geleneksel ajandır. İmmüsupresif etkisini yardımcı ve regülatuar T lenfositler, NK hücreleri, monositler ve antijen sunucu hücrelerin aktivasyonunu baskılayarak yapar. Siklosporin hızla remisyon sağlamak amacıyla kısa süreli, ya da diğer ajanlara dirençli hastalarda 1-2 yıl süreyle kullanılabilir¹³. Orta-şiddetli psöriazisi olan hastalarda, fototerapi, asitretin ve metotreksata yanıtız ya da yan etki nedeniyle bunların kullanılmadığı durumlarda kullanılabilir. Etkisi hızlı olduğu için özellikle eritrodermik psöriazis ve püstüler psöriaziste iyi bir tedavi seçeneğidir. Ayrıca çok gerekli ve kritik durumlarda gebelikte de kullanılabilir². İyileşme sonrası ilacın kesilmesi ile süratle nüks izlenir. Siklosporini kısa süreli kullanan hastalarda bildirilen yan etkiler; tremor,

baş ağrısı, parestezi gibi nörolojik yan etkilerdir¹⁰. Ayrıca serum kolesterol ve trigliseritlerinde yükselme, hipertansiyon, hipertrikoz, dişeti hiperplazisi, bulantı, diyare ,böbrek fonksiyon testlerinde yükseklik ve immun supresyon oluşabilir. Özellikle fototerapi hikayesi olan hastalarda uzun dönem siklosporin kullanımı sonucunda deri kanseri oluşma riskinin arttığı belirtilmektedir ve bu nedenle iki tedavi yönteminin birlikte kullanılması önerilmemektedir¹³.

Sistemik tedaviler arasında yer alan biyolojik ajanların, geleneksel tedavilerden en önemli üstünlükleri daha az organ toksisitesine neden olmalarıdır. Bunu da spesifik molekülleri hedef seçerek ve bu moleküllerle etkileşime girerek yaparlar¹⁴. Günümüzde kullanıma girmiş olan ajanlar iki ana gruba ayrılmaktadır:

1. Tümör nekrozis faktör alfa'yı inhibe eden ajanlar (Etanercept, infliksimab, adalimumab).
2. T hücre aktivasyonunu ve göçünü inhibe eden ajanlar (Alefcept).

a. Etanercept: TNF- α reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı bölümleri olan p75 subüniti ile ona bağlı insan IgG1 Fc parçasını içeren çözünür füzyon proteindir. Etanercept 2004 yılında kronik orta şiddetli psöriazis endikasyonunda FDA onayını almıştır. Ayrıca romatoid artrit, psoriatik artrit, juvenil romatoid artrit (4 yaş üzerinde) ve ankilozan spondilit tedavisinde de onaylanmıştır¹⁵. Bir kontrendikasyon olmadıkça psöriatik artrit eşlik ettiği stabil orta-şiddetli psöriazis hastalarında tercih edilmelidir¹⁶. İlacın en sık gözlenen yan etkisi enjeksiyon bölgesindeki reaksiyondur. Etanercept kullanan hastalarda latent tüberküloz aktivasyonu yönünden dikkatli olunmalıdır. Tedaviden önce tüberkülin deri testinin yapılması önerilmektedir¹⁷.

b. İnfliksimab: %75 insan ve %25 fare kaynaklı kimerik bir anti-TNF- α monoklonal antikordur. Hem TNF- α 'yı inhibe eder hemde aktive T lenfositlerinde apoptozu indükler¹⁸. İnfliksimab kronik orta-şiddetli plak psöriazis tedavisinde FDA onayını 2006 yılında almıştır. Ayrıca romatoid artrit, ankilozan spondilit, yetişkin ve çocuklarda Crohn Hastalığı, ülseratif kolit ve psöriatik artritte onayı vardır. Etanerceptten farklı olarak daha stabil kompleksler oluşturur bu da etkisinin çok daha hızlı ortaya çıkmasına neden olur. Hızlı etki başlangıcı ve yüksek cevap oranları nedeniyle özelliklerle, eritrodermik ve püstüler psöriazis gibi hızlı kontrol gerektiren durumlarda öncelikle tercih edilmelidir¹⁵. Tedavi esnasında oluşan nötralizan antikolar ilacın etkinliği azaltabilir. İnfliksimab santral sinir sistemi demiyelizan

hastalıkları ile konjestif kalp yetmezliğini kötüleştirebilir ve latent tüberkülozun reaktivasyonuna neden olabilir¹⁹.

c. Adalimumab: İlk tam insan anti-TNF-a monoklonal antikoru olup bu grup içindeki en yeni biyolojik ajandır. İnfliksımab'a benzer şekilde hem çözünür hem de transmembran TNF- α 'yı baskılar. Transmembran TNF- α 'ya bağlandığında kompleman tetikli sitolize aracılık eder¹⁸. Kronik orta-şiddetli psöriazis tedavisinde onayını almıştır. Ayrıca juvenil romatoid artrit (4 yaş üzerinde) ankilozan spondilit, psöriatik artrit, erişkin romatoid artrit ve Crohn hastalığında da endikasyonu vardır.

d. Alefacept: IgG1'in Fc parçası ile insan lökosit fonksiyon antijeni-3'ün (LFA-3) bir füzyon proteindir. Bu şekilde aktive T hücre üzerindeki LFA-2 ile antijen sunan hücreler üzerindeki LFA-3'ün etkileşimini önler. Bu kostimülatör yolun inhibisyonu psöriazisin patogeneğinde etkilidir. Kronik plak psöriazis için FDA onayı almıştır. Klinik iyileşme 8-10. haftalarda görülür. Diğer biyolojik tedavilere göre yavaş cevap verir. İyi tolere edilebilen güvenli bir ajandır¹⁵.

Ustekinumab diğer biyolojik ajanlardan farklı olarak IL-12 ve IL-23 yolağını bloke eden tek ajandır. Hepatit hastalığında kullanılabilmesi tedavinin en büyük avantajlarından biridir²⁰.

Sonuç

Sonuç olarak psöriazis tedavisi hastanın genel sağlığı, psikososyal 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 gereklidir²¹.

Kaynaklar

1. Gülekon A. Psöriazis ve benzeri dermatozlar. In: Dermatoloji, 3. Baskı (Eds Y Tüzün, MA Gürer, S Serveroğlu, O Sungur, LA Aksungur):745-60. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi. 2008.
2. Ergun T. Systemic treatment of psoriasis: rational use of therapeutics and controversial issues. Turkish Journal of Dermatology. 2007;1:8-14.
3. Duman D. Psöriaziste topikal tedaviler. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics. 2008;1:55-62.
4. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1 Topical therapy and phototherapy J Am Acad Dermatol. 2001;45:487-98.
5. Bruce S, Epinette WW, Funicella. Comparative study of calcipotriene ointment and flucanide ointment in the treatment of psoriasis J Am Acad Dermatol. 1994;31:755-9.

6. Volden G, Bjonberg A, Tegner E. Short contact treatment at home with Micanol. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1992;172:20-2.
7. Onsun N. Psoriasis tedavi yöntemleri ve algoritmik yaklaşım. *Türkderm*. 2008;42:31-41.
8. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: *Dermatology*. 2. edition, Berlin, Springer-Verlag, 2000.
9. Kaya Tİ. Psoriyazisin topikal tedavisi. *T Klin Dermatol*. 2005;13:68-73.
10. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed (Eds K Wolff, LA Goldsmith, SI Katz, BA Gilchrist, AS Paller, DJ Leffell):169-94. New York, McGraw Hill, 2008.
11. Özarmağan G, Babuna G. Psoriaziste klasik sistemik tedaviler ve hasta seçimi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*. 2008;1:68-76.
12. Smith CH, Barker JNWN. Psoriasis and its management. *BMJ*. 2006;333:380-4.
13. Ho VC. The use of ciclosporine in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol*. 2004;150:1-10.
14. Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:44-50.
15. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:826-50.
16. Smith CH, Anstey A, Barker JN . British Association of dermatologists guidelines for use of biologic interventions in psoriasis: 2005. *Br J Dermatol*. 2005;153:486-97.
17. Thomas VD, Yang FC, Kvedar JC. Biologics in psoriasis: a quick reference guide. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:346-51.
18. Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, and alefacept . *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:55-79.
19. Feldman SR, Gordon KB, Bala M . İnfliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2005;152:954-60.
20. Mazur M, Kerczewski J, Lodyga M, Zeba R, Adamski Z. Inhibitors of phosphodiesterase 4 (PDE4): a new therapeutic option in the treatment of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatology Treat*. 2014; doi: 10.3109/096546634.2014.991267.
21. Kutlubay Z, Karakuş Ö, Engin B, Serdaroğlu S. Psoriasis: klinik tiplerine göre tedavi yaklaşımı. *Dermatoz*. 2012;3:33-8.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Tuba Tülay Koca
Şehir Devlet Hastanesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği
Malatya, Turkey
e-mail: tuba_baglan@yahoo.com