

# Plak Tipi Psoriasis'de Lokal Retinoik Asit Tedavisi

Dr. Ümmühan KREM-TEÇ (1), Dr. Alper ALYANAK (1), Dr. Nüket C. KARDAŞI (2),  
Dr. Mukaddes KAVALA (3),

## ÖZET

Kronik seyirli ve periyodik iyileşme ve kötüleşmeler gösteren psoriasisde henüz hastaların tedavisi mümkün değildir. Bu nedenle tedavi alanında çok çeşitli ilaçlar ve yöntemler varken, bunlara yenileri eklenebilmektedir. Biz bu çalışmamızda topikal %0.25 tretinoin plak tipi psoriasisdeki etkinliğini 39 hasta üzerinde yapılan 6 haftalık bir çalışma ile değerlendirdik. Tedavi sonunda günde iki kez topikal %0.25 tretinoin kullanan 39 hastanın PASI değerlerinde 6. hafta sonunda %54.4'lük düşüşü saptadık. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tedaviye bağlı olarak ilk 3-4 gün içerisinde 5 hastada lokal irritasyon, 1 hastada koebner fenomeni gözlemlendi ve bu hastaların tedavisine son verildi. Sonuç olarak topikal tretinoinin tek başına plak tipi psoriasis tedavisinde sınırlı bir etkinliği vardır. Eritem, yanma ve kaşıntı flekinde lokal irritasyon belirtileri görülebilmektedir.

Anahtar kelimeler: Plak tipi psoriasis, lokal retinoik asit tedavisi

## SUMMARY

The treatment of local retinoic acid on plaque type psoriasis.

Background: The definitive treatment of psoriasis which has a chronic course and periodic improvements is still not possible. Because of this, although there are a lot of drugs and methods for its treatment, new ones are being added. Objective: Evaluating the efficacy of topical 0.25% tretinoin for plaque type psoriasis.

Materials and Methods: 0.25% topical tretinoin is applied to the 39 patients with plaque type psoriasis in the six week period.

Results: We found 54.5% fall in the PASI value of 39 patients using topical 0.25% tretinoin twice a day at the end of the 6th week. This change is found significant statistically. Related to the treatment, we observed local irritation in the first 3-4 days in 5 patients, koebner phenomenon in 1 patient, and these patients' treatments were stopped.

Conclusion: Topical tretinoin has limited efficacy for the treatment of plaque type psoriasis. Local irritation signs as erythema, burning and pruritus could be seen. Key Words: Plaque type psoriasis, local retinoic acid treatment

## GİRİŞ

Psoriasis Hipokrat zamanından beri tanımlanmasına karşın etyopatogenezi bilinmeyen, yaşam boyu devam edebilen, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Psoriasisdeki primer defekt bilinmediğinden hastaların radikal tedavisinden söz edilememektedir. Bu nedenle tam bir tedavi başlarsa olası değildir ve tedavi alanında çok çeşitli ilaçlar ve yöntemler varken bunlara yenileri

eklenebilmektedir. Psoriasis tedavisinde önde gelen gaye, tetikleyici faktörleri yok etmek ve hastaya olanaklar içindeki güvenli ve etkin tedavi yöntemleriyle uzun süre remisyonda tutmak olmalıdır.

Topikal retinoik asit plak tipi psoriasisde yaklaşık 30 sene öncesinden kullanılmaya başlanmıştır ve başlangıç sonuçları olmuştur. Ana etkisi bozulmuş olan keratinizasyonu düzeltmektedir

Biz çalışmamızda nonaromatik retinoid olan tretinoini %0.25 konsantrasyonda kullandık ve hastaların etkileri açısından da takip ederek ilacın etkinliğini değerlendirdik.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma gurubumuzu Haziran 1998-Haziran 1999 tarihleri arasında SSK İstanbul Eğitim Hastanesi

Dermatoloji Polikliniğimize başvuran kronik plak tip psoriasis tanısı almış 50 hasta oluşturdular. Hastaların 21'i kadın, 29'u erkek idi. Yaş ortalamaları kadınlarda 36.8, erkeklerde 39.5 idi. Hastaların sürelerinin ortalaması ise kadınlarda 9.9 yıl, erkeklerde 9.6 yıl idi. Çabılmaya alınan psoriasisli hastaların sistemik bir hastalık olmamasına dikkat edildi. Ayrıca gebe, emzirmekte olan ve gebe kalma ihtimali olan hastalar çabılmaya alınmadılar. Dört haftadır herhangi bir sistemik ve iki haftadır topikal ilaç kullanmayan hastalar çabılmaya dahil edildi. Tedavi öncesi tüm hastalarda rutin kan tahlilleri yapıldı. Yapılan dermatolojik incelemede psoriasis flideti ve yaygınlığı PASI (Psoriasis Area Severity Index) skoru ile değerlendirildi. PASI skorlaması tutulan vücut yüzeyi, skuam miktarı, eritemin derecesi ve psoriatik plakların infiltrasyonu belirlenerek hesaplandı.

Kronik plak tip psoriasisden oluşan 50 kişilik çabılma grubumuz günde iki kez tretinoin %0.25'lik jel'i (Retinojel) 6 hafta boyunca kullandı. Hastalara 6 hafta boyunca başka bir topikal tedavi kullanılmadığı söylendi.

İlaç etkinlikleri 3. haftada ve 6. haftada yapılan PASI skorlaması ile klinik açıdan değerlendirildi. Tedavi sonuçları SPSS (Statistical Package for Social Sciences) istatistiksel testleri ile değerlendirildi.

## BULGULAR

50 kişilik çabılma grubumuzun 29'unu erkekler (%58), 21'ini kadınlar (%42) oluştuyordu. 5 hastamız kontrollere gelmeme, yanlış tedavi uygulama nedeni ile, 5 hastamız lokal irritasyon (%10) oluşması ve bir hastamız ise (%2) koebner fenomeni görülmesi nedeniyle çabılma dışı bırakıldı. 39 hastamız çabılmayı tamamlayarak değerlendirmeye alındı. Bulgularımızın yaş ortalamaları 38.4 idi ve 24'ü erkek (%61.5), 15'i kadınlardan (%38.5) oluşuyordu. Hastaların süreleri 2 yıl ile 28 yıl arasında değişmekte olup ortalama 10.3 yıl olarak hesaplandı.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası yapılan karaciğer fonksiyon testleri ve serum transaminazları düzeyinde herhangi bir değişiklik saptanmadı. 5 hastamızda tedavinin ilk 3-4 günü içerisinde başlayan lokal irritasyon belirtileri nedeniyle tedavi kesildi. Bu irritasyon belirtileri 4 hastamızda eritem-yanma ve kaşıntı, 1 hastamızda ise sadece eritem fleklindeydi. Lokal irritasyon gösteren hastalarımız çabılmamızı dışı dışında bırakılmıflı olup ilacın kesilmesiyle bir iki gün içinde bu lokal irritasyon belirtileri kayboldu. 1 hastamızda koebner fenomeni gelişmiş olup çabılmaya dahil edilmedi ve başka tedavi programı uygulandı.

Çabılma programımızı tamamlayan 39 hastanın

başlangıç PASI skoru ortalaması 7.8 iken 3. haftanın sonunda 5.8 ve tedavi sonrasında yani 6. haftanın sonunda 3.6'ya düştü. PASI değerindeki değişimin yüzdesi 3. haftanın sonunda %24.6 ve 6. haftanın sonunda %54.5 olarak bulundu. Başlangıç PASI skorları ve tedavi sonu PASI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p < 0.05$ ).

## TARTIŞIMA ve SONUÇ

Topikal retinoidler toksikolojik bakımdan sistemik uygulamalar üzerinde pek çok avantaj sağlayan önemli bir tedavi tipidir. Topikal uygulama sonrası lokal ilaç yoğunluğunun artması ile sağlanan lokalize etkinlik yanında vücudun yükü ve ortaya çıkan sistemik toksisite minimize edilmektedir(1).

Topikal retinoidler 30 yılı geçkin süredir psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Retinoik asidin etki biçimi, hücre yenilenme ve keratinizasyon hızları ile ilgilidir. Ana etkisi bozulmuş olan keratinizasyonu düzeltmektir. Epidermal hücre yenilenmesindeki artış, psoriasis en belirgin özelliklerinden biridir. Topikal olarak uygulanan retinoik asit, mitotik aktiviteyi azaltmaktadır. Bu etki topikal steroidlerle sağlandıktan daha yavaş olmakla birlikte, daha kalıcı olmaktadır. Topikal retinoidler ayrıca hücre olgunlaşmasını düzene koyar, granüler tabakayı kalınlattırır. Parakeratozu normale çevirir, kan akımını artırır. Keratolitik etkisi vardır, hücreler arasında bağları parçalar, DNA sentezi ve lizozom stabilizasyonu üzerine etkilidir, keratinisotlerin ürettiği kollogenazı inhibe eder. LTB<sub>4</sub>'ün yol açtığı inflamasyonu inhibe eder. Topikal retinoidler psoriasis haricinde akne vulgaris, akne rozacea, iyatrojenik akneler, lamellar iktiyoz, darier hastalığında, liken planusta, hiperpigmente lezyonların soyulmasında, prekanseröz lezyonların tedavisinde, güneş ışığından hasarlanmış deride, verruca plana, verruca plantarisde kullanılmaktadır. Son zamanlarda hipertrofik skar, akne skarları, striae distansae da uzun süreli tedavilerde gelişmeler görülmüştür(2,3,4).

Topikal retinoidler içerisinde 30 yılı aşkın süredir psoriasis tedavisinde kullanılan ilk retinoid molekülü tretinoindir (trans retinoik asit). Genelde %0.1-0.2 ve 0.3 konsantrasyonlarında kullanılmaktadır. Topikal tretinoinin lokal irritan etkilerinden dolayı yeni arayışlar içerisine girilmiş ve 13-cis retinoik asit %0.1 krem ile ve ayrıca yeni bir reseptör-selektif topikal retinoid olan tazarotone (asetilenik retinoid AGN 190168) ile plak tipi psoriasis tedavisinde pek çok klinik çabılma vardır.

Krueger ve arkadaşları (5), hafif ve orta fliddeteki psoriatik plakların tedavisinde tazarotone jel'in güvenilirliğini ve etkinliğini göstermek için 153 hastayı kapsayan bir çabılma yapmıştır. Taşınan jel, %0,01, %0,05,

%0,1 tazarotene jel günde bir veya iki defa uygulanmıştır. 8 haftalık tedavi sırasında %0,01 jel ile minimal etkinlik görülmesine rağmen %0,05 ve %0,1 jel kullanımında tedavi başarıları %48-63 arasında değişmiştir. Tedaviye bağlı yan etkiler tedavi gören 216 plağın 48'inde görülmüştür.

H. Gollnic ve A. Menter'in (6) çalışmasında topikal kortikosteroid krem tazarotene jel ile birlikte kullanılması iki tedavi fleklinin birbirini tamamlama niteliğinde olduğunu göstermiştir. Tazarotene jelin neden olduğu lokal irritasyona kortikosteroidli krem iyileştirici rol oynar. Dahası tazarotene etkinliği kortikosteroid dozunun en alt düzeye indirilmesini mümkün kılarak epidermal atrofi gibi yan etkilerin azaltılmasına imkan verir.

Çalışmada 6 haftalık %0.25 konsantrasyonda topikal tretinoinin günde iki kez uygulanması ile plak tipi psoriasis lezyolarının tedavisinde PASI skorunda %54.5 değişim sağlanmıştır. Başlangıç PASI skorları ile tedavi sonu PASI skorları arasında anlamlı bir fark görüldüğünü, monoterapi olarak günde iki kez topikal tretinoin kullanımının orta derecede bir etkinliği olduğunu saptadık.

Topikal tretinoin tedavisinde retinoid dermatiti de olarak adlandırabileceğimiz deri irritasyonu, bazı olgularda koebner fenomeninin tetiklenmesi görülebilir. Bu lokal irritasyon belirtileri eritem, yanma, kaşıntı, kuruluk ve deskuamasyon fleklindedir. İlaça bağlı irritasyon nedenleri ilacın taşıyıcısına, deriye uygulanan miktara ve uygulama sayısına bağlıdır. İlacın uygulama yeri, uygulama yöntemi, başka iritanlarla beraber kullanılması ve uygulanan derinin özelliği, hastaya bağlı nedenler arasında sayılabilir. Çevre şartları ve nemliliği de irritasyona yol açabilmektedir (2,4). Bu irritasyon belirtileri nedeniyle topikal kortikosteroidlerle kombine kullanılması tercih edilebilir (7). Bizim çalışmamızda %0.25 tretinoin'in günde iki kez uygulanması ile 5 hastada 3-4 gün içerisinde lokal irritasyon belirtileri gözlenmiştir. Bu belirtiler 4 hastada eritem, yanma ve kaşıntı flekinde, 1 hastada ise sadece eritem flekinde olmuştur. Bu belirtiler tedaviyi kesme ile bir iki gün içerisinde düzelmiştir. Bir hastada koebner fenomeni gelişmiş olup başka tedavi programı uygulanmıştır.

Retinoik asit lokal olarak uygulandığında, deriden %5 gibi çok düşük oranda absorbe olur; bunun büyük bir kısmı idrarla, az bir kısmı feçesle bir hafta içinde atılır. Lokal uygulamada özellikle eritem ortaya çıktığında absorpsiyon artmaktadır. Lokal olarak retinoik asit kullanan hastaların %7 kadarında karaciğer fonksiyon testleri ve serum transaminazları yükselmektedir. Sistemik kullanımlarda bu etki daha çok olmaktadır (4). Bizim çalışmamızda aldığımız hastaların tedavi başlangıcında ve sonunda yapılan karaciğer fonksiyon testleri ve serum transaminazlarında herhangi bir

değişlik saptanmamıştır.

Topikal olarak uygulanan retinoik asitin deride bulunan bir sitokrom P450 enzimi olan CYP2S1 ile metabolize edildiği ve topikal tedaviye olan cevap etkilediği belirtilmektedir. Bu enzimin UV radyasyonu, katran, ve all-tans retinoik asit ile indüklendiği, psoriatik deride normal deriye göre daha fazla ekspresye olduğu gösterilmiştir (8).

Sonuç olarak, topikal tretinoinin, tek başına plak tipi psoriasis tedavisinde sonraki bir etkinliği vardır. Eritem-yanma-kaşıntı flekinde lokal irritasyon belirtileri ve koebner fenomenine neden olabilmektedir. fiu anda ülkemizde olmayan farmakolojik seçicilik ve topikal uygulamadan sonra minimal sistemik emilim, daha az sitotoksik etki ve minimal lokal etkileri ile yeni bir topikal retinoid olan Tazarotene'in (asetilenik retinoid) kullanılması daha uygun olacaktır.

---

## KAYNAKLAR

- 1- Verschore M, Bouclier M, Czernielewski J, Hensby C: Topical Retinoids: dermatol clin. 1993; 11(1) 107-115.
  - 2- Aydemir EH: Psoriasis ve Benzeri dermatozlar. Dermatoloji. Ed: Tüzün Y, Katoşyan A, Aydemir EH, Baransü O. İstanbul, Nobel tıp kitap evleri. İstanbul, Nobel tıp kitap evleri, 2. baskı, 1994.
  - 3- Kundakçı N: Psoriasis Tedavisi. XII. Prof. Dr. A Lütü Tat Simpozyumu. Ed: Erdem C. Ankara 1995.
  - 4- Savaşkan H, Tüzün Y: Eritemli- Skuamlı dermatozların retinoik ile tedavisinde alınan sonuçlar. Lepra Mec. 1980 11/106.
  - 5- Krueger GG, Drake LA, Elias PM et al: The safety and efficacy of tazarotene gel, a topical acetylenic retinoid, in the treatment of psoriasis. Arch Dermatol 1998; 134 (1): 57-60.
  - 6- Goonick H, Menter A: Combination therapy with tazarotene plus a topical corticosteroid for the treatment of plaque psoriasis. Br J Dermatol 1999; 140 (suppl 54):18-23.
  - 7- Gürbüz O, Yazar fi, Baflaran E: Lokalize psoriasis vulgaris tedavisinde topikal retinoik asit ve kortikosteroid etkilerinin klinik ve histopatolojik karşılaştırılması: Lepra Mec 1985; 16/3.
  - 8- Smith G, Wolf CR, Deeni YY, Dawe RS, Evans AT, Comrie MM, Ferguson J, Ibbotson SH: Cutaneous expression of cytochrome P450 CYP2S1: individuality in regulation by therapeutic agents for psoriasis and other skin diseases. Lancet 2003 Apr 19;361(9366):1336-1343.
-